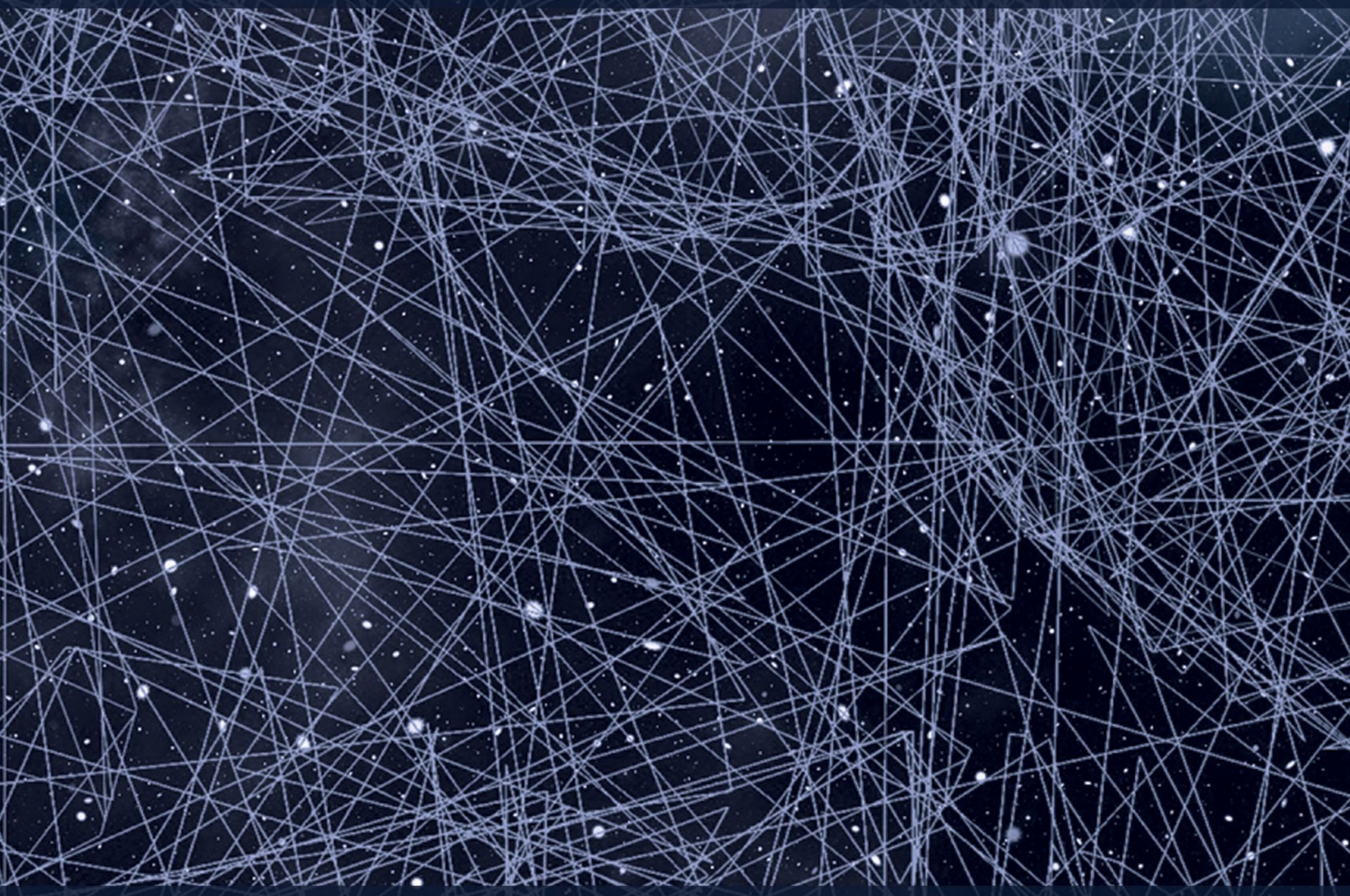
ÖĞRENME VE BELLEĞİN BİYOLOJİSİ



Prof. Dr. Fatma Şahin

LIVRE DE LYON
2023

Fen Bilimleri

ÖĞRENME VE BELLEĞİN BİYOLOJİSİ

Prof. Dr. Fatma Şahin

LIVRE DE LYON
Lyon 2023

ÖĞRENME VE BELLEĞİN BİYOLOJİSİ

Prof. Dr. Fatma Şahin

LIVRE DE LYON
Lyon 2023

Öğrenme ve Belleğin Biyolojisi

Author •. Prof. Dr. Fatma ŞAHİN Orcid •.0000-0002-6291-0013
Cover Design • Motion Graphics
Book Layout • Motion Graphics
First Published • January 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-516-8

copyright © 2023 by Livre de Lyon
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon
Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France
website • http://www.livredelyon.com
e-mail • livredelyon@gmail.com



ÖN SÖZ

Öğretmenlerin öğrencilerinin nasıl öğrendiğini, öğrenmelerindeki engellerin neler olduğunu bilmeleri eğitimin kalitesinin arttırılması açısından önemlidir. Son zamanlarda öğretmenlerin "öğrencilerde ciddi öğrenme sorunları var", "öğrenci öğrenemiyor", "öğrencilerimin öğrenmesi için ne yapmalıyım" gibi yakınmalarına sıklıkla rastlanmaktadır. Bunun sebepleri üzerinde tartışan bilim insanları öğrenmeyi açıklamada tek başına pedagojinin yeterli olmadığını, biyolojik faktörlerin de incelenmesi gerektiğini ortaya koymuşlardır. Öğrenmede biyolojik faktörlerin önemli olduğu birçok eğitimci tarafından bilinmektedir. Ancak öğrenme ve belleğin beyinde nasıl gerçekleştiği ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır. Görüntüleme tekniklerinin gelişimi ile öğrenme ve bellekte beynin aktifleşen bölgelerinin görüntülenebilmesi eğitim araştırmaları için heyecan verici olmuştur. 1985 yılında, Jocelyn Fuller ve James Glendening tarafından zihin, beyin ve eğitim (nöroeğitim) fikri ortaya atılmıştır. Bu yazarlar, beyin yapısı ve işlevi bilgisini kullanarak kaliteli öğretimin önemini vurgulayacak bir bilim alanının gelişimini önermişlerdir. 1990'larda OECD (2007)'nin "bir öğrenme biliminin doğuşu" raporundan bu yana, beyinde öğrenmeye karşı eğitimcilerin ve araştırmacıların ilgisi artmıştır. Ancak bu bilgilerin sınıfta nasıl uygulanabileceği ile ilgili tereddütler ve direnç hala devam etmektedir. Çünkü nörobiyolojinin eğitim ortamlarında başarılı bir şekilde nasıl uygulanabileceği ile ilgili bilgi ve kaynaklar sınırlıdır. Nörobiyoloji öğrenme ve gelişimin nöronal mekanizmaları hakkındaki bilgiyi eğitim alanındaki içgörülerle bütünleştirmeyi amaçlamaktadır. Biyoloji ve eğitim alanlarını birleştiren araştırma, üniversite dersleri veya programları hala çok azdır. Var olan bilgilere de eğitimcilerin çoğu erişememektedir. Eğitimdeki bu eksikliği gidermeye bir katkı olacağı düşüncesiyle bu kitap tasarlanmıştır.

Öğretmenler nörobiyolojiden edindikleri bilgilerle öğrencilerin dikkat, motivasyon, bellek mekanizmaları, uyku, sağlık, stres gibi öğrenmeyi etkileyen

faktörleri değerlendirerek eğitim sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Nörobiyolojinin ve nöropsikolojinin temel ilkelerinin öğretmenlerin bilgi tabanının bir parçası olması ve öğretmen eğitimine entegre edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Öğretmenler, öğrenme ve bellek oluşumunun nöroeğitimsel boyutunu pedagojik alan bilgisine eklenmesi öğrencinin bilgi ve kavrayışını anlamada yararlı olacağı kanaatindeyiz. Bu öğretmenlere pedagojik yaklaşımları ve mesleki deneyimleri ve dolayısıyla öğretimleri hakkında düşünmeleri için yeni bir bakış açısı verebilecektir.

Bu çalışmanın amacı öğrenmeyi nöron ve beyin düzeyinde açıklamaya çalışan özgün bir eser oluşturmaktır. Diğer bir ifade ile öğrenmeyi biyoloji açısından açıklamaya çalışmaktır. Biyoloji ve eğitim alanlarında araştırmacılar ve uygulayıcılar arasındaki diyaloğu desteklemeyi ve disiplinler arası ortaklıkları teşvik etmeyi amaçlamaktadır. Kitapta öncelikle öğrenme ve belleğin oluşumunda rolü olan nöron ve beynin yapısı, fonksiyonlarına yer verilmiştir. Daha sonra nörobilişsel ve yapılandırmacı yaklaşım gibi nöroeğitim öğrenme kuramlarına, nöroplastisite, türleri ve moleküler mekanizmaları ile nöroplastisitede etkili olan genetik ve epigenetik faktörler açıklanmıştır. Eserin eğitim öğretim alanına ilgi duyan öğretmen, öğrenci, akademisyen ve her bir alandan okuyucunun yararlanabileceği düşünülmektedir.

Saygılarımla

Prof. Dr. Fatma Şahin

İÇİNDEKİLER

	ÖN SÖZ	I
Bölüm 1	ÖĞRENME VE BELLEK BİRİMİ: NÖRON	1
Bölüm 2	HÜCRELER ARASI SİNYAL İLETİMİ	25
Bölüm 3	ÖĞRENME VE BELLEĞİN ANATOMİSİ	45
Bölüm 4	BELLEĞİN NÖROKİMYASI	79
Bölüm 5	BELLEK VE BELLEK TÜRLERİ	113
Bölüm 6	BELLEK SİSTEMLERİ VE TEORİLERİ	147
Bölüm 7	NÖROBİLİŞSEL TEORİ VE YAPILANDIRMACILIK	177
Bölüm 8	EĞİTİMDE YENİ BİR YAKLAŞIM: NÖROEĞİTİM	199
Bölüm 9	OMURGASIZ HAYVANLARDA ÖĞRENME VE BELLEĞİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI	219
Bölüm 10	SİNAPTİK BELLEK TEORİSİNE ELEŞTİRİLER	241
Bölüm 11	NÖROPLASTİSİTE	259
Bölüm 12	NÖROPLASTİSİTE VE ÇEŞİTLERİ	275
Bölüm 13	NÖROPLASTİSİTENİN DÖRT FARKLI BİÇİMİ: LTP, LTD, SİNAPTOGENEZ VE NÖROGENEZ	301
Bölüm 14	NÖROPLASTİSİTEDE UZUN SÜRELİ DEPRESYON (LTD) VE UZUN SÜRELİ POTANSİYASYON (LTP)	317
Bölüm 15	UZUN SÜRELİ GÜÇLENME (LTP) VE UZUN SÜRE DEPRESYON (LTD)'UN MOLEKÜLER MEKANİZMASI	353
Bölüm 16	NÖROPLASTİSİTEDE YENİ DİKENLERİN VE HÜCRE İSKELETİNİN OLUŞUMU	395
Bölüm 17	NÖROPLASTİSİTEDE GENLER VE EPİGENETİK MEKANİZMALAR	423

BÖLÜM 1

ÖĞRENME VE BELLEK BİRİMİ: NÖRON

"Birlikte ateşlenen nöronlar aynı anda birbirine de bağlanır."
Donald O. Hebb, 1949

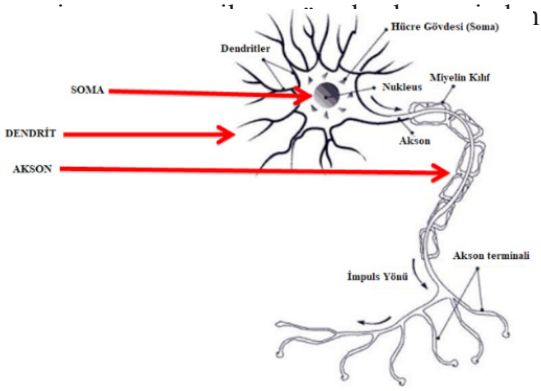
GİRİŞ

Sinir sisteminin yapısal ve işlevsel birimi nöronlardır. Nöronlar çevrelerindeki fiziksel ve kimyasal değişiklikleri algılayıp bunlara tepki göstermek üzere özelleşmişlerdir. Bunlar sinirsel uyarıları diğer nöronlara ve sinir sistemi dışındaki diğer hücrelere iletirler. Sinir dokusunda nöronlardan başka nöronlara destek olan nöroglia hücreleri de bulunmaktadır. Nöroglialarının öğrenme ve bellekte önemli görevleri vardır. Nöronların birbirleriyle ilişki kurdukları özel birleşme yerlerine sinaps denir. Sinapslarda, biyokimyasal ve biyoelektrik sinyaller bir hücreden diğerine geçer. Mevcut sinapsların gücünü değiştirmek, yenilerini eklemek veya eskilerini çıkarmak, bellek oluşumu için kritik öneme sahiptir. Anılar, belirli nöron grupları yeniden etkinleştirildiğinde ortaya çıkmaktadır. Başka bir deyişle, bir anıyı hatırlamak, belirli bir nöron grubunu yeniden aktive etmeyi içermektedir. Belirli sinaptik bağlantıların güçleri değiştirilerek, sinaptik plastisite oluşmaktadır. Bu bölümde öncelikli olarak öğrenme ve belleğin birimi olarak görülen nöronların yapısına, fonksiyonlarına ve çeşitlerine yer verilmiştir. Ayrıca nöronlarda uyarıların alınması ve iletilmesi için gerekli olan aksiyon potansiyelinin oluşması gibi mekanizmalara yer verilmiştir.

1. NÖRON ve YAPISI

Sinir sistemi öğrenme ve bellek gibi işlevlerini nöronlar ve onları çevreleyen nöronal olmayan hücreler (glia hücreleri) arasındaki iletişimle yapmaktadır. Bu hücreler, gelen uyarılara yanıt olarak uyarılma ve değişikliklere uğrama yeteneğine sahiptir. Nöronal plastisite olarak bilinen bu yetenek, öğrenme ve bellek için biyokimyasal temeli oluşturan nöronlar arasındaki bağlantıların gücü, bileşimi ve etkinliğinde uzun süreli değişikliklere izin vermektedir. Sinir hücreleri birbirleriyle sinapslar yoluyla iletişim kurmaktadır.

Bu bölümde sinir hücreleri ve glia hücrelerinin yapısal ve işlevsel özelliklerine yer verilmiştir. Nöronlar sinir sisteminin yapı taşlarıdır. Nöronlar elektrokimyasal bir işlemle uyarıları taşımak için özelleşmiş hücrelerdir. İnsan beyninde 100 milyara yakın nöron bulunmaktadır. Bu nöronlar değişik şekil ve büyüklüktedirler. Nöronlar birbirleriyle elektrokimyasal bir işlemle haberleşirler. Nöronlar, impulsları almak, iletmek, ilerletmek, hücresel aktiviteleri başlatmak, nörotransmitter ve diğer uyarı moleküllerini salgılamakla görevlidirler (Aktümsek, 2021). Nöronların be alınmasına ve her yerine taşımasına izin vermektedir. Görevleri ve bulundukları yerlere göre nöronlar farklı şekil ve yapıda olabilirler. Nöronlar, soma, dendritler, akson ve terminal butonlar (akson ucu) olmak üzere 4 temel yapıdan oluşmaktadır (Şekil 1) (Bear vd., 2001).



Şekil 1: Nöronun Yapısı (Bear vd., 2001)

1.2. Soma (Hücre Gövdesi)

Somanın işlevi nöronu korumak ve verimli çalışmasını sağlamaktır. Soma, kendisini koruyan ama aynı zamanda yakın çevresiyle etkileşime girmesine izin veren bir zarla çevrilidir. Soma'nın merkezinde nukleus yer almaktadır. Soma endoplazmik retikulum, mitokondri, golgi, nissl, nörofibriller ve polizomlar gibi organellere sahiptir. Protein sentezinden sorumlu olan Nissl cisimcikleri akson ve dendritler boyunca bulunmaktadırlar. Hücresel aktivite sırasında parçalanan proteinlerin yer değiştirmesini sağlamaktadır. Nissl cisimciğinde sentezlenen protein golgi kompleks'inde, geçici olarak depolanır ve burada protein yapısına karbonhidrat eklenebilir. Daha sonra makromoleküller, sinir terminallerine iletilmektedir. Golgi'nin hücre membranlarının ve lizozom üretiminde sentezinde aktiftir. Akson terminallerindeki sinaptik yapıların oluşumunda da rol oynamaktadırlar. Hücre gövdesi, dendritler ve aksonlarda yer yer dağılmış olarak mitokondriler bulunmaktadır. Enerji üretiminden dolayı sinir hücrelerinde önemlidir. Nöronda sinir impulsunun başlaması ile iletiminin oluştuğu yer plazma membranıdır. Plazma membranı bazı iyonların diffuzyonla geçişine izin veren, bazı iyonların geçişine izin vermeyen yarı geçirgen bir zardır (Chambers vd., 2019; Koz vd., 2021; Köylü, 2021).

1.3. Akson

Akson tepeciğinden tek bir uzantı ile başlayıp, hücre gövdesinden çok uzaklara giden nöronun önemli bir yapısıdır. Sinyal iletiminde önemli görevleri bulunmaktadır. İletim hızı aksonun kalınlığı ile ilişkilidir. Akson çapı arttıkça hızı da artmaktadır. Aksonun başlangıç kısmında mitokondri, mikrotübüller ve granülsüz endoplazmik retikulum görülmektedir. Bu bölgede nissl cisimciği, yağ inklüzyonları ve pigment bulunmaz. Aksonun işlevi, elektrik sinyallerini diğer nöronlara iletmek için sinyalleri hücre gövdesinden terminal butonlara taşımaktır. Bazı aksonlar, aksonu izole eden ve sinyallerin daha hızlı iletilmesine yardımcı olan miyelin ile kaplıdır. Ranvier boğumu, miyelinli nöronların aksonlarında miyelin maddesini oluşturan Schwann hücreleri arasında kalan boşluklara Ranvier boğumu denilmektedir.

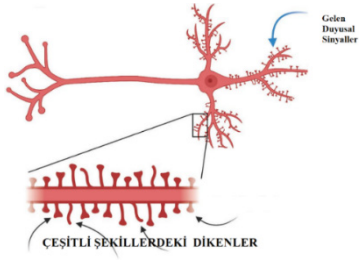
Uyarılar bu boğumlardan elektriksel sıçramalarla ilerlemektedir. Beyin veya omuriliğin içinde toplanmış sinir hücre gövdesine nükleus, dışında kalanlara ise ganglion denilmektedir. Beyin ya da omuriliğin içinde birbirine paralel uzanan nöron lif demeti traktus ya da fasikulus, dışındakilere ise sinir olarak bilinmektedir. Aksonun görevi, kas, bez ve sinir hücrelerine bilgi iletmektir. Aksonun ilettiği bu mesaj aksiyon potansiyelidir. Aksiyon potansiyeli, elektriksel ve kimyasal bir olaydır. Aksiyon potansiyeli her akson dalına tüm gücüyle iletilmektedir. Nöronlar, aksonları ile etki etmek istedikleri efektör organlara kadar uzanırlar. Daha sonra nörotransmitter denilen kimyasal maddelerle etkinin görülmesi istenen hücreleri uyarmaktadırlar. Aksonların ince dallarının ucunda bulunan küçük yumrulara terminal buton denir. Bir aksiyon potansiyeli terminal butonlara ulaştığında, nörotransmitter adı verilen kimyasal moleküller salınmaktadır. Nörotransmitterler alıcı hücre (postsinaptik nöron)'yi uyarır (excitation) veya engeller (inhibition). Sinir aksonları bu kavşaklarda tespih tanesi gibi genişlemeler (varikosit) yapar. Böylece nöronun uyarılması efektör hücrelerin bütün olarak uyarılmasını sağlar (Chambers vd., 2019; Koz vd., 2021; Köylü, 2021).

1.4. Dendritler

Dendritler, nöronun genellikle aksonlardan daha kısa ve daha çok olan dallanmış kısmıdır. Amaçları, diğer nöronlardan bilgi almak ve elektrik sinyallerini hücre gövdesine iletmektir. Bazı nöronlar kısa dendritlere sahipken, diğerleri daha uzun dendritlere sahiptir. Merkezi sinir sisteminde nöronlar uzundur ve diğer birçok nörondan sinyal almalarına izin verebilecek karmaşık

dalları bulunmaktadır. Örneğin, beyincikte bulunan Purkinje hücreleri, binlerce başka hücreden sinyal almak için oldukça gelişmiş dendritlere sahiptir. Nöral iletişimde dendritler önemli alıcılarıdır. Mesaj hücrenin terminal butonlarıyla sinapslara ve oradan da postsinaptik nörona iletilmektedir. Dendritler nöronun dallanmış çıkıntılarıdır (Gerstner & Kistler, 2012).

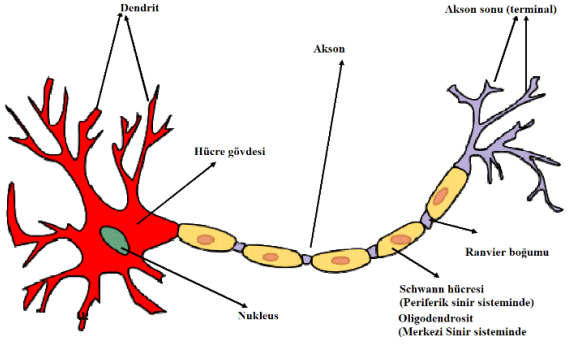
Dendritik Dikenler: Dendritik dikenler, sinaptik güç için bir depolama alanı olarak görev yapmaktadır. Elektrik sinyallerinin nöronun hücre gövdesine iletilmesine yardımcı olmaktadır. Çoğu dikenin yumrulu bir başı (diken başı) ve dikenin başını dendritin şaftına bağlayan ince bir boynu vardır. Tek bir nöronun dendritleri yüzlerce ila binlerce diken içermektedir (Şekil 2). Bellek depolama ve sinaptik iletim için anatomik bir substrat sağlayan dikenlere ek olarak, nöronlar arasındaki olası temasların sayısını artırmaya da hizmet etmektedir. Ayrıca nöronların aktivitesindeki değişikliklerin diken morfolojisi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu belirtilmiştir. Dendritik dikenler, yüzeylerinde glutamat reseptörlerini (AMPA ve NMDA reseptörü) içermektedir. Dendritik dikenler plastiktir. Yani şekil, hacim ve sayı bakımından önemli değişiklikler göstermektedir. Dikenler öncelikle bir aktin hücre iskeletine sahip oldukları için dinamiktirler (Gerstner & Kistler, 2012; Hering & Sheng, 2001).



Şekil 2: Dendritik Dikenler (Stratton & Khanna, 2020)

1.5. Akson Terminalleri (Terminal Butonlar)

Aksonların uçlarında uyarı iletimini sağlayan nörotransmitterlerin salınmasından sorumlu akson terminali (terminal buton) bulunmaktadır (Şekil 3). Terminal butonlar, aksonların ucunda bulunan küçük yumru şeklindeki yapılardır. Aksiyon potansiyeli terminal butonlara ulaştığında, nörotransmitter maddeler salınmaktadır. Nörotransmitterlerin temas ettikleri hücreyi uyarabilirler ya da inhibe edebilirler. Bu da temas ettikleri hücrenin aksonunda bir aksiyon potansiyeli oluşup



Şekil 3: Nöronda Akson Terminaller (Kohno, 2018)

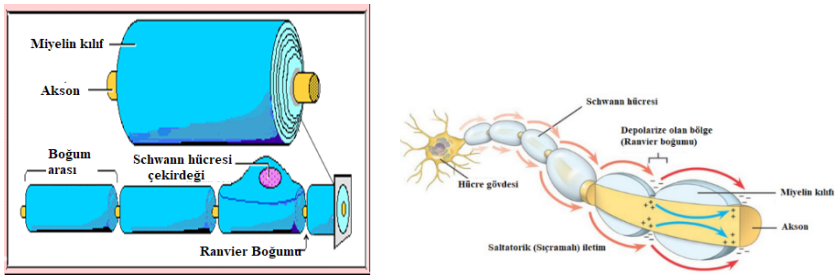
oluşmayacağını belirlemektedir. Akson tepeciği aksonu hücre gövdesine bağlar. Akson tepeciği elektriksel sinyalin meydana geldiği yerdir (Kohno, 2018).

1.6. Miyelin Kılıf

Periferik (çevresel) sinir sisteminde bazı nöronlar miyelin kılıf denilen bir tabaka ile çevrelenmiştir. Miyelin kılıf, nöronda uyarı eşiğini düşürüp, uyarıların hızını arttırmaktadır. Protein ve lipitten oluşan bir dokudur. Miyelin kılıf glia hücrelerinden olan Schwan hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Miyelin kılıf aksonların etrafını yaran yalıtkan bir yapıdır. Bu özelliği ile elektriksel iletim sırasında enerjinin korunmasını sağlayarak, akson boyunca elektriksel uyarının iletimini hızlandırmaktadır.

1.7. Ranvier Boğumları

Miyelinli aksonlarda miyelini oluşturan Schwann hücreleri arasında kalan boşluklara Ranvier boğumları denilmektedir (Şekil 4). Uyarılar bu boğumlardan elektriksel sıçramalar halinde miyelin kılıfları sinirlerin aksonlarını yalıtmaktadır. Bu kılıflar, periferik sinir sisteminde Schwann hücreleri tarafından ve merkezi sinir sisteminde oligodendrositler tarafından üretilen plazma zarının lipid açısından zengin bir uzantısıdır. Miyelin kılıfı, akson boyunca bir aksiyon potansiyelinin yayılması için gerekli olan Ranvier boğumları adı verilen özel bölgeler tarafından aksonun uzunluğu boyunca düzenli olarak kesintiye uğramaktadırlar. Ranvier boğumları, impulsların bir nörondan diğerine iletilme hızı ve zamanlamasında esastır. Depolarizasyon boğumlarda gerçekleşmektedir. Miyelin kılıfının sinir iletimi açısından fonksiyonu önemlidir (Reece vd., 2021).

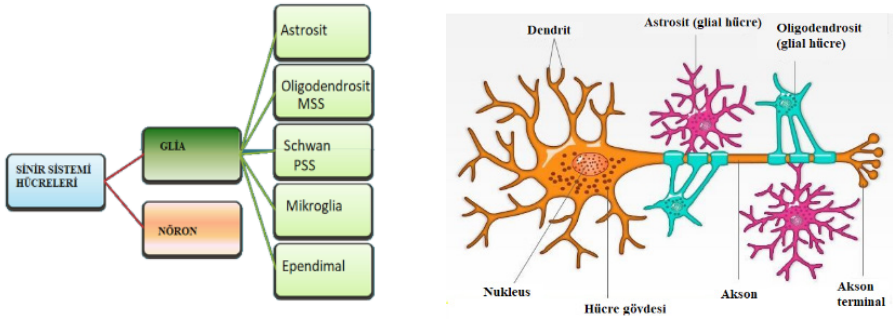


Şekil 4: Miyelinli Nöron ve Ranvier Boğumları (Nilsson, 2006)

1.8. Nöroglia (Glia)

Nöronlardan sayıca 10-50 kat fazladırlar. Beyin hacminin % 20-45'ini oluşturmaktadırlar. Sinir sistemindeki hücrelerin %90'nı oluşturmaktadır.

Nöronlar gibi aksiyon potansiyeli üretmezler. Bu yüzden elektriksel sinyal iletiminde doğrudan rol oynamazlar ama dolaylı yoldan etkide bulunurlar. Glia hücrelerinin sinir hücrelerini sarmak, onları bir arada tutmak, sinir hücreleri için besin ve oksijen sağlamak, bir sinir hücresini diğerlerinden ayırmak, patojenleri imha etmek ve ölü nöronları temizlemek gibi görevleri vardır. Astrositler, Oligodendrositler, Mikroglia (mikrositler) ve Ependimal Hücreleri merkezi sinir sisteminde bulunan glia hücreleridir (Şekil 5). Schwann hücresi, satellit, enterik glia hücresi ise çevresel sinir sisteminde bulunan glia hücreleridir (Thau, 2021); Kaminsty vd., 2016).



Şekil 5: Glia Hücreleri (Kaminsty vd., 2016)

Astrositler: Astrositler nöronların sağlıklı çalışmalarını sağlayacak ortamı hazırlamaktadır. Astrositlerin görevleri; kan-beyin bariyerini oluşturma, nörotransmitterlerin düzenlenmesi, ölü hücreleri ve atıkları temizleme, beyne giden kan akışının düzenlenme, aksonların aktivitesini senkronize etme ve beyin enerji metabolizması ve homeostaz'ı sağlamaktır. Ayrıca sinaps oluşumunda nöronlar arasındaki iletişimi düzenlemektedir. Uzun süreli potansiyel artışı ve azalışında astrositler doğrudan görev almaktadırlar. **Oligodendrositler;** temel amacı, bilginin beyindeki aksonlar boyunca daha hızlı hareket etmesine yardımcı olmaktır. Miyelinli aksonlarda miyelin kılıfını oluştururlar. Mitoz geçirme ve rejenerasyon kapasiteleri fazla değildir. **Ependimal hücreler:** Merkezi sinir sisteminin bütün hücreleri bu tabakadan gelişir ve daha sonra görev yapacakları yere göç ederler. **Mikroglialar (mikrositler):** nöronda ölü hücreleri, artık ürünleri ve patojenleri yok ederler. Sinaptik budama ile dendrit-akson sinapslarının doğru oluşmasında görev almaktadır (Ludwing vd, 2021; Kaminsky vd., 2021).

2. NÖRONLARIN SINIFLANDIRILMASI

2.1. Görevlerine Göre Nöron Çeşitleri

Milyarlarca nöron ve çok çeşitli varyasyonlar olmasına rağmen, nöronlar işlevlerine göre duyu nöronları, motor nöronlar ve ara nöronlar olarak üç temel gruba ayrılırlar (Reece vd., 2021; Thau vd., 2021).

Duyusal (Afferent/Getirici) Nöronlar: Afferent nöron olarak adlandırılan duyusal nöronlar, duyu alıcılarından merkezi sinir sistemine ve beyne doğru sinir uyarıları taşıyan sinir hücreleridir. Bu sinir uyarıları beyne ulaştığında görme, işitme, tat alma ve dokunma gibi duyumlara çevrilmektedir. Çoğu duyusal nöron, psödounipolar olarak karakterize edilmektedir. Yapılarında sadece akson bulunduğu için bu nöronlara tek kutuplu nöronlar da denilmektedir. Duyu nöronlarında dendrit bulunmamaktadır. Hücre gövdesinde iki adet akson bulunmaktadır. Bu aksonlardan bir tanesi reseptöre diğer kolu ise merkezi sinir sistemine gitmektedir.

Ara Nöronlar (internöron): Ara nöronlar internöron olarak da adlandırılmaktadır. Merkezi sinir sisteminde duyusal ve motor nöronların birbirleriyle iletişim kurmasını sağlar. Nöronların % 90'u internörondur. Bilgi işleme, depolama ve doğrulama işlevi yaparlar. Ara nöronlar, beyin ve omurilikteki çeşitli nöronları birbirine bağlar ve kısa aksonları nedeniyle tanınması kolaydır. Motor nöronlar gibi internöronlar da çok kutupludur. Yani bir akson ve birkaç dendritten oluşmaktadır. Nöronlar arasında bir bağlantı görevi görmenin yanı sıra, internöronlar farklı karmaşıklıkta devreler oluşturarak birbirleriyle iletişim kurabilirler. Ara nöronlar arasındaki iletişim, beynin öğrenme, düşünce, his, irade, bellek, konuşma ve karar verme gibi karmaşık işlevleri yapılmasına yardımcı olurken, refleksler ve yeni nöronların yenilenmesi anlamına gelen nörogenezde de hayati bir rol oynarlar.

Motor (Efferent/Götürücü) Nöronlar; Efferent nöronlar olarak adlandırılan motor nöronlar kas ve salgı hücreleri gibi efektörlere sinyal taşırlar. Motor nöronlar, merkezi sinir sisteminden kaslara, hareketleri için uyarı taşıyan sinir hücreleridir. Kas hareketini tetiklemek için nörotransmitterler salınımını uyarırlar. Motor nöronlar beyin sapında veya omurilikte bulunur ve vücuttaki kaslara, bezlere ve organlara bağlanırlar. Bu tip nöronlar, kas hareketlerini doğrudan veya dolaylı olarak kontrol etmek için omurilik ve beyin sapından iskelet ve düz kasa sinyaller iletmektedirler. Örneğin, elinizle sıcak bir yüzeye dokunduktan sonra duyu nöronlarından mesaj alınmıştır. Motor nöronlar daha sonra elin sıcak yüzeyden uzaklaşmasına neden olur. Motor nöronların bir grubu

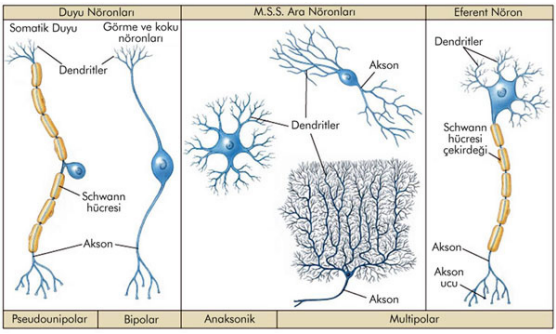
omurilikten vücudun kaslarına diğer grubu ise beyin ile omurilik arasında uyarı ileten nöronlardır. Motor nöronlar çok kutuplu olarak karakterize edilir. Bu, hücre gövdesinden çıkıntı yapan bir akson ve birkaç dendritleri olduğu anlamına gelmektedir.

2.2. Yapılarına Göre Nöron Çeşitleri

Sinapslar aksodendritik, aksoaksonik ve aksosomatik olarak üçe ayrılırlar (Şekil 6) (Bryne, 2016; Haines & Lancon, 2003).

Tek Kutuplu (Unipolar) Nöronlar: Aynı kutuptan tek bir akson ve tek bir dendrit çıkan nöronlardır. Duyu nöronları bu nöronlara örnektir.

İki Kutuplu (Bipolar) Nöronlar: Bipolar nöronların hücre gövdesinden uzanan iki uzantısı vardır. Bir tarafın ucunda akson, diğer tarafında dendritler bulunur. Bu tip nöronlar çoğunlukla gözün retinasında bulunur. Ancak sinir sisteminin burun ve kulak işlevine yardımcı olan kısımlarında da bulunabilirler. Gövdeden çıkan iki uzantısı karşıt kutuplara giden nöronlardır. Genellikle görme ve koku alma organında bulunan nöronlar bu şekildedir.



Şekil 6: Yapılarına Göre Nöron Çeşitleri (Bryne, 2016)

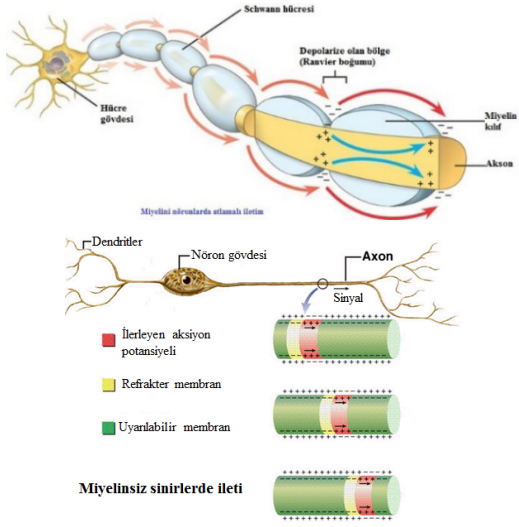
Çok Kutuplu (Multipolar) Nöronlar: Bu nöronların tek bir aksonu ve ondan uzanan simetrik çok sayıda dendriti vardır. Merkezi sinir sistemindeki motor ve ara nöronlarının büyük bir kısmı bu tiptedir.

3. NÖRONDA UYARI İLETİMİ

Nöronlar ve onların kontrol ettiği hücreler arasındaki iletişim sinir impulsunun iletimi ile başarılmaktadır. Bir sinir impulsu, nöronun hücre membranı tarafından alınan elektriksel, kimyasal, termal ya da mekaniksel uyarılara cevap olarak meydana gelmektedir (Faber & Pereda, 2018; Clemens, 1996).

3.1. Sinir Hücresinin Membran Özellikleri

Bütün hücrelerde, hücre içi ve dışı arasında bir potansiyel farkı vardır. Dışına oranla hücre içi negatiftir. Hücre içinde çeşitli anyonlar (protein) ve dışa oranla 30 misli fazla potasyum iyonu bulunmaktadır. Dışta ise içe göre 10 kat fazla sodyum iyonu içermektedir. Aradaki konsantrasyon farklılığı nedeniyle bu iyonlar içeriye veya dışarıya geçmek isterler. Ancak zarın özelliği ve elektriksel yük nedeniyle sodyum ve potasyumun hareketleri kısıtlıdır. Akson zarında Na^+– K^+ pompası denilen mekanizma difüzyona karşı iş yaparak Na^+'un içeri girişini, K^+'un da dışarı çıkışını engellemektedir. Na^+ – K^+ pompası ATP harcayarak Na^+'un hücre dışına, K^+'un ise hücre içine taşınmasını sağlamaktadır.



Şekil 7: Miyelinli ve Miyelinsiz Nöronlarda Uyarı İletimi (Clemens, 1996)

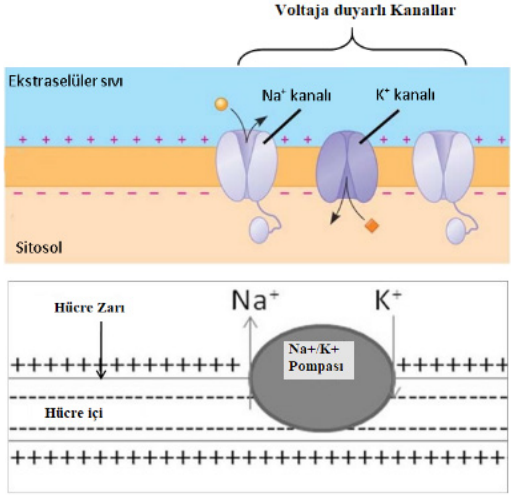
Aksonal İletim: Aksonlarda elektriksel iletim aksonun miyelinli olup olmamasına göre iki şekilde olmaktadır. Miyelinsiz aksonlarda uyarı iletimi, akson boyunca devamlı iletim şeklinde olmaktadır.

Miyelinsiz nöronlarda Na^+-K^+ pompaları akson boyunca yer almaktadır. Bu nedenle uyarı akson boyunca devam eder. Miyelinli aksonlarda atlamalı (saltatori) iletim şeklinde olmaktadır (Şekil 7). **Saltatori iletim;** ranvier boğumlarındaki voltaj kapılı kanallar aracılığı ile gerçekleşmektedir. **Membran Potansiyeli;** zar voltajı olarak da bilinmektedir. Hücrenin içi ve dışı arasındaki elektriksel potansiyel bir fark vardır. Genellikle hücrenin iç tarafı dış tarafa göre negatiftir ve -40 mV ile -80 mV arasında değişen bir voltaja sahiptir.

3.2. Membran Potansiyeli

Membran potansiyeli, hücrenin içi ve dışı arasındaki elektriksel potansiyel farkından kaynaklanmaktadır. Bir nöron istirahatte olduğunda, sinir impulsu oluşmaz. Bu durumda hücre zarının içi, dışına oranla negatif bir yüke

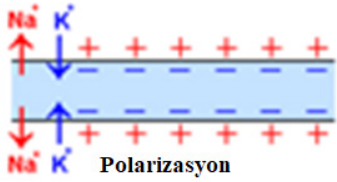
sahiptir. Hücre zarının içinde ve dışında yüklü iyon konsantrasyonu membran potansiyelini oluşturmaktadır (Şekil 8). Membran potansiyelleri, hücre zarlarının sodyum ve potasyum iyonlarının hücrelere serbestçe girip çıkmasını engelleyerek, bir dengeye ulaşmasına izin vermediği için ortaya çıkmaktadır. Ancak, potasyum iyonlarının hücre zarı boyunca hareket etmesine izin veren iyon kanalları, hücre içindeki pozitif yükü azaltmaktadır. Zardaki sodyum-potasyum pompası ile potasyum iyonları hücre içerisine, sodyum iyonları hücre dışına pompalanmaktadır. Her seferinde hücre içine taşınan her bir potasyum iyon çifti için, üç sodyum iyonunu hücre dışına taşınmaktadır. Bu pompalama işlemi için enerji kullanmaktadır (Campel & Reece, 2002).



Şekil 8: Voltaja Duyarlı Sodyum–Potasyum Kanalları ve Membran Potansiyeli (Campel & Reece, 2002; Clemens, 1996)

3.2.1. Polarizasyon

Hücre zarı genellikle, hücre içi hücre dışına göre negatif olduğundan dolayı elektriksel olarak yüklüdür yani polarizedir. İyonların dağılımı büyük ölçüde Na^+-K^+ ile oluşmaktadır. Sodyum potasyum pompaları, Na^+iyonlarını aktif olarak hücre dışına K^+'u ise hücre içine taşımaktadır. Hücre dışında Na+ve Cl-, hücre içinde K+ ve negatif yüklü aminoasitler fazladır. Hücre dışındaki fazla (+) yük ile hücre içindeki fazla



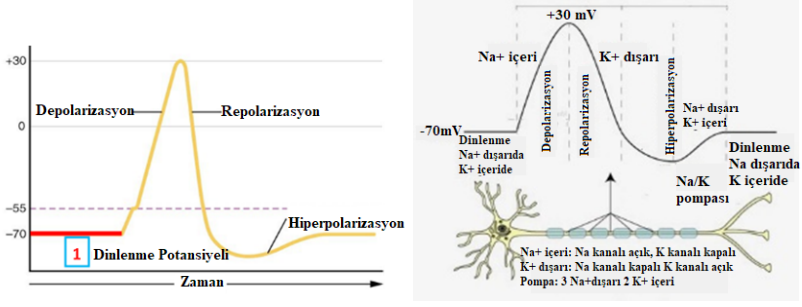
Şekil 9: Plazma Membranında Polarizasyon (Campel & Reece, 2002)

(–) yük hücre zarının iki yanında toplanmıştır. Na+/ K+pompası ile zarın iki yüzü arasındaki fark sürekli korunmaktadır. Aksiyon potansiyelinin oluşmadan önceki membran potansiyeline dinlenme (istirahat) potansiyeli denilmektedir. Dinlenme durumundaki (herhangi bir sinyal iletmeyen) nöronun dinlenim potansiyeli -70 mV'dur. Bu dönemde hücrenin içi dışına göre negatiftir ve membran polarize durumdadır (Şekil 9).

Nöron eşik değeri aşarsa işte o zaman bir aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Bu potansiyelin oluşumu voltaj-bağımlı iyon kanallarının değişiminden kaynaklanmaktadır. Bir nöron uyarıldığında, akson tepeciğinden nöron içerisine doğru hızla Na+ akışı meydana gelir. Bu bölgede voltaj-kapılı Na+ kanalları bol miktarda bulunmaktadır. Nöron uyarıldığında bu kanallar hızla açılır ve içeriye Na+pompalamaya başlar (Faber & Pereda, 2018; Önel, 2019).

3.2.2. Dinlenme potansiyeli

Hücre içinde negatif bir dinlenme potansiyeli oluşturmak için iyon kanalları, iyon pompaları ve voltaj kapılı iyon kanalları kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hücre içinde dinlenme potansiyeli oluşturma süreci, hücre dışında depolarizasyonu destekleyen bir ortam da yaratmaktadır. Sodyum potasyum pompası, depolarizasyon için hücrenin hem içindeki hem de dışındaki koşulların optimizasyonundan büyük ölçüde sorumludur. Hücreye pompalanan her iki pozitif yüklü potasyum iyonu (K+) için hücre dışına üç pozitif yüklü sodyum iyonu (Na+) pompalanmaktadır. Hücrenin dinlenme potansiyelinin oluşturulmasının yanı sıra, hücre dışında sodyum ve hücre içindeki potasyum konsantrasyonu artmaktadır. Hücre içinde potasyum ve hücre dışında sodyum daha fazla olmasına rağmen, oluşturulan dinlenme potansiyeli, plazma zarındaki voltaj kapılı iyon kanallarını kapalı tutmaktadır. Bu da plazma zarından

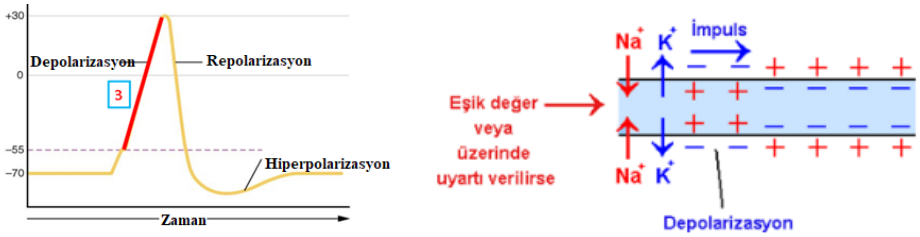


Şekil 10: Membran Potansiyelleri (Otto, 2016; Campbell & Reece, 2002)

pompalanan iyonların daha düşük konsantrasyonlu bir alana yayılmasını önlemektedir. Hücre içinde pozitif yüklü potasyum iyonlarının yüksek konsantrasyonda olmasına rağmen, hücre içi negatif yüklüdür (Şekil 10). Bu negatif yükü sağlayan anyonlar (proteinler)'dır (Reece vd., 2011).

3.2.3. Depolarizasyon

Depolarizasyonda voltaj kapılı sodyum kanalı önemli bir role sahiptir. Kanal açılınca depolarizasyona yol açar ve Na+iyonları hücre içine geçer. Kanal kapandığında/inaktif hale geldiğinde depolarizasyon sona ermektedir. Bir hücrede dinlenme potansiyeli oluşumundan sonra, o hücre depolarizasyona uğrama kapasitesine sahiptir. Depolarizasyon sırasında, zar potansiyeli hızla negatiften pozitife kaymaktadır (Şekil 11). Bu hızlı değişimin hücre içinde gerçekleşmesi için hücrenin plazma zarı boyunca çeşitli olayların gerçekleşmesi gerekir.



Şekil 11: Depolarizasyon (Campbell; Reece, 2002)

Sodyum-potasyum pompası çalışmaya devam ederken, hücre dinlenme potansiyelindeyken kapatılmış olan voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanalları, voltajdaki ilk değişime yanıt olarak açılırlar. Sodyum iyonları hücreye geri dönerken, hücrenin içine pozitif yük eklenir ve zar potansiyelini negatiften pozitife doğru değiştirirler. Hücrenin içi daha pozitif yüklendiğinde, hücrenin depolarizasyonu tamamlanır ve kanallar tekrar kapanır (Reece vd., 2011).

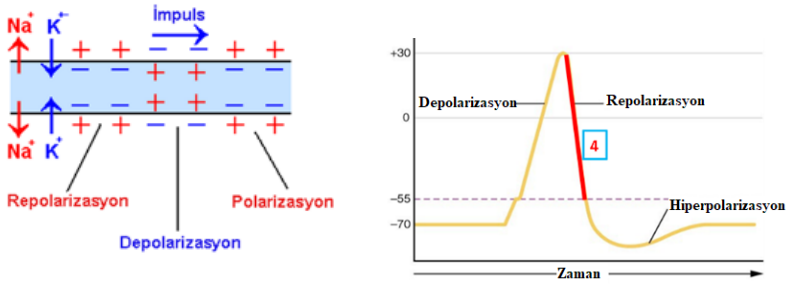
3.2.4. Lokal Potansiyeller (Dereceli Potansiyeller)

Lokal potansiyel değişiklik sadece oluştuğu bölge ve yakın komşu alanlarda meydana gelmektedir. Bu olayda sadece lokal potansiyel değişiklik meydana gelirken uyarı başka alana iletilmez. Nöronlar yüzeylerinde olan değişimlere yanıt verebilirler. Uyarılan hücre zarı sonucunda zar potansiyelleri etkilenir ve bazı lokal potansiyel değişimleri oluşmaktadır. Uyarılar, zardaki iyon kapılı kanalların açılmasını sağlayarak, zar potansiyelinde değişiklikler oluştururlar.

Böylece zar potansiyeli istirahat potansiyel düzeyinden daha negatif düzeye gelerek uyarılma daha da zorlaşmaktadır. Bu sırada oluşan elektriksel potansiyele **hiperpolarizasyon** denilmektedir. Lokal potansiyeller, uyaranın süresine, büyüklüğüne ve başlangıç noktasına uzaklığına göre değişebilmektedir. Lokal potansiyellerin; reseptör potansiyel, inhibe edici postsinaptik potansiyel, eksite edici postsinaptik potansiyel, son plak potansiyel ve Pacemaker potansiyelleri olarak dört farklı şekli vardır (Sadava vd., 2009; Otto, 2016).

3.2.5. Repolarizasyon

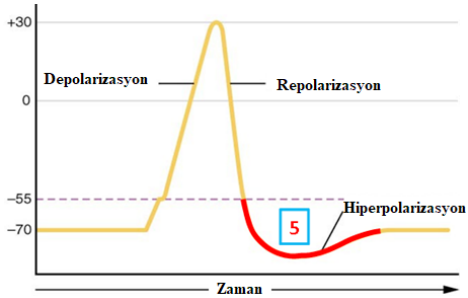
Bir hücre depolarize olduktan sonra, iç yükünde son bir değişikliğe uğrar. Depolarizasyondan sonra, hücre depolarizasyon sırasında açık olan voltaj kapılı sodyum iyonu kanalları tekrar kapanır. Hücre içindeki artan pozitif yük artık potasyum kanallarının açılmasına neden olur. Potasyum iyonları (K+)'nın elektrokimyasal gradyanı aşağı doğru hareket etmeye başlar. Potasyum hücre dışına çıktıkça hücre içindeki potansiyel azalır ve bir kez daha dinlenme potansiyeline yaklaşır (Şekil 12). Buna Repolarizasyon denir. Sodyum potasyum pompası bu süreç boyunca sürekli çalışmaktadır (Sadava vd., 2009; Otto, 2016).



Şekil 12: Repolarizasyon (Campbell & Reece, 2002)

3.2.6. Hiperpolarizasyon

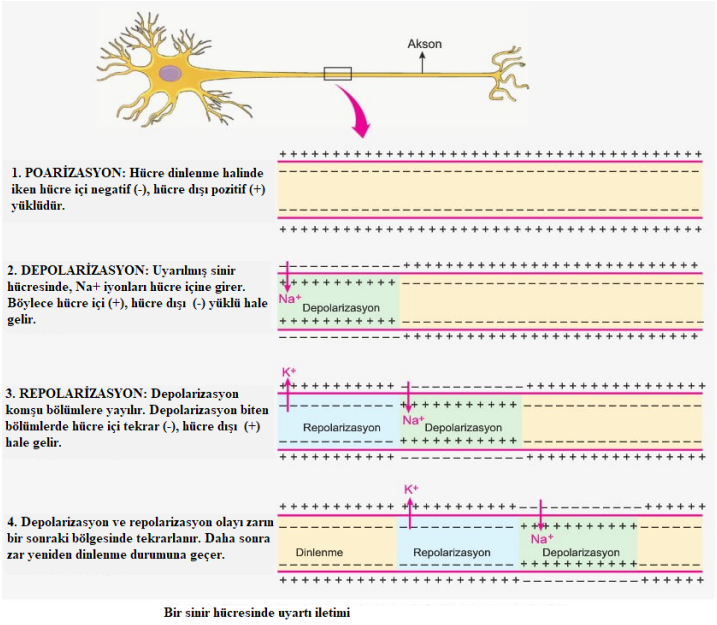
Repolarizasyon süreci, hücrenin potansiyelinde bir aşmaya neden olur. Potasyum iyonları aksondan o kadar çok hareket etmeye devam eder ki dinlenme potansiyeli aşılır ve yeni hücre potansiyeli dinlenme potansiyelinden daha negatif hale



Şekil 13: Hiperpolarizasyon (Campbell & Reece, 2002)

gelir. Böylece hiperpolarizasyon gerçekleşir (Şekil 13). Dinlenme potansiyeli, tüm voltaj kapılı iyon kanallarının kapanması ve sodyum potasyum iyon pompasının aktivitesi ile oluşmaktadır (Sadava vd., 2009; Otto, 2016).

Yukarıda açıklanan nöron membranında gerçekleşen uyarı iletimi aşamaları aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil 14).



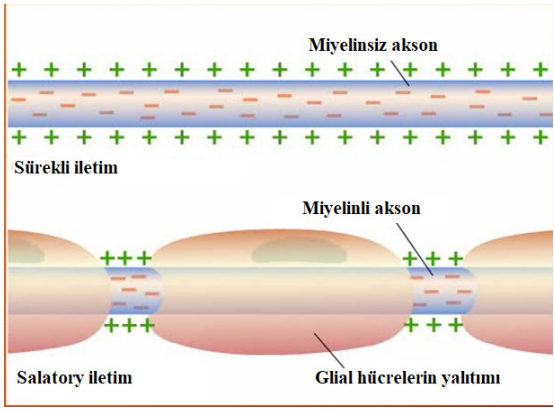
Şekil 14: Polarizasyon, Depolarizasyon, Repolarizasyon
(https://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Polarizasyon,
_depolarizasyon_ve_repolarizasyon..png)

Hep-Hiç yasası: Ya hep ya hiç prensibine göre, bir nöron, eşik değerin altındaki uyarılara tepki vermez, eşik değerinin üzerindeki uyarılara ise maksimum düzeyde tüm gücü ile cevap vermektedir. Aksiyon potansiyelleri bu özelliği nedeni ile kendini başlatan uyarının gücü hakkında bilgi veremez. Uyaranın gücü ancak aksiyon potansiyellerinin frekansı ile belirtilmektedir.

3.2.7. Refraktor Periyod

Bir hücre membranında aksiyon potansiyeli iletilirken, ikinci bir uyarı ne kadar güçlü olursa olsun yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturmaz. Bu döneme mutlak refraktor periyod denilmektedir. Bu periyodu takiben ancak eşik üstü uyaranların aksiyon potansiyeli oluşturabildiği bir refraktor periyod'u gelmektedir. Bu dönem membran potansiyelinin dinlenim değerlerine yaklaştığı

depolarizasyon sonrası döneme kadar sürmektedir. **Saltatorik (Sıçrayıcı) İletim:** Miyelin kılıfı bir aksonun etrafına öyle bir sarılır ki, aralarında yer yer boşluklar vardır. Bunlara Ranvier Boğumları denir. Akson boyunca ilerleyen aksiyon potansiyelleri, boğumdan boğuma atlar. Buna "sıçramalı" anlamına gelen saltatori iletim denilmektedir (Şekil 15). Saltatori iletim, miyelinsiz bir aksondaki iletimden daha hızlıdır. Saltatori iletim için miyelin gerekli bir ön koşuldur. Bu nedenle, aynı dış çaptaki miyelinsiz aksonlara göre sinyallerin daha hızlı ve daha güvenilir yayılmasını sağlayan, saltatori iletimin miyelinli aksonların ayırt edici özelliği olduğu düşünülmektedir. Saltatori iletim, akson boyunca yayılan depolarizasyonun sinir terminaline gelişini hızlandırmaktadır. Saltatorik iletimde iki önemli fonksiyon vardır. Uyarım iletimi hızlandırma ve daha az membranın depolarize ve repolarize olmasıdır. Böylece iletimde daha az enerji kullanılmaktadır (Xiang, vd., 2020; Neishabouri, & Faisal, 2014).

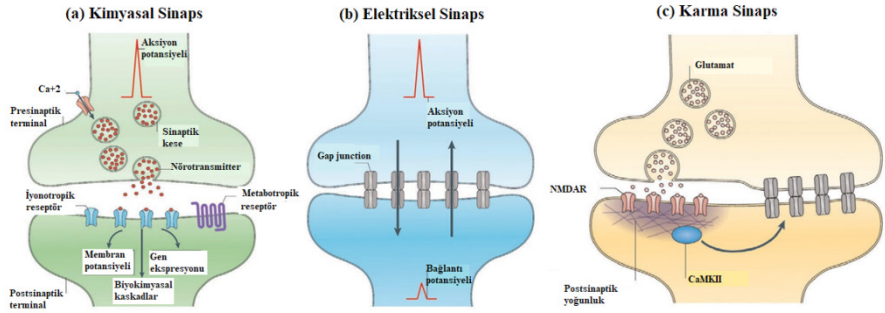


Şekil 15: Miyelinli ve Miyelinsiz Nöronlarda Uyarı İletimi (Marieb & Hoehn, 2014)

4. SİNAPSLAR

Sinapslar bir nöronu diğerine bağlar ve bu nedenle mesajların sinirlerden beyne iletilmesinden sorumludur ve bunun tersi de geçerlidir. Nöronlar birbirleriyle sinaps adı verilen kavşaklarda iletişim kurarlar. Sinaps, daha çok, iletişim kurmak için mesajları iletebilecekleri iki hücre arasındaki küçük bir boşluk aralıktır. Tek bir nöron binlerce sinaps içerebilir. Örneğin serebellum'da bulunan Purkinje hücreleri (nöron) 100.000 kadar sinaps yapabilir. Sinapslar beyinde de önemlidir ve bellek oluşumu sürecinde hayati bir rol oynamaktadırlar. Sinir sistemi içinde uyarı iletimi, nöronal devrelerle olmaktadır. Bu devrelerin her biri, beyne duyusal bilgi taşıyan nöronları (getirici) ve beyinden motor komutlarını yürüten nöronları (götürücü) birbirine bağlayan birden çok sinapsa

sahiptir. Aynı zamanda, tüm bu aktarımlar çok hızlı bir şekilde (milisaniye cinsinden) gerçekleşmektedir. Bu yüzden hepsi aynı anda gerçekleşiyor gibi görünmektedir. Sinapsta, bir aksiyon potansiyelinin ateşlenmesine sebep olan nörona presinaptik, sinyalin başka bir nörona iletilmesine neden olan nörona da postsinaptik denilmektedir. Presinaptik nörondan sinaps aralığa nörotransmitter moleküller salınarak postsinaptik nöron uyarılmaktadır. Hem presinaptik hem de postsinaptik bölgeler, sinyal iletim sürecini yürüten moleküler mekanizmalara sahiptir. Sinaps ile iletimde devamlılık sağlanmaktadır. Presinaptik nöron aksonu yumru şeklindeki akson terminalleri ile sonlanmaktadırlar (Campbell, 2002; Yang vd., 2020).



Şekil 16: Sinaptik İletim Şekilleri (Yang vd., 2020)

4.1. Sinapslarda İletim Şekilleri

Nöronda iletim Kimyasal, elektriksel ve karma sinapslar olmak üzere 3 şekilde gerçekleşmektedir (Şekil 16) (Yang vd., 2020).

4.1.1. Elektriksel Sinapslar

Elektriksel sinapslar, yüklerin (iyonların) bir hücreden diğerine akmasına izin veren kanallar içermektedir. Nöronlar arasında bulunduklarında, hücrelerin ayrılığının söz konusu olmadığı kimyasal sinapslardan çok farklıdırlar. Gecikme olmadan veya alıcı ve kod çözme sistemlerine ihtiyaç duymadan akımın bir hücreden diğerine doğrudan yayılmasına izin verirler. Elektriksel sinapslar kimyasal sinapslardan daha az sayıda olmakla birlikte, tüm sinir sistemlerinde bulunmaktadırlar. Önemli ve benzersiz rollere sahiptirler. Elektriksel bir sinapsta, presinaptik ve postsinaptik zarlar birbirine çok yakındır. Fiziksel olarak hücreler kanal proteinleri (protein tübüller) ile bağlanırlar. Bu yapılara Gap junction (yarık bağlantılar) adı verilmektedir. Bunlar sayesinde iyonlar

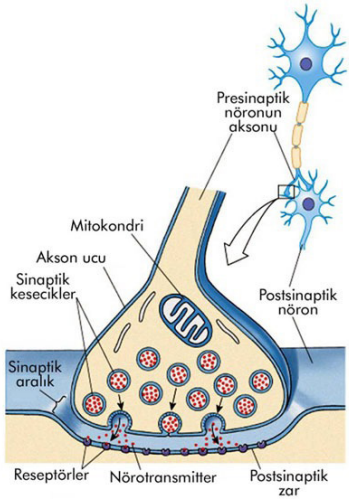
bir hücreden diğerine serbest olarak geçebilmektedir. Konnekson adı verilen kanallar sayesinde komşu iki hücre arasında sitoplazmik köprüler kurulmaktadır. Bu bağlantılar, elektriksel olarak aktif hücrelerin haberleşmelerinde önem taşımaktadır (Pereda, 2014).

4.1.2. Kimyasal Sinapslar

Bir aksiyon potansiyeli akson terminaline ulaştığında zarı depolarize eder ve voltaj kapılı Na+ kanallarını açar. Na+iyonları hücreye girerek presinaptik zarı daha da depolarize eder. Bu depolarizasyon, voltaj kapılı Ca+2 kanallarının açılmasına neden olur. Hücreye giren kalsiyum iyonları, sinaptik veziküller adı verilen ve presinaptik zarla kaynaşmak üzere nörotransmitter molekülleri içeren küçük zara bağlı veziküllere neden olan bir sinyal yolunu başlatmaktadır. Presinaptik nöronda oluşan aksiyon potansiyeli nörotransmitterin salgılanmasına sebep olmaktadır. Nörotransmitter, postsinaptik nöron membranda reseptörlere bağlanarak membranın elektriksel özelliklerini değiştirmektedir. Kimyasal sinapslar organizmanın ihtiyacına göre sinaptik aktiviteyi değiştiren (modüle eden) önemli yapılardır. Ayrıca elektriksel sinapslara oranla sayıları daha fazladır. Kimyasal sinapslar; kolaylaştırma (tekrarlanan impulslar sonraki iletimi kolaylaştırır), tek yönlü iletim (yön), ve nörona göre daha çabuk yorulma (tekrar eden impulsların etkilerinin azalması) olarak üç karakteristik özelliğe sahiptir. Kimyasal sinapsların diğer özellikleri de tek yönlü iletim, yanıt şiddetini düzenlemesi, verilerin dağıtılması, süzülmesi ve uyarlanabilirlik (plastisite), gereksiz uyarıları süzmedir (Pereda, 2014; Otto, 2016).

Kimyasal Sinapsın Çalışma Mekanizması: Kimyasal sinapslar; İnhibitör ve Eksitatör sinapslar olarak iki çeşittir. Kimyasal sinapsların mekanizması genel olarak şöyle özetlenebilir (Şekil 17): (a) Aksiyon potansiyelinin akson terminale ulaşması. (b) Presinaptik membranda bulunan voltaja duyarlı Ca+2 kanallarının açılması. (c) Voltaj kapılı Ca+2 kanallarının aktive olması. (d) Ca+2'un hücre içine girmesiyle, sinaptik veziküllerden nörotransmitter salınması (egzositoz).(e) Ca+2'un daha fazla nörotransmitter veziküllerin oluşturması. (f) Nörotransmitterlerin sinaptik aralıktan diffüze olması. (g) Nörotransmitterin post sinaptik nöron reseptörüne bağlanması. (h) Buradaki reseptöre göre EPSP(eksitatör postsinaptik potansyel/uyarıcı postsinaptik potansiyel) veya IPSP (inhibitör postsinaptik potansiyel/inhibe edici postsinaptik potansiyel) oluşması. EPSP, postsinaptik nöronda aksiyon potansiyeli oluşturmak için zar potansiyelini eşik değere doğru (artıya)

taşımaktadır. IPSP, aksiyon potansiyeli membranı eşik değerden (eksiye) uzaklaştırmaktadır. Kimyasal ve elektriksel sinapslar arasında önemli farklılıklar vardır. Kimyasal sinapslar, sinyallerini iletmek için sinaptik veziküllerden nörotransmitter moleküllerinin salınmasına bağlı olduğundan, akson potansiyelinin presinaptik terminale ulaşması ile nörotransmitterin postsinaptik iyon kanallarının açılması arasında yaklaşık bir milisaniyelik bir gecikme vardır. Ayrıca, bu sinyalleşme tek yönlüdür. Buna karşılık elektriksel sinapslardaki sinyalleşme neredeyse anlıktır ve bazı elektrik sinapsları çift yönlüdür. Elektriksel sinapslar, bloke olma olasılıkları daha düşük olduğundan daha güvenilirdir ve bir grup nöronun elektriksel aktivitesini senkronize etmek için önemlidir (Byrne, 2016).



Şekil 17: Kimyasal Sinaps'ın Yapısı (Otto, 2016)

4.1.3. Karma Sinaps

Karma sinapslarda kimyasal ve elektriksel iletim bir arada bulunur. Kimyasal sinapslar (glutamat gibi), NMDA reseptörlerini ve CaMKII'yi aktive ederek elektrik sinapslarının bağlantı gücünü etkilemektedir (Yang vd., 2020).

4.2. Postsinaptik Potansiyeller

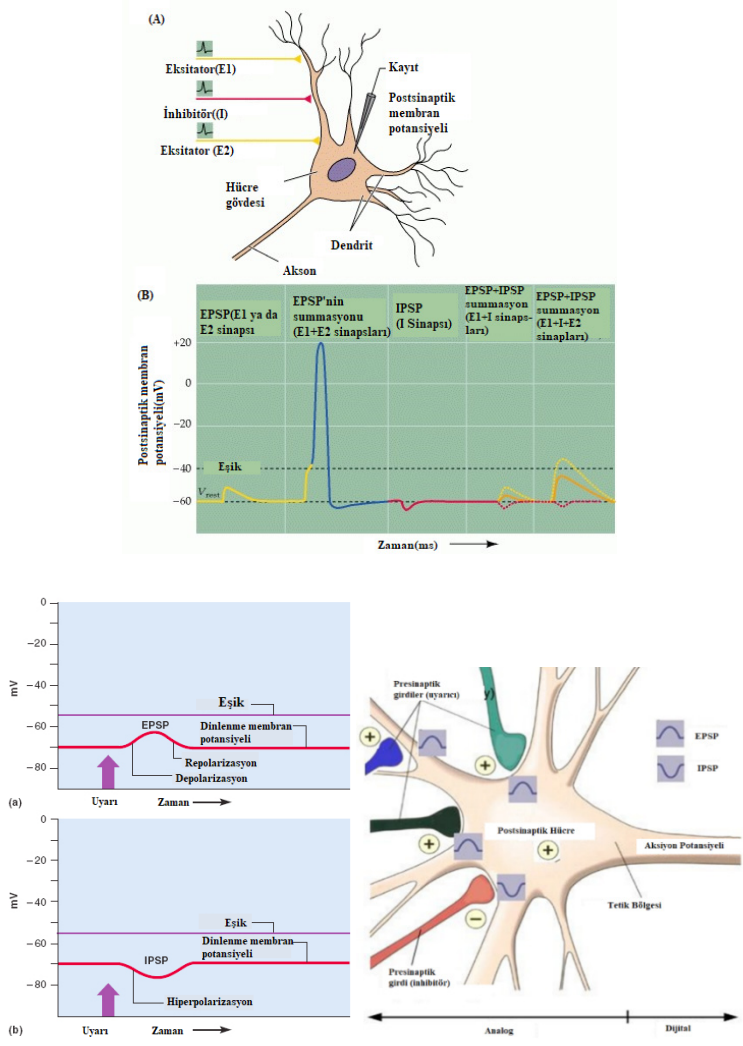
Nöron dinlenme halindeyken, sızıntı kanallarında temel düzeyde bir iyon akışı olmaktadır. Bununla birlikte, nöronların düzgün çalışması, diğer nöronlarla iletişim kurma yeteneği, kapılı olmayan sızıntı kanalları dışındaki kanallardaki iyon akışına bağlıdır. Postsinaptik potansiyeller, hücreyi dinlenme durumundan uzaklaştıran zar potansiyelindeki değişikliklerdir. Bir uyaran tarafından açılan iyon kanalları, zar boyunca kısa iyon akışına izin vermektedir. Bir uyaran, bir presinaptik nöron tarafından salınan nörotransmitterlerden, sıcağa veya soğuğa maruz kalma gibi hücre dışı ortamdaki değişikliklerden, ışık veya koku gibi duyusal uyaranlarla etkileşimlerden veya diğer kimyasal veya mekanik olaylardan gelmektedir. Uyarana yanıt olarak membran potansiyelindeki değişiklik, uyaran tarafından hangi iyon kanallarının açıldığına bağlıdır (Purves vd., 2001).

4.2.1. Uyarıcı Postsinaptik Potansiyeller (EPSP'ler)

Nörotransmittere verilen postsinaptik yanıt zar potansiyelini eşik potansiyele yaklaştıran bir depolarizasyondur. Bir uyarıcıya yanıt olarak sodyum kanalları açıldığında uyarıcı bir postsinaptik potansiyel meydana gelmektedir. Elektrokimyasal gradyan, sodyumun hücreye girmesini sağlar. Bu iyon hareketi membranda lokal olarak potansiyel değişikliği yaratmaktadır. Buna eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) denilir. EPSP sinapstan ileriye lokal akımla azalarak yayılan dereceli bir potansiyeldir. Fonksiyonu postsinaptik nöronun membran potansiyelini eşiğe yaklaştırmaktır. Sodyum pozitif yükünü hücreye getirdiğinde hücrenin zar potansiyeli daha pozitif hale gelir veya depolarize olur. Bu değişikliğe depolarizasyon denilmektedir. Çünkü hücrenin zar potansiyeli 0 mV'a doğru hareket eder ve zar daha az polarize olur. 0 mV'de, zar boyunca potansiyel veya polarizasyon yoktur, bu nedenle 0'a doğru hareket etmek potansiyelde bir azalma olacaktır. Bu depolarizasyon, bir nöronun bu iyon akışını uyarıcı hale getiren bir aksiyon potansiyelini ateşleyebilme olasılığını arttırır. Bu nedenle, bir EPSP, bir postsinaptik nöronun zar potansiyelindeki uyarıcı bir değişikliktir. Postsinaptik potansiyel tipik olarak kısadır ve uyaran meydana geldikten sonra iyon kanalları hızla kapanır. Başka bir uyaran yoksa, hücre dinlenme zar potansiyeline geri dönecektir. Eksitatör sinaptik giriş baskın olması sonucunda depolarizasyon gerçekleşmektedir. İnhibitör sinaptik giriş baskın olduğunda ise ya hiperpolarizasyon ya da stabilizasyon gerçekleşmektedir. Bir sinapsta meydana gelen EPSP etkisi geçmeden ikinci bir EPSP oluşursa, bu potansiyelin etkisi birinci potansiyele eklenerek daha büyük bir depolarizasyon meydana gelmektedir (Purves vd., 2001; Ames vd., 2008).

4.2.2. İnhibitör Postsinaptik Potansiyeller (IPSP'ler)

İnhibitör postsinaptik potansiyel veya IPSP, klorür kanallarının açılmasından kaynaklanmaktadır. Klorürün denge potansiyeli -65 mV'dir, bu nedenle eğer nöron -60 mV'de duruyorsa, klorür kanalları açıldığında, elektrokimyasal gradyanlar klorürün hücreye akmasını sağlar. Klor, negatif yükünü hücreye getirerek hücrenin zar potansiyelinin daha negatif olmasına veya hiperpolarize olmasına neden olur. Bu değişikliğe hiperpolarizasyon denir. Çünkü hücrenin zar potansiyeli 0 mV'den uzaklaşır ve zar daha polarize olur. Bir IPSP, bir nöronun bu iyon akışını engelleyici yapan bir aksiyon potansiyelini ateşleyebilme olasılığını azaltır. Bu nedenle, bir IPSP, bir postsinaptik nöronun zar potansiyelinde engelleyici bir değişikliktir (Purves vd., 2001; Ames vd., 2008).

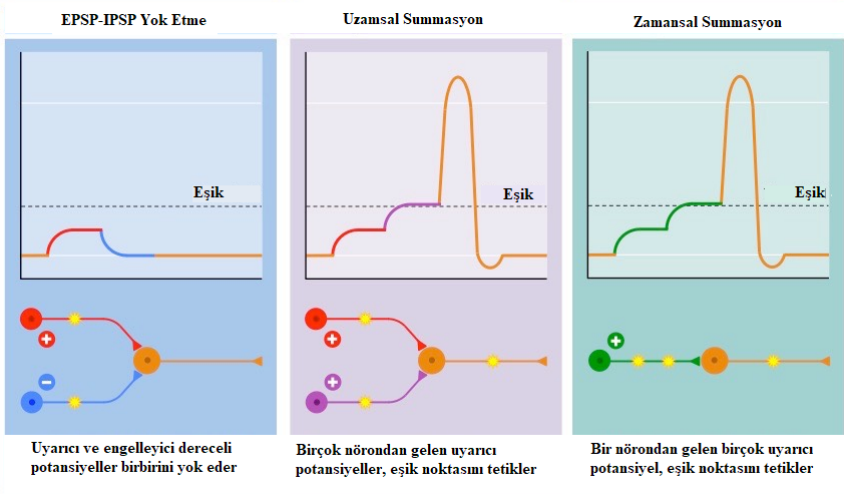


Şekil 18: EPSP ve IPSP (Harvey & Dickenson, 2010)

4.2.3. Sumasyon

Beyindeki çoğu sinapsın postsinaptik etkileri, eşik altındadır. Tek bir uyarı eşik değeri aşıp nöronda aksiyon potansiyeli oluşturamazsa, bu durumda yığışma (sumasyon)'a ihtiyaç duyulmaktadır. Her aktif sinaps tarafından üretilen postsinaptik potansiyeller, postsinaptik nöronun davranışını belirlemek için uzamsal ve zamansal olarak bir araya gelmektedirler. EPSP ve IPSPlerin net toplamı eşik değere ulaşırsa aksiyon potansiyeli oluşmaktadır. Bu toplama

işlemine summasyon denilmektedir. 1. Temporal (zamansal) summasyon: Tek bir sinapstan ardı ardına gelen uyarılan birleşmesi 2. Spatial (uzaysal) summasyon: Birden fazla sinapstan aynı anda gelen uyarıların birleşmesidir.



Şekil 19: Zamansal ve Uzamsal Summasyon (Besson, 2017)

Zamansal ve uzamsal toplam, sinir sistemindeki iki tür summasyon tipidir (Şekil 19). Zamansal summasyon, bir presinaptik nöron bir aksiyon potansiyelini ateşlemek için belirli bir süre boyunca nörotransmitterleri serbest bıraktığında meydana gelirken, uzamsal summasyon, birden fazla presinaptik nöron, postsinaptik nöronda bir aksiyon potansiyelini ateşlemek için nörotransmiterleri birlikte serbest bıraktığında meydana gelmektedir. Ayrıca, zamansal summasyon bir tür yüksek frekanslı uyarım iken, uzamsal summasyon bir tür eşzamanlı uyarımdır. Her biri eşik altı EPSP üreten iki uyarıcı sinaps ve bir IPSP üreten inhibitör sinaps tarafından innerve edilen bir nöronun oldukça basitleştirilmiş durum gösterilmektedir. Tek başına uyarıcı sinapslardan birinin aktivasyonu (E1 veya E2) bir eşik altı EPSP üretirken, her iki sinapsın aynı anda uyarılması (E1 + E2), bir postsinaptik aksiyon potansiyeli uyandıran bir eşik üstü EPSP üretir. Tek başına inhibitör sinapsın aktivasyonu (I), hiperpolarize edici bir IPSP ile sonuçlanmaktadır. Bu IPSP'yi bir uyarıcı sinaps (E1 + I) tarafından üretilen EPSP ile toplamak, EPSP'nin genliğini azaltmaktadır. E1 +E2 sinapları bir I sinapları birlikte postsinaptik nöronun aksiyon potansiyelini eşik altında tutarak uyarılmasını engellemektedir. Bu örnekte de görüldüğü gibi tüm EPSP'lerin ve IPSP'lerin toplamı, membran potansiyelini eşiğin üzerine çıkarmak için yeterli genlikte bir depolarizasyonla sonuçlanırsa, postsinaptik

hücre bir aksiyon potansiyeli üretebilecektir. Tersine, inhibisyon hüküm sürerse, postsinaptik hücre sessiz kalacaktır. pH, Ca+2, hipoksi ve ilaçlar sinaptik iletiyi etkilemektedir (Kandel vd., 2000; Marieb & Hoehn, 2014; Besson, 2017).

KAYNAKÇA

Aktümsek, A. (2021). *Anatomi ve Fizyoloji* - İnsan Biyolojisi. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara

Ames, H., Gorchetchnikov, A., Jasmin Leveille , Versace, M.(2008). KInNeSS: A modular framework for computational neuroscience, *Neuroinformatics, 6*(4), 291-309.

Bear M.F., Connors B.W., and Paradiso M.A. (2001). *Chapter 2: Neurons and glia; Chapter 3: The neuronal membrane at rest; Chapter 4: The action potential; Chapter 5: Synaptic transmission. Neuroscience. Exploring the Brain,* Second Edition, pp. 23–130. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Concise and easy-to-read texts on the essentials of nerve cells, membrane potentials, and synaptic functions.

Besson, P. (2017). *Using of transcranial direct-current stimulation during motor task for a better outcome. Human health and pathology*. Université Montpellier, 2017. English. <NNT:2017MONT4004>.

Byrne, J. H. (2016). Introduction to neurons and neuronal networks. *In Neuroscience online*. Retrieved from http://neuroscience.uth.tmc.edu/s1/introduction.html.

Campbell, N. A., & Reece, J. B. (2002). *Biology*. 6th ed. San Francisco, Benjamin Cummings.

Chambers, D., Huang, C., Matthews, G. (2019). *Basic Physiology for Anaesthetists. 44- Neuronal Structure and Function from Section 4 – Neurophysiology* Published online by Cambridge University Press.

Clemens, J.D. (1996). Transmitter time course in the synaptic cleft: its role in central synaptic function. *Trends in Neuroscience 19*, 163–171. An analysis of the kinetics of neurotransmitter actions at chemical synapses.

Faber, D.S. and Pereda, A.E. (2018). Two Forms of Electrical Transmission Between Neurons. Front. *Mol. Neurosci. 11*, 427. doi: 10.3389/fnmol.2018.00427

Gerstner, W. and Kistler, W.M.(2012). Signal transmission and neuronal coding. *Spiking Neuron Models Single Neurons, Populations, Plasticity,* Publisher: 249 – 284, Cambridge University Press, DOI: https://doi.org/10.1017/CBO9780511815706.008

Haines, D.E., Lancon. J.A. (2003). *Review of Neuroscience*. Churchill Livingstone

Harvey, V.L., Dickenson, A.H. (2010). *EPSPs and IPSPs. In: Stolerman, I.P. (eds)* Encyclopedia of Psychopharmacology. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_618

Hering, H., Sheng, M. (2001). Dentritic spines: structure, dynamics and regulation. *Nat. Rev. Neurosci, 2*, 880–888. https://doi.org/10.1038/35104061

Kaminsty, N., Bihari, O., Kanner, S., Barzilai, A. (2016). Connecting Malfunctioning Glial Cells and Brain Degenerative Disorders. *Genomics Proteomics & Bioinformatics 14*(3), DOI: 10.1016/j.gpb.2016.04.003

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science* (Fourth ed.). New York: McGraw-Hill. pp. 217, 223-225

Kohno, T. (2018). *Mathematıcal Physıology- Signal Transmission In Neurons*. Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)

Koz, M., Ersöz, G., Gelir, E. (2021). *Fizyoloji Ders Kitabı*. Nobel Akademik Yayıncılık. İstanbul

Köylü, H. (2021). *Anatomi ve Fizyoloji*. Ankara Nobel Tıp Kitabevi, Ankara

Ludwig PE, Reddy V, Varacallo, M.(2021). *Neuroanatomy, Neurons*. [Updated 23.12.2022]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441977/

Marieb, E. N. & Hoehn, K. (2014). *Human anatomy & physiology*. San Francisco, CA: Pearson Education Inc.

Neishabouri, A. and Faisal, A. A. (2014). Saltatory conduction in unmyelinated axons: clustering of Na+ channels on lipid rafts enables micro-saltatory conduction in C-fibers. Front. *Neuroanat. 8*,109. doi: 10.3389/fnana.2014.00109

Nilsson, T. (2006). *An Introduction to Neurophysiology*. International Encyclopedia of Ergonomics - 2nd Ed.Edition: 2ndPublisher: CRC Press Editors: w. Karwowski

Otto, L. (2016). *Nobel Lecture: The Chemical Transmission of Nerve Action*. NobelPrize.org. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1936/loewi-lecture.html.

Önel, A. (2019). *Sağlık ve Eğitim Temelinde İnsan Anatomisi ve Fizyolojisi*. Pegem Akademi Yayıncılık. DOI: 10.14527/9786052416167

Pereda, A.E. (2014). "Electrical Synapses and Their Functional Interactions with Chemical Synapses," *Nature Reviews Neuroscience, 15*, 250-263, http://dx.doi.org/10.1038/nrn3708.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. (2001). *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; Excitatory and Inhibitory Postsynaptic Potentials. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11117/

Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., and Jackson, R. B. (2011). *Neurons, synapses, and signaling.* In Campbell biology (10th ed., pp. 1061-1078). San Francisco, CA: Pearson.

Reece, J. B., Urry , L.A., Cain ,M.L., Wasserman ,S.A., Minorsky ,P.V., Jackson , R.B., Kolektif (2021). *Campbell Biyoloji* (12. Basım). Palme Yayınevi

Sadava, D.E., Hillis, D.M., Heller, H.C. and Berenbaum, M. (2009). *How Do Neurons Communicate with Other Cells? In Life:* The Science of Biology, 9th ed. 961.

Stratton, H.J. and Khanna, R.(2020). Sculpting Dendritic Spines during Initiation and Maintenance of Neuropathic Pain. *The Journal of Neuroscience, 40*(40), 7578–7589

Thau, L., Reddy, V., Singh, P.(2021). *Anatomy, Central Nervous System*. The National Center for Biotechnology Information

Xiang, Z., Tang, C., Chang, C. et al. (2021). A new viewpoint and model of neural signal generation and transmission: Signal transmission on unmyelinated neurons. *Nano Res. 14*, 590–600 (2021). https://doi.org/10.1007/s12274-020-3016-1

Yang, J-Q., Wang, R., Ren, Y. Show all 7 authors Han, S-T. (2020). Neuromorphic Engineering: From Biological to Spike-Based Hardware Nervous Systems. *Advanced Materials 32*(52), 2003610, DOI: 10.1002/adma.202003610

https://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Polarizasyon,_depolarizasyon_ve_repolarizasyon..png

BÖLÜM 2

HÜCRELER ARASI SİNYAL İLETİMİ

"Zihnimiz, nöronlar arasındaki bağlantıların gücünü değiştirme, onları yeniden bağlama ve yeni yollar yaratma konusunda inanılmaz bir kapasiteye sahiptir."
Susannah Cahalan

GİRİŞ

Hücreler birbirleriyle iletişim halindedir. Bu iletişim sayesinde gelen uyaranlara yanıt verip, onları işleyebilmelidir. Hücreler birçok sinyal almaktadır. Aldıkları bu sinyalleri entegre ederek bir eyleme dönüştürmektedirler. Hücreler sadece uyarı almazlar. Aynı zamanda yakınında ve uzağındaki hücrelere uyarılar da göndermektedirler. Uyarıcılar genellikle kimyasal bir moleküldür. Hormonlar, büyüme faktörleri ve nörotransmiterler uyarıcı moleküllere örnektir. Bu maddeler etkilerini yerel veya uzun mesafelerde gösterebilirler. Nörotransmitterler, kısa mesafede etki gösteren molekülleridir. Hormonlar ise uzak mesafelerde de etkilidir. Bazı hücreler mekanik uyaranlara da yanıt verirler. Örneğin, derideki basınç reseptörleri gibi. Nöronlar da benzer haberleşme yollarına sahiptir. Dolayısıyla öğrenme ve bellek için de bu haberleşme yolları önemlidir. Bu bölümde de hücrelerarası farklı sinyal iletim yollarına ve mekanizmalarına yer verilmiştir.

1. SİNYAL İLETİM YOLLARI

Hücreler arası iletişim, iki hücre arasındaki haberleşme olarak tanımlanır. Hücrelerde haberleşme hücreler arası ve hücre içi olarak gerçekleşmektedir. Kimyasal moleküller aracılığıyla iletişim kurmak hücreler arası haberleşmenin bir yoludur. Bu kimyasal moleküller ligand olarak adlandırılmaktadır. Ligandlar sadece kendilerine özgü reseptöre sahip olan hücre ile etkileşime girebilir. Ligand-reseptör ilişkisi hücre sinyalleşmesine veya hücre içi iletişime özgüllük sağlamaktadır (De Mello, 1977; Akay, 2022; Aykan, 2012). Ligand molekülleri 2 tiptir. **a. Suda çözünenler:** Hücre zarındaki reseptörlere bağlanarak görev yaparlar. Kısa süreli yanıtlar oluştururlar. **b. Yağda çözünenler:** Taşıyıcı bir

proteinle taşınırlar. Yağda çözündüğünden plazma membranından kolayca geçerler. Kanda günlerce kalabilirler. Uzun süreli yanıtlar oluştururlar (Chavarria, 2016). Özgüllüklük, amplifikasyon, duyarsızlaşma ve entegrasyon hücre sinyallerinin özellikleridir.

Özgüllük; Sinyal molekülünün (ligand) ve kendisine özgü reseptörüne bağlanmasıdır. **Amplifikasyon;** Hücre içi iletişim sırasında, sinyalin yanıtının birkaç kat yükseltilmesidir. **Duyarsızlaşma;** Adaptasyon olarak da bilinmektedir. Ligandın reseptöre sürekli bağlanması nedeniyle ortaya çıkan adaptasyon durumudur. Adaptasyon sonrası hücrenin uyarana yanıt vermemesidir. Bu tür durumlardan kaçınmak için hücreler, gerektiğinde ligand ve reseptörün ayrılmasına izin veren geri besleme düzenlemesine gitmektedir. **Entegrasyon;** Sistemin birden fazla sinyali alma ve hücrenin ihtiyaçlarına uygun olarak birleşik bir yanıt üretme yeteneğidir (Campbell & Reece, 2002).

2. HÜCRELER ARASI SİNYAL İLETİMİ

Hücresel haberleşme; hücre- hücre temasının olduğu direkt ve hücre-hücre temasının olmadığı dolaylı olarak iki şekilde gerçekleşmektedir (Reece vd., 2015; Neog & Trivedi, 2022).

I. Hücre-Hücre Temasının Olduğu Doğrudan Hücresel Haberleşme

Bu tür haberleşme; Hücresel bağlantılar, Hücreden hücreye tanınma ve Nanotüpler'le gerçekleşmektedir.

II) Hücre-Hücre Temasını Gerektirmeyen Dolaylı Hücresel Haberleşme (Kimyasal Sinyaller)

Parakrin, Otokrin, Nörotransmiterler (Sinaptik iletim), Hormonlar (Endokrin) hücre-hücre teması gerekmeyen haberleşme türüdür.

I) Fiziksel Hücre-Hücre Temasını Gerektiren Doğrudan Hücresel Haberleşme

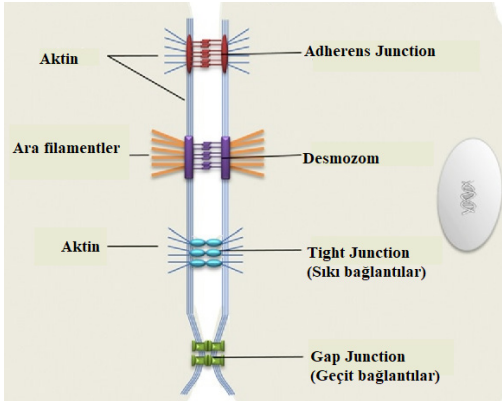
Hücreler birbirlerine özel bağlantı yapıları ile doğrudan bağlanabilirler. Bu tip haberleşme hücre zarındaki farklılaşmış yapılarla olmaktadır. Bunlar, sıkı bağlantılar (Tight Junctions), geçit bağlantıları (Gap Junctions) ve desmosomlardır. Adezyon molekülleri de hücre bağlantılarının oluşmasından sorumlu moleküllerdir. Bunlara örnek kadherinler, selektinler, immunoglobulinler ve integrinler'dir (Campbell, 2002).

a. Hücresel Bağlantılar (Şekil 1)

Desmozomlar: İki hücreyi birbirine adezyon molekülleri ile bağlayan yapılardır. Dokuların aşırı gerilmesini engeller.

Sıkı bağlantılar: İki hücrenin birbirine yapıştığı bölgeleridir. Hücreler arasında sıkı bariyerler oluştururlar.

Gap junctions (oluklu bağlantılar): Konnekson proteinlerinden oluşmuş tüneller ile iki hücre birbirlerine bağlanır. İki hücrenin doğrudan haberleşmesini sağlar (Wei & Huang, 2013).



Şekil 1: Hücresel Bağlantılar
(Wei & Huang, 2013)

b. Hücreden Hücreye Tanınma: Hücre zarında, diğer hücreler için sinyal oluşturan glikolipitler, glikoproteinler bulunur. Örneğin İmmün sistemde kendinden olanı ve kendinden olmayan hücrelerin tanınması gibi.

c. Nanotüpler İle Tünel Oluşumu: Nanotüp tüneller hücreler arası iletişimde rol almaktadır. Bu tüneller kalsiyum iyon akışı gibi sinyal moleküllerini ilettiği, organel, patojen ya da onkojenik molekülleri aktardığı gösterilmiştir.

II. Hücre-Hücre Temasını Gerektirmeyen Dolaylı Hücresel Haberleşme

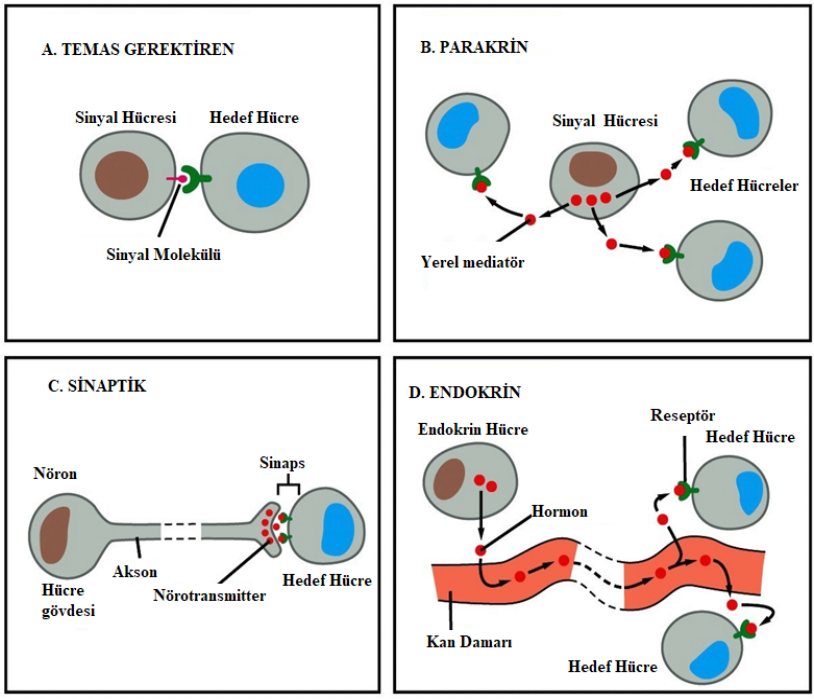
Kimyasal Sinyaller ile Haberleşme; Doğrudan bağlantı kurmayan hücreler lokal ya da uzak mesafede kimyasal sinyal molekülleri ile haberleşirler. Kimyasallar bir hücreden salgılanır ve başka bir hücreyi hedef alır. Çoğunlukla ligand-reseptör etkileşimini gerektirir. Lokal düzeyde parakrin, otokrin ve sinaptik iletim şeklinde olmaktadır. Uzak mesafe havberleşme ise hormonlarla gerçekleşmektedir.

a. Lokal Etkili Kimyasal Haberleşme (Şekil 2)

- Otokrin; Yerel sinyal iletim mekanizmasıdır. Uyarıcı molekülleri salgılayan hücreler, bu uyarıları algılayacak reseptörlere de sahiptirler.

- Parakrin; Kısa mesafelerde gerçekleşen haberleşmedir. Mesajcı hücrenin salgıladığı molekül, yerel bir regülatör olarak yakındaki komşu hücreleri etkilemektedir. Örneğin büyüme faktörleri, yakındaki hücreler tarafından algılanır ve eş zamanlı cevap oluştururlar.

Sinaptik Haberleşme; Nöron nörotransmitter denilen kimyasal habercileri sentezlemektedir. Gelen uyarılarla etkinleşen presinaptik nöron, akson boyunca elektriksel uyarılar iletmektedir. Uyarı akson terminallerine ulaşınca



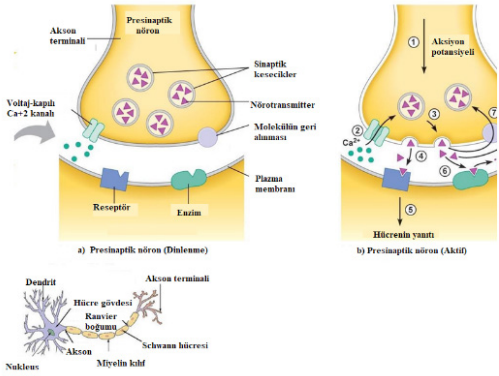
Şekil 2: Hücre Teması Gerektirmeyen Hücresel İletişim Türleri (Alberts, 2008)

veziküller içindeki nörotransmitterleri ekzosiz ile sinaptik aralığa salınmaktadır. Sinaps boşluğu, pre ve postsinaptik nöronlar arasındaki dar boşluktur. Nörotransmitterler sinaps boşluğuna salınınca postsinaptik nöronun zarındaki reseptöre bağlanmaktadır. Bu şekilde hücrede istenen yanıtı başlatmaktadır. Sinaptik haberleşmede iletişim çok hızlıdır. Sinir hücreleri saniyede 100 metreye ulaşabilen hızla bilgileri elektriksel uyarılar aracılığıyla iletmektedir.

Beyinde, yaklaşık yüz milyar nöron olduğu tahmin edilmektedir. Nöronların her biri 1000-10000 sinaps yapabilmektedir. Nöronlar arasında iletişim nörotransmitter denilen kimyasal maddelerle sağlanmaktadır. Elliden fazla nörotransmitter tanımlanmıştır. Nöronlararası taşıma, reseptörler ve sinapslar ile oluşmaktadır. Sinaptik iletim üç aşamada gerçekleşmektedir. Bunlar; Kimyasal ileticilerin sentezlenmesi, iletimi ve depolanmasıdır (Richards & Ascoli, 2018).

Nörokimyasal İletim: Nöronların terminallerinde, küçük kesecikler bulunmaktadır. Bunların içi nörokimyasallarla doludur. Basit molekül yapılarda olanlarına nörotransmitter, uzun molekül yapılarda olanlarına nöropeptid denilmektedir. Nöronlar, birbirine akson boyunca ilerleyen elektrik sinyaller, terminal butonlarda kimyasal uyarıcılara dönüşerek mesaj iletirler (Özsoy, 2019)(Şekil 3).

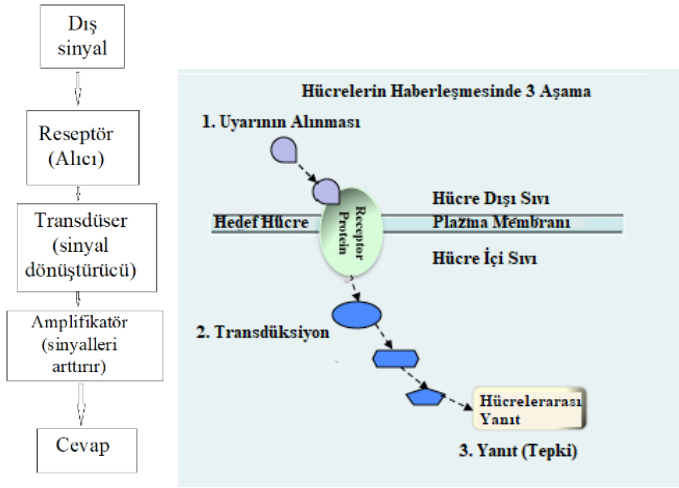
b. Uzun Mesafeli Haberleşme (hormonal haberleşme); Hormonlarla gerçekleşen haberleşme türüdür. Hormonlar, mesaj veren hücreden çıktıktan sonra kan dolaşımına verilir. Kan yoluyla ilgili hücrelere ulaştırılmaktadır. Burada kan ile gelen uyarı, ilgili hücredeki reseptöre bağlanarak sinyali iletmektedir (Richards & Ascoli, 2018).



Şekil 3: Nörokimyasal İletim (Soffar, 2022)

3. HÜCREDE HABERLEŞMENİN AŞAMALARI

A. Sinyal alma: Hücre dışından gelen bir sinyali hedef hücrenin algılamasıdır. Gelen sinyal ligand'dır. Ligand hücre yüzeyindeki protein yapısındaki reseptöre bağlanınca algılanmaktadır. Reseptör proteinleri, plazma zarı boyunca uzanan moleküldür. Bu reseptör ligand için spesifik bir bağlanma yeri sağlar. Ligand genellikle protein zincirinin ardışık aktivasyonuna yol açan bir konformasyonel değişime uğrar. Diğer bir yaygın yöntem, hücre içi proteinin fosforilasyonu ve defosforilasyonudur.



Şekil 4: Sinyal İletim Aşamaları ((Telleen vd., 2021)

B. Sinyal Aktarımı (Transdüksiyon): Sinyalin hücre yüzeyinden hücrenin iç kısmına transferini ifade eder. Fosforilasyon ve defosforilasyon yoluyla proteinlerin aktive edilmesidir. Yaygın bir yöntem, ikincil habercinin üretilmesidir. Bu aşamada alınan sinyalin amplifikasyonu sağlanır.

C. Yanıt (Tepki); Bir hücre, ihtiyaca göre değişen tipte bir tepki üretmektedir. Proteinin transkripsiyonunu ve translasyonunu içermektedir. Böylece belirli bir proteinin sentezini, ardışıklığını veya hücre döngüsünün inhibisyonunu engellemektedir. Sonuç, hücrenin metabolik aktivitesindeki değişikliklerdir (Campbell & Reece, 2002; Harris, 2014).

Sinyal sonrası hücrenin cevapları aşağıdaki şekillerde gerçekleşmektedir.

1.Gen ifadesindeki değişiklik

2.Metabolik enzimlerin aktivitesinde değişiklik

3. Hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi

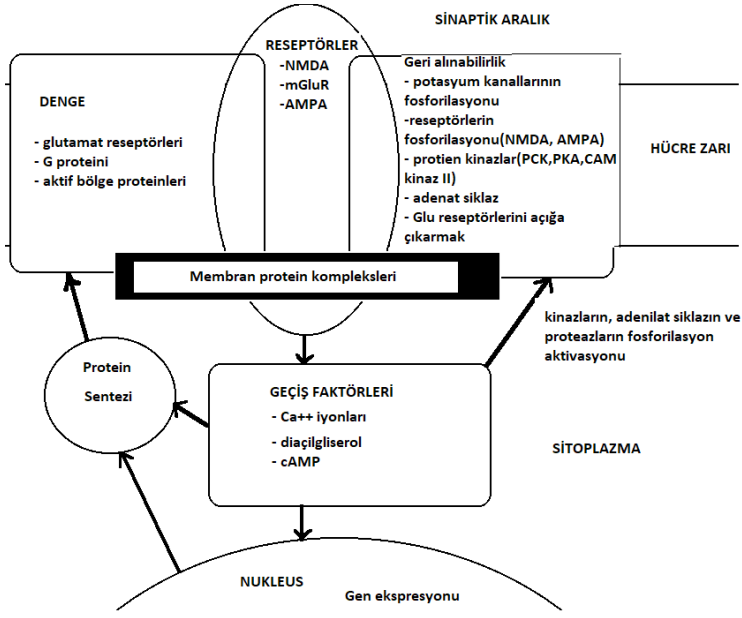
4.İyon geçirgenliğinde değişiklik

5. Bir hormon veya proteinin sentezlenip salınması

6.DNA sentezinin uyarılması

7. Hücre ölümü

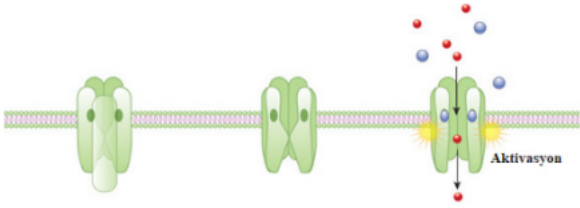
Aktarılan sinyal özgül bir hücresel cevabın oluşmasını tetiklemektedir. Sitoplazmadaki iletim ve nukleus'taki transkripsiyon mekanizmaları gibi. Sinyal iletiminin aşamaları aşağıdaki şekillerde özetlenmiştir (Şekil 5).



Şekil 5: Nöronda Sinyal İletimi (Lodish vd., 2008)

4. HÜCRELERİN SİNYALLERİ TANIMASI (RESEPTÖRLER)

Hücreler, yakın çevrelerindeki değişikliklere cevap verebilmek için kendi sınırlarının dışından gelen sinyalleri alabilmeli ve işleyebilmelidir. Bireysel hücreler genellikle aynı anda birçok sinyal alabilirler. Daha sonra aldıkları uyarıları entegre ederler. Ancak hücreler sadece hedef değildir. Yakındaki ve uzaktaki diğer hücrelere de mesajlar göndermektedirler. Çok sayıda farklı molekül ile hücreler arası bilgi ve iletişim sağlanmaktadır. Ligand olarak adlandırılan sinyal molekülleri uyarı oluşturmak için hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Hedef hücrenin zarında, sitoplamasında veya nükleus zarında ligand reseptörleri yer almaktadır. Ligand bu reseptörlere bağlanarak istenen etkinin oluşmasını sağlamaktadır. Bu sinyal molekülleri salgılandıkları yerden çok uzak bölgelerdeki hücrelere uyarı taşıdıkları gibi, bitişiklerindeki komşu hücreye de taşımaktadır. Sinyal molekülleri hedef hücrelerde etkilerini farklı yollarla göstermektedir. Bazı sinyal molekülleri plazma zarından doğrudan geçebilirler. Sitoplazmadaki ve çekirdekteki hücre içi reseptörlere bağlanabilirler. Farklı reseptörler, farklı moleküller için spesifiktir. Reseptörler genellikle hücre dışındaki sinyal moleküllerine bağlanan ve ardından sinyali hücre içi sinyal yollarına ileten proteinlerdir. Reseptör, plazma zarını kaplayan beş dikey silindirik yapıdan oluşmaktadır (Şekil 6). Ligandlar; hücre içi reseptörler ve hücre yüzey reseptörleri olarak iki sınıf reseptöre de bağlanabilirler (Gawad vd., 2015; Aykan, 2012; Miller, 2022). Buna göre reseptörler hücre içi ve hücre yüzeyi olmak üzere iki gruba ayrılırlar.



Şekil 6: Reseptörün Yapısı (Miller, 2022)

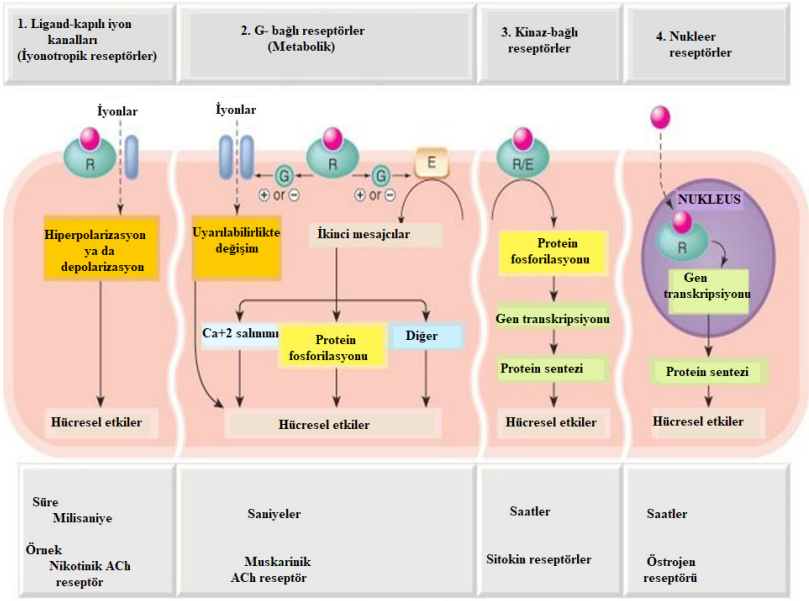
4.1. Hücre Yüzeyi Reseptörleri

Hücre yüzeyi reseptörlerinin 4 genel kategorisi vardır. a. İyon kanalına bağlı, b. Enzime bağlı c. Nukleer d. G-proteinine bağlı reseptörlerdir (Bartee vd., 2016; David, 2008; Albert vd., 2008) (Şekil 7). Transmembran reseptörleri olarak da bilinen hücre yüzeyi reseptörleri, harici ligand moleküllerine bağlanan hücre yüzeyi, membran bağlantılı veya integral proteinlerdir. Bu tip reseptör,

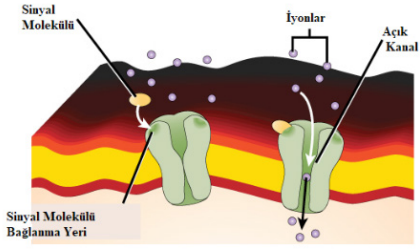
plazma zarını kaplar ve hücre dışı bir sinyali hücre içi bir sinyale dönüştürerek sinyal iletimini gerçekleştirir. Hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime giren ligandlar, etkiledikleri hücreye girmek zorunda değildir. Hücre yüzeyi reseptörleri, bireysel hücre tiplerine özgü oldukları için hücreye özgü proteinler veya belirteçler olarak da adlandırılır. Her hücre yüzeyi reseptörünün üç ana bileşeni vardır: bir harici ligand bağlama alanı (hücre dışı alan), hidrofobik bir zar kapsayan bölge ve hücre içinde bir hücre içi alan. Bu alanların her birinin boyutu ve kapsamı, reseptörün tipine bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Hücre yüzeyi reseptörleri, çok hücreli organizmalarda sinyallemenin çoğunda yer alır (Bradshaw & Dennis, 2003).

a. İyon Kanalına Bağlı Reseptörler

İyon kanalı reseptörleri genellikle plazma zarında bulunan proteinlerdir (Şekil 8). Bu proteinlerin her biri, zarın bir tarafından diğerine uzanan bir geçit veya gözenek oluşturacak şekilde kendini düzenler. Bu geçiş yolları veya iyon kanalları, kimyasal veya mekanik sinyallere yanıt olarak açılıp kapanma özelliğine sahiptir. Bir iyon kanalı açık olduğunda, iyonlar tek sıralı olarak hücrenin içine veya dışına hareket eder. Bireysel iyon kanalları belirli iyonlara özgüdür, yani genellikle yalnızca tek bir tür iyonun içlerinden geçmesine izin verirler.



Şekil 7: Hücre Yüzeyi Reseptörleri ve İletim Mekanizmaları (Doğan, 2019)



Şekil 8: İyon Kanalları (Barker, vd., 2017)

Hem bir kanalı çevreleyen aminoasitler hem de kanalın fiziksel genişliği, hangi iyonların hücrenin dışından içine doğru hareket edebileceğini ve bunun tersini de belirler. Bir iyon kanalının açılması kısacık bir olaydır. Açıldıktan sonraki birkaç milisaniye içinde, çoğu iyon kanalı kapanır ve kısa bir süre için sinyallere yanıt vermedikleri bir dinlenme durumuna girer (Barker, vd., 2017). Geçitli iyon kanalları, sinyal molekülü bağlandığında açılan plazma zarı boyunca bir gözenek oluşturur. Açık gözenek daha sonra iyonların hücre içine veya dışına akmasına izin verir. Sinaptik iletimde Glutamat transmitterin (ligand) bağlandığı AMPA, NMDA ve Kainat resptörleri iyonotropik reseptörlerdir (Traynelis vd., 2010).

b. Enzim Bağlı Reseptörler (katalitik aktivitesi olan reseptörler)

Enzim aktivitesi olan reseptörlerdir. Tirozin kinaz aktivitesi gösteren reseptörler (büyüme faktörleri, bazı sitokinler), guanilat siklaz aktivitesi gösteren (atrial natriüretik faktör – ANF), serin/treonin kinaz aktivitesi gösteren reseptörler (büyüme faktörleri), jak kinaz ile kenetlenen ve aktive eden reseptörler (sitokin reseptörleri) bu gruba örnek reseptörlerdir. Enzim bağlantılı reseptörler, bir enzim ile ilişkili hücre içi alanlara sahip hücre yüzeyi reseptörleridir. Bazı durumlarda, reseptörün hücre içi alanı bir enzimdir veya enzime bağlı reseptör, doğrudan bir enzimle etkileşime giren hücre içi bir alana sahiptir. Enzim bağlantılı reseptörler normalde büyük hücre dışı ve hücre içi alanlara sahiptir, ancak membranı kapsayan bölge, peptit zincirinin tek bir alfa sarmal bölgesinden oluşur. Bir ligand hücre dışı alana bağlandığında, zardan bir sinyal aktarılır ve enzimi aktive eder, bu da hücre içinde sonunda bir tepkiye yol açan bir olaylar zincirini başlatır. Bu tip enzime bağlı reseptöre bir örnek, tirozin kinaz reseptörüdür. Tirozin kinaz reseptörü, fosfat gruplarını tirozin moleküllerine aktarır. Sinyal molekülleri, daha sonra dimerize olan iki yakındaki tirozin kinaz reseptörünün hücre dışı alanına bağlanır. Fosfatlar daha sonra reseptörlerin hücre içi alanındaki tirozin kalıntılarına eklenir ve daha sonra sinyali sitoplazma içindeki bir sonraki haberciye iletebilir(Turanlıgil & Uyanıkgil, 2010).

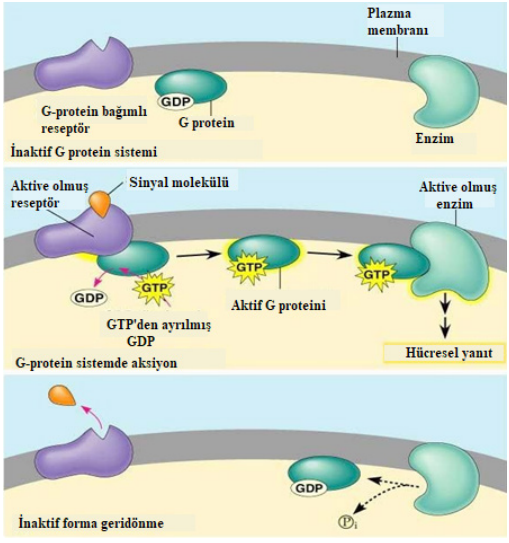
c. Nükleer Reseptörler

Nukleusta bulunan reseptörlerdir. Bu grupta tiroid, östrojen, steroid hormon reseptörleri yer almaktadır. Gen transkripsiyonunu aktive eden veya baskılayan hücre sitoplazmasında ve hücre çekirdeğinde yerleşmiş olan reseptörlerdir. Ligandlar hücre membranından kolaylıkla sitoplazma ve çekirdek içine girebilirler. Bu reseptörlerin aktivasyonu hücre büyümesine, farklılaşmasına, proliferasyonuna ve metabolizmasına aracılık eder. Bu reseptörler ligand yokken hücrenin sitoplazmasında bulunurlar. Ligandla birleşince aktive olur ve sitoplazmadan çekirdeğe taşınırlar (translokasyon) (Sever & Glass, 2013; Shankaran vd., 2007).

d. G-Proteinine Bağlı Reseptörler

G protein-bağlı reseptör (GPCR), hücre zarında bulunan ve hücre dışı maddeleri bağlayan ve bu maddelerden gelen sinyalleri G proteini (guanin nükleotid bağlayıcı protein) olarak adlandırılan hücre içi bir moleküle ileten proteindir (Şekil 9). Ligand G-proteinine bağlı reseptöre bağlandığında, G-proteini aktifleşmektedir. Ligandın bağlanması reseptörde yapısal bir değişikliğe neden olmaktadır. Reseptör- ligand kompleksi ile G proteini bağlanır. G proteinine bağlı GDP, GTP ile yer değiştirmektedir. Bu olay G proteini alt birimlerinin birbirinden ayrılmalarına neden olmaktadır. Ligand reseptörlerden ayrılır. G proteinin α alt birimi adenil siklaza bağlanır ve ATP'den cAMP sentezlenmesini sağlar. GTP'nin hidrolizi sonucu GDP oluşur ve α alt birim adenil siklazdan ayrılır. Her şey başlangıçtaki hale döner. Muskarinik asetilkolin reseptörleri, adrenoseptörler, histamin reseptörleri G bağlı reseptörlere örnektir.

Aşağıda G protein bağlı sinyal iletim mekanizması görülmektedir. Reseptör molekülleri inaktif durumda iken hücre membranın akışkan ortamında efektör makromoleküllerinden ayrı dururlar. Reseptörlerin

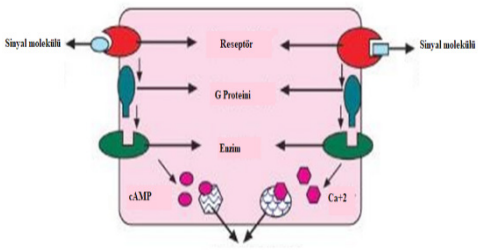


Şekil 9: G-proteinlerin Sinyal İletimindeki Rolü
(Doğan, 2015)

uyarılması, düzenleyici bir protein olan G-proteini ile etkileşmesine neden olur. G-proteini ya da efektör makromolekül (enzim ya da iyon kanalı) farklı reseptörlerle kenetlenebilir. Efektör makromolekülün aktivasyonu hücre içinde ikincil ulak (second messenger) sistemlerin aktivasyonunu tetikler (Rosenbaum vd., 2009; MacDonald vd., 2007).

4.2. Hücre-İçi Sinyal İletimi

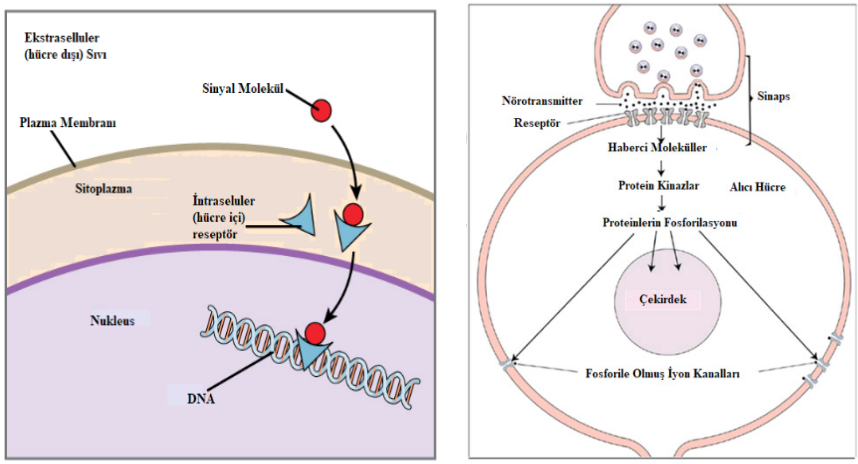
Hücre içi veya sitoplazmada bulunan reseptörlere iç reseptörler denilmektedir. Bu reseptörler hidrofobik ligand moleküllerine cevap vermektedirler. Çoğu hücre yüzey reseptörü, doğrudan ya da dolaylı olarak G proteinleri aracılığıyla çalışmaktadırlar (Şekil 10). Böylece hücre içi hedef enzimlerini uyarmaktadırlar. Bu enzimler, ligand bağlanması ile başlayan sinyalleri hücre içinde yayan ve amplifiye eden sinyal iletimi elemanları olarak görev yapmaktadırlar. Sinyallerin bu şekilde hücre yüzeyinden çok çeşitli hücre içi hedeflere iletilmesine hücre içi sinyal iletimi denilmektedir. Sinyal iletimi yollarının temel hedefleri gen ekspresyonunu sağlayan transkripsiyon faktörleridir. Bu yolla hücre içi sinyal iletimi, hücre yüzeyi tarafından alınan bilgiyi çekirdeğe taşımaktadır. Bu şekilde gelen uyarıya göre gen ekspresyonu yapılmaktadır. Bir reseptör proteini bir sinyal aldığında, hücre içinde bir dizi biyokimyasal reaksiyon başlatan bir konformasyonel değişime uğrar (Cooper, 2000; Cooper & Housman, 2016).



Şekil 10: G Proteinine Bağlı Hücre Yüzey Reseptörleri (Cooper& Housmann, 2016)

Hücrenin içine girdikten sonra, bu moleküllerin çoğu, gen ekspresyonuna aracılık etmek için mRNA sentezinin düzenleyicileri olarak görev yapan proteinlere bağlanır. Gen ifadesi, bir hücrenin DNA'sındaki bilgiyi, nihayetinde bir protein oluşturan bir aminoasit dizisine dönüştürmenin hücresel sürecidir. Sinyal iletim basamakları olarak da adlandırılan bu hücre içi sinyal yolları, tipik olarak mesajı yükselterek, bağlanan her bir reseptör için çoklu hücre içi sinyaller üretir. Reseptörlerin aktivasyonu, hücre içi sinyal yollarını başlatan ve koordine eden ikinci haberciler adı verilen küçük moleküllerin sentezini tetikleyebilir. Nöroplastisitede önemli bazı hücre içi sinyal yolakları cAMP ve cGMP yolakları, Ca+2- kalmodülin,

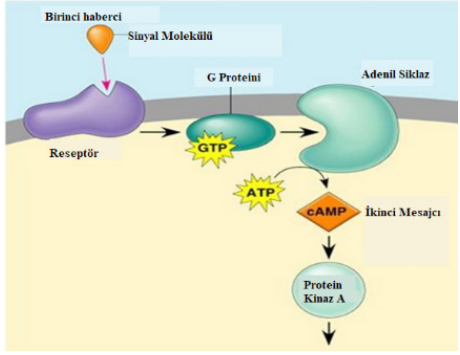
MAP kinaz'dır (Şekil 11). Kısaca hidrofobik sinyal molekülleri tipik olarak plazma zarı boyunca yayılır ve sitoplazmada hücre içi reseptörlerle etkileşime girer. Birçok hücre içi reseptör, çekirdekteki DNA ile etkileşime giren ve gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleridir (Reece vd., 2015).



Şekil 11: Hücre İçi Sinyal İletimi (Reece vd., 2015; Neog & Trivedi, 2022)

4.2.1. Hücre İçi İkinci Mesajcılar (Second Messenger)

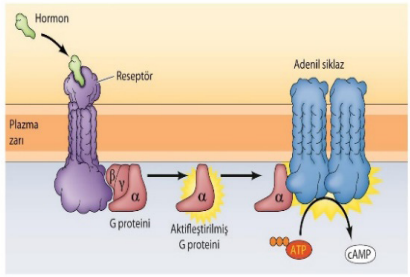
Siklikadenozin monofosfat (cAMP), Siklik guanozin monofosfat (cGMP), Diaçilgliserol (DAG), İnozitoltrifosfat (IP3), ve Kalsiyum ikincil habercilerdir. G proteinine bağlı çalışan reseptörler, hücre içi uyarı moleküllerinin konsantrasyonunu değiştirmek suretiyle hücre içi reaksiyonları aktifleştirmektedir. cAMP ve Ca+2 en sık kullanılan ikici habercilerdendir. cAMP ve Ca2+ hücre yüzey reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşan hücre içi habercilerdir. Bu iki molekül hücre içinde bir enzime ya da bir proteine bağlanarak, onların aktifleşmesini sağlamaktadırlar. cAMP öncelikle Protein Kinazı Aktifleştirir. Bu enzim de serin, treonin ya da trozin transferini katalizlemektedir. Bunların kovalent fosforilasyonu da o proteinin aktivasyonunu



Şekil 12: İkincil Mesajcılar İle Sinyal İletimi (Özsoy, 2019)

düzenlemektedir. Şekil 12'de ligand (birincil haberci)'ın hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması, ikincil haberciler aracılığıyla uyarının nukleus içine iletilme yolları görülmektedir (Lodish vd., 2008).

cAMP Yolağı: cAMP, sinyal iletim basamaklarında yer alan yaygın bir ikinci haberci (keşfedilen ilk ikinci haberci)'dir. cAMP, hücre zarında bulunan adenil siklaz enzimi tarafından ATP'den sentezlenir (Şekil 13). Adenil siklazın aktivasyonu, yüzlerce hatta binlerce cAMP molekülünün üretilmesiyle sonuçlanabilir. cAMP'nin birçok etkisinde PKA aracılık etmektedir. cAMP plazma zarındaki Na+ kanallarını açarak nöronların depolarizasyonuna neden olmaktadır (Cooper, 2000).

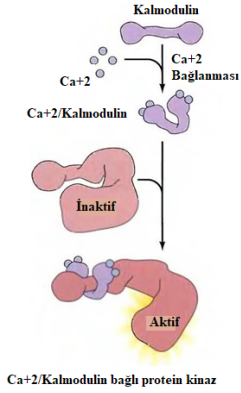


Şekil 13: cAMP'nin Oluşum Mekanizması (Cooper &Housman, 2016)

4.2.2. cAMP Dışındaki Diğer İkincil Haberciler

İkinci habercilerin diğer örnekleri, her ikisi de bir zar proteini olan fosfolipaz enzimi tarafından üretilen diasilgliserol (DAG) ve inositol 1, 4, 5-trifosfat (IP3) içerir. IP3, hücre içi depolardan bir başka ikinci haberci olan Ca2+'nın salınmasına neden olur. DAG ve Ca2+ birlikte protein kinaz C (PKC) adı verilen başka bir enzimi aktive etmektedir.

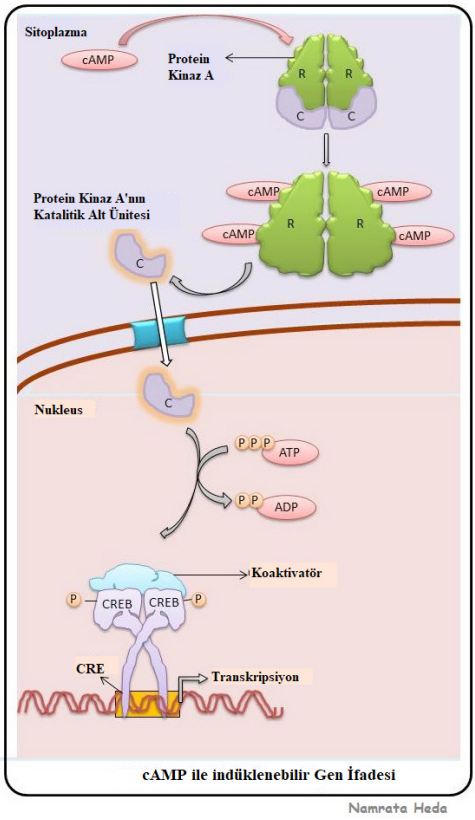
İkinci Haberci Olarak Ca+2: cAMP ve Ca+2 sinyal iletim yolakları koordineli olarak işlev görerek pek çok hücresel yanıtı düzenlemektedirler. Çoğu etkisini Ca+2 bağlanma proteini kalmodulin üzerinden gerçekleştirmektedir. Kalmodulin, sitozolik Ca+2 düzeyi artınca, Ca+2'u bağlayarak (Ca+2/kalmodulin) aktive olur (Şekil 14). Kalsiyum iyonlarının kalmoduline bağlanması onların şeklini değiştirir. Aynı zamanda diğer proteinlere bağlanarak onları aktif ya da inaktif yapabilir (Hohendanner, 2014).



Şekil 14: Kalsiyum Kalmodilin Bağlı Protein Kinaz (Cooper, 2000)

4.2.2. cAMP'nin Protein Kinaz Aracılığıyla Gen Transkripsiyonuna Etkisi

Protein kinaz iki katalitik ve iki düzenleyici alt birime sahiptir. İkincil haberci olan cAMP hücre yüzeyinden aldığı uyarıyı protein kinaz aracılığı ile nukleus'a iletmektedir. cAMP molekülleri, protein kinaz A (PKA) enzimini aktive eder. Daha sonra protein kinaz'a fosfat grupları bağlayarak çoklu protein substratlarını fosforile etmektedir. Kaskaddaki her adım, başlangıç sinyalini daha da güçlendirir ve fosforilasyon reaksiyonları, hücrede hem kısa hem de uzun süreli yanıtlara aracılık etmektedir. cAMP fosfodiesteraz enzimi tarafından parçalanarak sinyal vermesi durdurulmaktadır. İkinci habercilerin diğer örnekleri, her ikisi de bir zar proteini olan fosfolipaz enzimi tarafından üretilen diasilgliserol (DAG) ve inositol 1, 4, 5-trifosfat (IP3) içerir. IP3, hücre içi depolardan bir başka ikinci haberci olan Ca2+'nın salınmasına neden olur. DAG ve Ca+2 birlikte protein kinaz C (PKC) adı verilen başka bir enzimi aktive etmektedir (Walter vd., 2017).



Şekil 15: Uyarının Gen Ekspresyonuna Dönüşümü (Cooper, 2000)

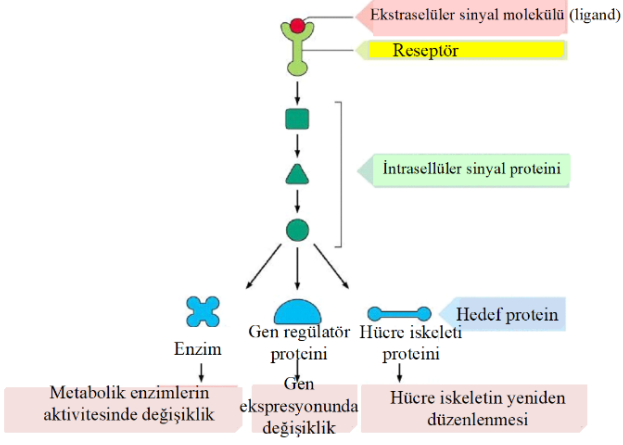
Hücre dışı sinyal molekülü adenil siklaz tarafından hücre içi siklik AMP (cAMP) üretimini tetiklemektedir. Hücre sitoplazmasında üretilen cAMP, protein kinaz A (PKA) enzimini aktive eder. PKA'nın nükleer gözenekten geçtiği ve çekirdekte bir transkripsiyon faktörünü fosforile ettiği çekirdeğe girer. Fosforillenmiş transkripsiyon faktörünün daha sonra, bir mRNA molekülü üretmek için aktive edilmiş hedef gen olarak etiketlenen bir DNA bölgesinin transkripsiyonunu teşvik etmektedir (Sassone-Corsi, 2012).

4.3. Sinyalin Çekirdeğe İletilip, Gen Ekspresyonuna Dönüşmesi

Hücreye gelen uyaranlar yeterince güçlü ise gen ifadesi değişmektedir. Uyarılmış hücrelerde cAMP konsantrasyonun artması, özel bir genin transkripsiyonu aktifleştirir. Hücre sitoplazmasında üretilen cAMP, protein kinaz A (PKA) enzimini aktive eder. PKA'nın nükleer gözenekten geçtiği ve çekirdekte bir transkripsiyon faktörünü fosforile ettiği çekirdeğe girdiği gösterilmiştir. Protein kinazların fosforladığı proteinlerden biri cAMP yanıt elemanına bağlanan proteindir (CREB). CREB fosforlanması mRNA sentezini başlatabilir veya arttırabilir. Böylece gen ifadesini uyararak, transkripsiyon faktörlerini aktive edilmiş olmaktadır. Fosforillenmiş transkripsiyon faktörünün daha sonra, bir mRNA molekülü üretmek için aktive edilmiş hedef gen olarak etiketlenen bir DNA bölgesinin transkripsiyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (Zhang vd., 2020) (Şekil 15).

4.4. Sinyallere Verilen Hücresel Yanıtlar

Uyarının nukleusta gen ekspresyonundan sonra yanıt olarak farklı ürünler meydana gelmektedir. Bu ürünler metabolik enzimlerin aktivasyonu, gen ekspresyonunda değişiklik ve hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesidir (Şekil 16). Sinyal aktarım yolunun sonunda hücresel aktivite düzenlenmektedir. İlk sinyalin hücre yüzeyine ulaşması ile oluşturulan cevap arasında birçok aşama bulunmaktadır. **Sinyalin çoğaltılması:** hücrenin bir sinyale verdiği cevabı karmaşık enzim şelaleleri(amplifikasyon) ile çoğaltılır.



Şekil 16: Hücreye Gelen Uyarının Cevap Ürünlerine Dönüşmesi (Albert vd., 2002, 2008)

Bazı uyarılar birden çok hücreyi etkileyebilir. Ancak ortaya çıkan hücresel cevap her birinde farklı olabilir. Aktive edilmiş ürün sayısı şelalenin her basamağında bir öncekinden daha fazladır. **Hücre haberleşmesinin özgüllüğü:** Farklı hücreler farklı uyarılara cevap vermektedir. Bazı uyarılar birden çok hücreyi etkileyebilir. Ancak ortaya çıkan hücresel cevap her birinde farklı olabilir. Farklı hücreler, farklı protein içeriğine sahiptirler. Bir hücrenin sinyale verdiği cevap, sahip olduğu sinyal reseptör proteinlerine ve cevabı yerine getirmek için gereken proteinlere bağlıdır (Reece vd., 2011).

KAYNAKÇA

Akay, G.G.(2022). *Fizyolojik Süreçlerde Hücresel Haberleşme Mekanizmaları.* https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/143959/mod_resource/content/1/fizyolojik%20sureclerde%20hucresel%20haberlesme%20mekanizmalari.pdf. Erişim. 08.10.2022

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., (2008). *Molecular Biology of the Cell*, (5. Basım), Garland Science, Taylor and Francis Group.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P.(2002). *Molecular Biology of the Cell,* 4th Edition, Fig. 15-1, available online at www.garlandscience.com

Alberts, B. (2008). *Molecular Biology of the Cell 6th Edition*, available online at www.garlandscience.com

Aykan, N.F. (2012). *Intercellular Communication. Current Frontiers and Perspectives in Cell Biology*, İnTech, DOI: 10.5772/47931

Barker, B. S. , Young , G. T. , Soubrane, C. H., Stephens, G. J., Stevens, E. B. and Patel , M. K. (2017). *Ion channels.* In: Conn, P. M. (ed.) Conn's Translational Neuroscience 1st Edition. Elsevier Academic Press, London, pp. 11-43. ISBN 9780128023815

Bartee, L., Shriner.W., and Creech, C. (2016). *Principles of Biology.* Open Oregon Educational Resources Ebook ISBN 978-1-63635-040-0

Bradshaw, R.A. and Dennis, E.A. (2003). *The Handbook of Cell Signaling*. Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-124546-7.X5358-3

Campbell, N. A., & Reece, J. B. (2002). *Biology.* 6th ed. San Francisco, Benjamin Cummings.

Chavarria, J. E. M. (2016). *The Cell: A Molecular Approach, Seventh Edition.* Yale J. Biol. Med. 89(3), 424.

Cooper, G.M. (2000). *The Cell: A Molecular Approach.* 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; Pathways of Intracellular Signal Transduction. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9870/

Cooper, G.M. and Housman, R.F. Çevirenler; Atabey, N., Kalay, E., Sakızlı, M. (2016). *Hücre: Moleküler Yaklaşım.* İzmir Tıp Kitabevi

David, L. N., Michael, M. C.(2008). *Lehninger Principles of Biochemistry* 5th (fifth) edition Text. Amazon book clubs.

De Mello, W.C. (1977). *Intercellular Communication*. Springer, Plenum Press, New York. doi: 10.1007/978-1-4684-2283-2

Doğan, U. S. (2019). *Reseptör Tipleri ve Hücre İçi Sinyal İletimi*, ppt sunum. file:///C:/Users/Fatma%20%C5%9Eahin/Downloads/Resept%C3%B6r%20Tipleri%20ve%20H%C3%BCcre%20%C4%B0%C3%A7i%20Sinyal%20Sistemi%2011.11.2019-ders%20notu-%20(30).pdf. Erişim, 17.12.2022

Gawad, J., Chavan, B., Bawane, P., Mhaske, A. and Tauro, S.(2015). *Overvıew Of Cell Sıgnalıng And Cell Communıcatıon*. Journal of Pharmaceutical Biology, 5(2), 104-107

Harris, K. (2014). *https://croteaubio.wordpress.com/ap-bio-tutorials/tutorials/three-stages-of-cell-signaling/* erişim, 08.10.2022

Hohendanner, F, McCulloch, A.D., Blatter, L.A., Michailova, A.P.(2014). *Calcium and IP3 dynamics in cardiac myocytes: experimental and computational perspectives and approaches.* Front Pharmacol. 5, 35. doi: 10.3389/fphar.2014.00035.

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Scott, M. P., Bretscher, A., . . . Matsudaira, P. (2008). *Molecular Cell Biology* (6th ed.). New York: W.H. Freeman and Company.

MacDonald, J.F., Jackson, M.F., Beazely, M.A.(2007). *G protein-coupled receptors control NMDARs and metaplasticity in the hippocampus.* Biochim Biophys Acta. 1768(4), 941-51. doi: 10.1016/j.bbamem.2006.12.006.

Miller, E.J., Lappin, S.L.(2022). *Physiology, Cellular Receptor.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan- Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554403/

Neog, S. and Trivedi, V. (2022). *Advances in Protein Molecular and Structural Biology Methods,* Chapter 36 - Approaches and methods to study cell signaling: Linguistics of cellular communication. Pages 589-623, https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90264-9.00036-2

Özsoy, N. (2019). *Sinyal iletim (transdüksyon) mekanizmaları*. Ppt Sunum. file:///C:/Users/Fatma%20%C5%9Eahin/Desktop/n%C3%B6robiyolojik%20

%C3%B6%C4%9Frenme/Sinyal%20iletimi%20-%202019.pdf. erişim, 08.10.2022

Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., and Jackson, R. B. (2011). *Cell communication. In Campbell biology* (10th ed., pp. 210-231). San Francisco, CA: Pearson.

Reece, J.B., Urry, L.A., Cain, M.L., Wasserman, S.A., Minorsky, P.W., Jackson, R.B. Çevirmen: Çeviri Editörü: Gündüz, E. ve Türker, İ. (2015). *Campbell Biyoloji*, Palme Yayınevi.

Richards, J.S. and Ascoli, M. (2018). Endocrine, paracrine, and autocrine signaling pathways that regulate ovulation. *Trends in Endocrinology & Metabolism, 29*(5), 313-325.

Rosenbaum, D.M., Rasmussen, S.G., Kobilka, B.K. (2009).The structure and function of G-protein-coupled receptors. Nature. 459(7245), 356-63. doi: 10.1038/nature08144.

Sassone-Corsi, P. (2012). The cyclic AMP pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol. 4*(12):a011148. doi: 10.1101/cshperspect.a011148. PMID: 23209152; PMCID: PMC3504441.

Sever, R., Glass, C.K.(2013). Signaling by nuclear receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol. 5*(3), a016709. doi: 10.1101/cshperspect.a016709.

Shankaran, H., Resat, H. and Wiley, H.S. (2007). Cell surface receptors for signal transduction and ligand transport: a design principles study. *PLoS Comput Biol, 3*(6), e101.

Soffar, H. (2022). *Synaptic transmission steps, Synapses types & Nature of the postsynaptic change.* https://www.online-sciences.com/medecine/synaptic-transmission-steps-synapses-types-nature-of-the-postsynaptic-change/

Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., Menniti, F.S., Vance, K.M., Ogden, K.K., Hansen, K.B., Yuan, H., Myers, S.J., Dingledine, R.(2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev. 62*(3),405-96. doi: 10.1124/pr.109.002451. Erratum in: Pharmacol Rev. 2014 Oct;66(4):1141.

Telleen, S., Stax, O., Bear, R. and Rintoul, D.(2021). *Human Physiology Part 1: Foundation Concepts*. https://legacy.cnx.org/content/col11774/1.3

Turanlıgil, S.C. & Uyanıkgil, Y. (2010). Hücre İçi Sinyal Yolakları ve Klinik Yansımaları. *ARŞİV 19*, 180-191

Walter F. Boron and Emile L. (2017). *Boulpaep. Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA, ©2009

Wei, Q., Huang, H. (2013). Insights into the role of cell-cell junctions in physiology and disease. Int. Rev. *Cell. Mol. Biol. 306*, 187-221. doi: 10.1016/B978-0-12-407694-5.00005-5. PMID: 24016526.

Zhang, H., Kong, Q., Wang, J. et al. (2020). Complex roles of cAMP–PKA–CREB signaling in cancer. *Exp. Hematol. Oncol. 9*, 32. https://doi.org/10.1186/s40164-020-00191-1

BÖLÜM 3

ÖĞRENME VE BELLEĞİN ANATOMİSİ

"İnsan gerçekten isterse ve uygularsa, kendi beyninin heykeltıraşı olabilir."
Santiago Ramon ve Cajal

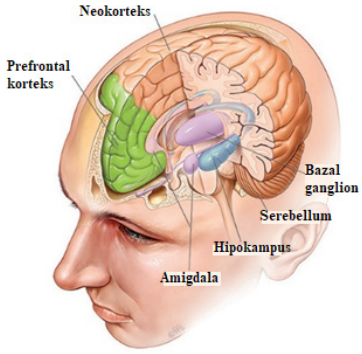
GİRİŞ

Beyin, her bireyin mevcut ve geçmiş deneyimleri hakkındaki bilgileri bir "bellek" biçiminde saklamakta ve gerektiğinde geri çağrılabilmektedir. Bu saklama ve geri çağırma süreklilik ve uyum gerektirmektedir. Öğrendiklerimiz ve hatırladıklarımız sayesinde biz olmaktayız. Bilgi edinme ve saklamanın bir sonucu olarak davranışlar değiştirilmektedir. Alzheimer hastalığı veya beyin yaralanması gibi durumlarda görüldüğü gibi, öğrenme ve bellek süreçleri bozulduğunda, kişinin davranışı değişir ve benlik duygusu sıklıkla kaybolur. Öğrenme ve bellek araştırmalarının ana hedeflerinden biri, bilgi edinmenin beyni nasıl değiştirdiğini ve bu değişikliklerin sonraki davranışları nasıl etkilediğini anlamaktır. Son yıllarda, bu süreçlerin altında yatan bazı moleküler mekanizmaların tanımlanmasında büyük ilerleme kaydedilmiştir. Öğrenme ve belleğin anatomik ve fizyolojik temellerinin analizi, modern nörobilimin en büyük başarılarından biridir. Ancak öğrenme ve belleğin beyinde hangi bölümde ve nasıl oluştuğu ile ilgili bilgiler henüz çok sınırlıdır. Beyin, yaklaşık 100 milyar nörondan oluşan yoğun bir sinir ağı gibi davranır. Beynin her alanı bir işlevde uzmanlaşmış olsa da birbirleriyle iletişim halinde çalışmaktadır. Görüntüleme teknikleriyle beyne gelen uyarıların nerede ve nasıl işlendiği görüntülenebilmektedir. Bu sayede beyinde öğrenme ve bellek alanları tespit edilebilmiştir. Bu bölümde uyarıların alınması, uzun süreli belleğin oluşumu, konsolidasyonu ve belleğin geri çağrılması ile ilgili beyin bölgelerine yer verilmiştir. Ayrıca beyinde öğrenme ve bellek ile ilgili gerçekleşen işlevlerin temel prensiplerine yer verilmiştir.

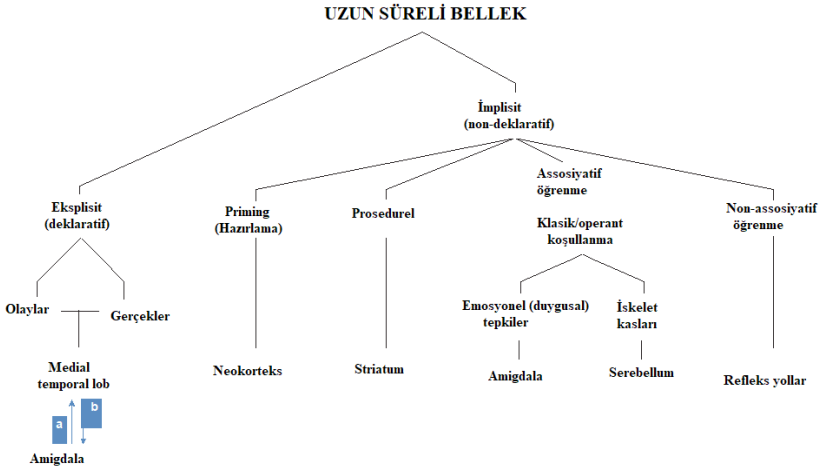
1. BELLEĞİN ANATOMİSİ

Duyu organları ile beyne gelen uyarılar veya beynin hayal gücüyle kendisinin ürettiği düşünceler, beyindeki nöronlar arasındaki bağlantılarla

işlenmektedir. Bu iletişim bir bakıma milyonlarca zincirleme kimyasal reaksiyon oluşturarak bir beyin hücresinden diğerine iletilmektedir (Moscovitch, 1992; Paller, 2002; Schacter, 1987). Bu kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan bellek, beynin sadece bir bölümünde değil, birbirine bağlı farklı beyin bölgelerinde depolanmaktadır (Şekil 1). Örneğin Hipokampus, neokorteks ve amigdala epizodik (olaysal) ve semantik (anlamsal) bellekle ilgili beyin bölgeleridir (Şekil 2). Hipokampus bunun yanısıra tanıma belleği ile de ilişkilidir. Amigdala korku ve korku anılarıyla ilgili beyin bölgesidir. Beyincik, piyanonun nasıl çalınacağı gibi prosedürel anıların işlenmesinde rol oynar. Prefrontal korteks, anlamsal görevlerin hatırlanmasında rol oynamaktadır (De Voogd vd., 2016).



Şekil 1: Bellek ile İlgili Beyin Bölgeleri (Mayford vd., 2012; https://qbi.uq.edu.au/brain-basics/memory/where-are-memories-stored)



Şekil 2: Beyinde Uzun Süreli Bellek Türleri İle İlgili Alanlar (Squire, 2004)

Son yıllarda kafatasına yerleştirilen elektrotlar ve elektronik tarayıcılar vasıtasıyla yapılan araştırmalar beyin dalgalarının da hızlı ve kalıcı öğrenmede önemli bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Beyinde en iyi öğrenme alfa dalgasında olmaktadır. Beyin alfa dalgası yayarken öğrenilen bilgiler daha iyi depolanmakta ve hatırlanmaktadır. Beyinde bilgi iletimini sağlayan nörotransmitter maddeler ve nöronlar arasındaki bağlantılar beyin kapasitesini

etkilemektedir. Hebb (1949), genel olarak beyin temelli öğrenme kuramı olarak da tanımlanan nörofizyolojik öğrenme kuramını açıklamıştır. Ayrıca beyindeki nöronal devrelerin çalışma şeklinin bilinmeden öğrenmenin doğasının anlaşılamayacağını savunmuştur. Beynin iki yarım küresi Hebb'in nörofizyolojik kuramına göre farklı bilgiyi işlemektedir. Beyin yarım kürenin birinin diğerinden üstün olmadığı ve her ikisine de gereksinim duyulduğu kanıtlanmıştır. Pek çok kişide sağ yarı küre ise uzamsal ve algılamadan, sol yarım küre ise konuşma işlevlerinden sorumludur. İki yarım küreden zayıf olanının kuvvetli olanla işbirliği yapmasıyla yetenekler gelişmektedir. Araştırmalar öğrenmenin zihinsel bir etkinlik olarak ele alınması gerektiğini belirtmektedir (Kosslyn, 1987; Brown vd., 2021).

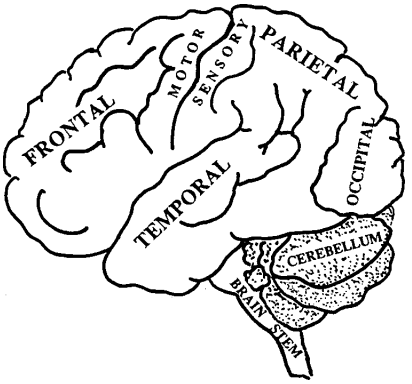
Beynin Sağ ve Sol Lob Fonksiyonları: Dıştan bakıldığında bir cevizin iki yarı parçasını andıran beynin soldaki yarısına sol lob, sağdaki yarısına ise sağ lob denmektedir. Dış görünüşleri itibariyle birbirinin aynısı gibi görünseler de yürüttükleri fonksiyonlar açısından farklılıklar göstermektedirler. Genel prensip olarak her lob vücudun diğer veya çapraz tarafındaki kasları ve algılayıcıları kontrol etmektedir. Örneğin, sol lobda çıkan sinir lifleri omurilikten aşağı giderek sağ el ve ayağı kontrol etmektedir. Aynı şekilde sağ lob da sol el ve ayağı idare etmektedir. Belleğe duyu organları tarafından gelen bilgiler sonucu, bellek fonksiyonlarının işleyişi, iki yarımkürede kullanım kapasitesi ile sınırlıdır. Bu merkezlerin çalışmasını geliştirmek, bellek fonksiyonlarının daha iyi çalışmasını sağlamaktadır. Beynin sol yarım küresi matematiksel, mantıksal ve sözel bilgiyi işlemektedir. Sağ yarım küresi ise dikkat çekici, uzaysal, algısal, bütüncü, artistik bilgiyi işlemektedir (Tablo 1). Beynin iki yarım küresi aralarında kurulan sinirsel iletişimler öğrenmeyi desteklemektedir (Kosslyn, 1989). Sağ beyin yarım küresi resimlerle düşünme, geniş açıyla düşünme, müzik yetenekleri ve sezgisel düşünme fonksiyonlarından bazılarıdır. Sol beyin yarım küresi ise konuşma, dil, ayrıntılara odaklanma, matematiksel düşünme fonksiyonlarına sahiptir (Evans, 2007).

Çeyrek Beyin Modeli: Beyindeki çalışmalar geliştikçe beynin daha detaylı anlaşılabilmesi için beyin çeyreklere ayrılarak incelenmeye başlamıştır. Bu modeli özellikle Kolb tarafından desteklenmiştir. Beyin bu modelde dört çeyreğe ayrılmıştır. Bunlar sol-üst (A), sol-alt (B), sağ-alt (C) ve sağ-üst (D)'tür. A çeyreğinin özelliklerini olgusal, eleştirel, mantıksal, teknik, nicel ve ayrıştırıcılık oluşturmaktadır. Yapısal, planlı, organize, ayrıntıcı, ardışık ve var olan durumu koruyucu özellikler ise B çeyreğinde oluşturmaktadır. C çeyreği; duygusal, tinsel ilişkisel ve dokunumaya dayalı bir yapı ortaya koymaktadır.

Görsel, yenilikçi, imgesel, kavramsal, sezgisel ve geleneksel özellikler D çeyreğinde yer almaktadır (Kolb & Whishaw, 2008).

2. BEYİNDE GERÇEKLEŞEN İŞLEVLERİN BAZI TEMEL PRENSİPLERİ

A. Modüler Organizasyon: Birbirine bağlı sinir hücrelerinden oluşan sinir sistemi, modüler olarak düzenlenmiştir. Modül, merkezi sinir sisteminin belirli bir işlevi gören özel bir bölgesidir. Beynin farklı bölümlerinin farklı işlevlere hizmet ettiği bilinmektedir. Beyinde iki yarım küre ve her bir beyin yarısında da dört adet lob bulunmaktadır. Bu dört lob frontal lob, parietal lob, temporal lob ve oksipital lob'dur (Şekil 3).



Şekil 3: Sol Hemisfer, Beyincik ve Beyin Sapının Yüzeyinin Şematik Diyagramı

Frontal loblar, geri bildirim bilgilerini kullanarak davranışı planlama ve bütünleştirme sürecinde görev alır. Temporal loblar, diğer işlevlerin yanı sıra, dilin işlenmesinde önemlidir. Parietal loblar, bilişin diğer yönlerine ek olarak dış çevreye yönelik yönelim ve algıda kararlılık sağlar. Görmede oksipital loblar aracılık eder. Hareketleri kontrol eden motor korteks, merkezi fissür (girinti)'ün hemen önünde bulunur. Temporal lob işitsel ve dil süreçlerinin yanısıra bellek işlevleri ve duyguların yönetilmesinde kullanılır. Serebellum, diğer işlevlerin yanı sıra, stabil motor aktiviteyi sürdürmek için motor korteks ile birlikte çalışır ve artan kanıtlar, biliş ve anlam bilimsel işlemlerin modüle edilmesinde önemli bir role işaret eder. Beyin sapı, sinir liflerini beynin üst kısmına götürür ve uzaklaştırır ve nefes alma gibi temel fizyolojik işlevlerin sürdürülmesinde görev alır. Hemen alnın arkasındaki frontal loblar, hedef belirleme, davranış planlama, geri bildirimi değerlendirme ve görevlere sistematik bir yaklaşım sürdürme gibi üst düzey bilişi düzenler ve bütünleştirir (Stuss & Benson, 1986). Bilgi temsili, beyindeki farklı konumlara göre en az iki türe ayrılır:

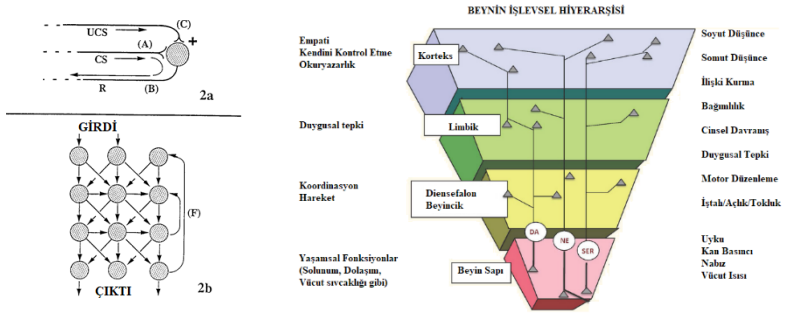
(1) Bildirimsel Bilgi: olgular, inanışlar, fikirler, genellemeler, teoriler, hipotezler, kişinin kendisi, diğerleri ve dünya olayları hakkındaki tutumları içerir.

(2) Prosedürel Bilgi: bilişsel ve motor becerilerle alakalıdır (Cohen & Squire, 1980; Squire, 1997).

Bellek beyinde modüler bir yapıya sahiptir (Kulhavy vd., 1986; Baddeley, 1992). Bu modüler yapı işlevsel özgüllük sağlarken esneklik de sağlamaktadır. Modüller farklı kombinasyonlarda harekete geçirilmektedir. Gardner (1985), "zeka" nın, merkezi sinir sisteminin modüler işlevlerinin farklı kombinasyonlarını temsil eden en az altı bilgi işleme modu ile temsil edilebileceğini öne sürmüştür. Bunlar şunları içerir: (1) Dilbilimsel; (2) Müzikal; (3) Mantıksal - matematiksel; (4) Mekansal; (5) Bedensel-kinestetik; ve (6) Kişisel, yani benliğin temsili ve başkalarıyla olan ilişkiler. İnsan bilgi işlemenin her bir tanımlanabilir şemasına belirli bir merkezi sinir sistemi modülünün aracılık ettiğini varsaymak teorik olarak çekici olsa da, bilgi işlemenin bu karmaşık yollarının çeşitli kombinasyonlarda ve bunlarla ilişkili olarak birkaç modüle dayanması daha olasıdır.

B. Bölgesel Uzmanlaşmış İşlevler: Daha ince modüler birimlerle birlikte, serebral korteks özel işlevlerin bölgelere ayrılmıştır (MacNeilage vd., 1988). Örneğin serebral korteksin frontal bölgesi özellikle bilginin seri işlenmesi için özelleşmiş görünürken, arka loblar eş zamanlı veya paralel işleme için daha özelleşmiştir (Äystö, 1988).

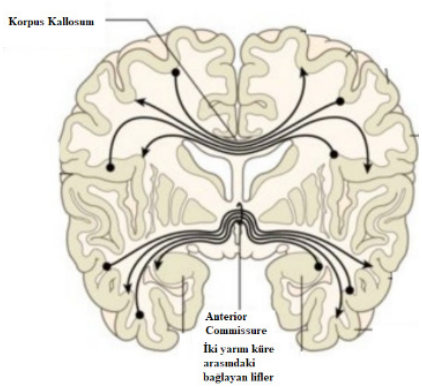
C. Tabakalaşma ve Sinir Ağı Teorisi: Merkezi sinir sistemi katmanlı bir organizasyon oluşturur. Çevreden uzaklaştıkça farklı katmanların sayısı ve karmaşıklığı artar. Örneğin, omurilikte, omurilik ekseni boyunca birbiri üzerine yığılmış işlevsel nöron toplulukları vardır. Bu modüler, bir katmandan diğerine oldukça benzerdir. Ancak beyinde, katmanlar aralarındaki çapraz bağlantılar oluşturmasıyla karmaşıklık artmaktadır (Tanaka, 1993). Omurilikteki bir nöron ağında ve beynin daha düşük merkezlerinde basit koşullandırma meydana gelebilirken, çok daha karmaşık nöron ağlarına sahip daha yüksek beyin merkezleri daha yüksek bilişe aracılık etmektedir. Beynin bir bölümünde üretilen bilgi, karşılıklı bağlantılar yoluyla beynin diğer bölgeleri tarafından izlenebilir, değiştirilebilir ve yeniden yapılandırılabilir. Örneğin frontal loblar, beynin çeşitli bölgeleri ile geniş çapta birbirine bağlıdır. Bunlar; (1) duygusal tepkiler üretmek, (2) bilgi somutlaştırma ve yeniden yapılandırma sırasında kortikal nöronların seçici aktivasyonu için indeksleme merkezleri olarak hizmet etmek, (3) dış çevrenin duyusal temsillerine ve yönelimlerine aracılık etmek.



Şekil 4: Beyindeki Sinir Ağları
(Cook, 1986; https://www.childtrauma.org)

Bu çoklu ağ bağlantıları aracılığıyla, frontal korteks, diğer işlevlerin yanı sıra bir izleme merkezi olarak hizmet eder. Dahili izleme ve düzenleyici işlevlerin yanı sıra, merkezi sinir sisteminin geri bildirim bağlantılarıyla benzersiz bir şekilde organize edilmiştir (Anderson, 1992). Frontal loblar ve diğer kortikal merkezler arasındaki yoğun bağlantılara ek olarak, sağ ve sol hemisferleri birbirine bağlayan sinir yolları bulunmaktadır. Daha zayıf bağlantılar aynı yarım kürenin parçalarını birbirine bağlayarak korteksin duyusal ve bilgi yapısal bölgeleri arasındaki aktiviteyi koordine etmektedir (Şekil 4) (Cook, 1986).

Hiyerarşik Çapraz Bağlı Organizasyon: Sinir sistemi işlevsel olarak düzenlenmiştir. Burada hiyerarşik organizasyon denilse de tam olarak hiyerarşik değildir. Çünkü yüksek dereceli birimler, her iki yönde de bilgi taşıyan sinir lifleri tarafından dinamik olarak daha düşük birimlere çapraz bağlanır.



Şekil 5: Sağ ve Sol Beyin Yarımküreleri (https://www.quora.com)

Daha karmaşık bilgi işlem merkezleri ve daha düşük olanlar arasında karşılıklı etkileşimler vardır. Diğer işlevlerin yanı sıra alt merkezler, daha yüksek merkezlere giriş için bilgileri filtreler ve düzenler. Beynin yüksek kısımları deneyimi temsil etmede daha plastik ve karmaşık olsa da, daha çevresel merkezleri kontrol etmede tam bir özerkliğe sahip değiller. Beyindeki işlem seviyeleri arasında koordineli ve tutarlı bir aktivite modeline izin veren çapraz konuşma veya "iletişim" vardır (Şekil 5) (Carpenter vd., 1990). Kortikal

katmanları oluşturan ince hücre katmanını ve korpus kallozum olarak bilinen büyük sinir liflerini gösteren beyin boyunca bir enine kesitin diyagramı. Korpus kallosum sol ve sağ hemisferleri birbirine bağlayan en önemli interkortikal bağlantı lifleridir. Diğer transkortikal lifler, her yarım küre içindeki bölgeleri birbirine bağlar.

E. Plastisite: Merkezi sinir sisteminde daha yüksek beyin merkezleri, çevresel merkezden daha fazla plastiktir ve yanıt verme açısından çeşitlidir (Byrne & Berry, 1989).

F. Paralel ve Seri İşleme: Merkezi sinir sitemin modülleri ve alt sistemleri paralel olarak, yani eşzamanlı olarak çalışabilir. Her biri bilişte belirli bir role sahip olan merkezi sinir sisteminin birçok işlevsel bileşeni, hızlı bir yanıt oluşturmak ve bir bütünlük duygusu vermek için eşzamanlı olarak etkinleştirilebilir. Bu nedenle, öngörülebilir bir sonuç elde etmek için her modülün sıralı olarak etkinleştirilmesi gerekli değildir. Daha ziyade, çapraz bilgi akışı ile modüllerin eşzamanlı aktivasyonu, bilgi girişine çok daha dinamik ve "yaratıcı" bir yanıt sağlar. Dil ve bilinç düzeyindeki mantıksal işlemlerden bazıları sıralı olduğundan, bu sezgiye aykırı görünebilir. Bununla birlikte, merkezi sinir sistemi aktivitesi ürünlerinin uzay-zamansal biçimlerinin onları üreten temel mekanizmaları doğru bir şekilde yansıttığı varsayılmaktadır. Bu, tam olarak anlaşılmayan karmaşık bir ilişkidir, ancak beynin içindeki birçok alt sistemin eşzamanlı olarak etkinleştirilmesinin, herhangi bir anda seçilen çok sayıda seçeneğin seri olarak harekete geçirilmesini sağladığı görülmektedir.

H. Kontrol Mekanizmaları: Merkezi sinir sistemi, çeşitli merkezleri birbirine bağlayan sinir yollarıyla karşılıklı olarak bağlanır. İleriye yönelik ve geri bildirim kontrol mekanizmalarıyla stabilize edilir. Bu, yukarıda bahsedilen ağ teorisinin bir genişlemesidir (Grossberg, 1982). Sinir ağlarında en az iki tür koordinasyon bilgisi geçer: (1) ileriye yönelik ve (2) geri besleme sinyalleri.

İleriye yönelik sinyaller, merkezi sinir sisteminin bir bölgesinden diğerine yansıtılır ve aktivitesini değiştirir. İleriye yönelik sinyaller, hazırlığını geliştirmek veya etkinliğini artırmak için bir bileşene gönderilir. İleriye yönelik kontrol, merkezi sinir sisteminin daha yüksek merkezleri arasında da meydana gelebilir. Bir bileşen, kendisine gönderilen bilgileri almaya hazır hale getirmek için diğerine etki eder. Genel olarak, ileriye yönelik bir sinyal «çoktan bire» bağlantı türüdür. Yani, daha karmaşık bir merkezi bileşenden daha az karmaşık bir düzeneğe bir sinyal gönderir. Bu tip sinyalizasyonun belirli bir formu dışarıya yönelik kontrol olarak adlandırılır. Dışarıya yönelik bir sinyal, sinir sisteminin daha merkezi bir kısmından yayılabilir ve bir çevresel bileşenin aktivitesini

değiştirebilir. Böylelikle, yüksek beyin merkezlerine akan bilgi, bölgesel işlem merkezlerine gönderilen bu sinyaller tarafından kısmen rafine edilebilir veya modüle edilebilir. Genel olarak, dışarıya yönelik kontrol, beyindeki daha yüksek kortikal merkezlerden dışarıya yönelik sinyallere dayalı olarak bilgi işlemeyi modüle etmek ve iyileştirmek için dinamik bir süreçtir. Dışa yönelik kontrol süreçleri, modern öğrenme teorilerinde önerilen dinamik bilgi işleme biçimiyle tutarlıdır. Geri bildirim, uyarılmış bir bileşen uyarıcı kaynağına bir sinyal gönderdiğinde gerçekleşir. Geri bildirim, işlevlerin düzenlenmesini iyileştirmek için bir kaynağa dönüş sinyali olarak kullanılır. Bu tipik olarak «birden çoğa» bir bağlantı türüdür; yani, daha az karmaşık bir merkezden, daha karmaşık bir merkezi düzeneğe bir geri bildirim sinyali gönderir. Merkezi tertibat, çevresel birim için bir kontrol veya koordinasyon merkezi olabilir. Bu etkileşimli sinyalizasyon, dahili kontrol ve kendi kendini düzenleme mekanizmalarına izin verir (Linsker, 1990).

I. Fonksiyonel Kararlılık (Denge): Merkezi sinir sistemi işlevi, kimyasal sinyallerden (örneğin hormonlar) karmaşık nöronal topluluklar tarafından üretilen sinir sinyallerine kadar bir dizi mekanizmayı dahili kontrol ve denge yoluyla stabilize (homeostaz) etmedir. Ayrıca sinir sisteminde düzenleyici birimler olarak hareket edebilir. Her bir bileşenin diğeri üzerindeki dengeli etkisiyle kararlı bir etkinlik modelinin oluşturulduğu bir tür fikir birliği etkileşimini içerebilir. Temporal loblar seviyesinde beynin derinliklerine yerleştirilen limbik sistem, duygusal tepkilere aracılık eder. Frontal lobla ve diğer beyin merkezleriyle yakından bağlantılıdır ve motivasyonun sürdürülmesinde rol oynar. Bu duygusal durumlar, hormonal eylem ve limbik sistem aktivitesi ile ilişkili sinir uyarıları ile sürdürülür. Mantıklı düşünceyle birleştirilen duygusal durum verimli bilgi işleme ve karar verme için gerekli olabileceğine dair artan kanıtlar vardır. Duygusal durumun bilişle ilişkili aktive edici rolü, modern nörobilişsel biliş ve öğretim modellerinin önemli bir parçasıdır. Bu bütüncül bakış açısı, büyük ölçüde rasyonel veya mantıklı olması amaçlanan öğretimi tasarlamada duygusal durumların rolüne çok daha yakından dikkat etmemiz gerektiğini göstermektedir (Damasio, 1994).

İ. Reaktif ve Proaktif Süreçler: Beyin, yalnızca girdiye pasif bir yanıt veren (reaktif) değil, aynı zamanda etkileşimli ve uyumludur (proaktif). Proaktif işlevler, organizmanın duyusal girdiyi dönüştürerek ve şekillendirerek duyuya dinamik olarak yanıt vermesine izin verir. Eş zamanlı olarak, merkezi sinir sistemindeki mevcut bilgi yapıları, girdilerle daha uyumlu hale getirmek için yeniden düzenlenir. Bu, belirli bir ortamda organizmanın duyarlılığını ve

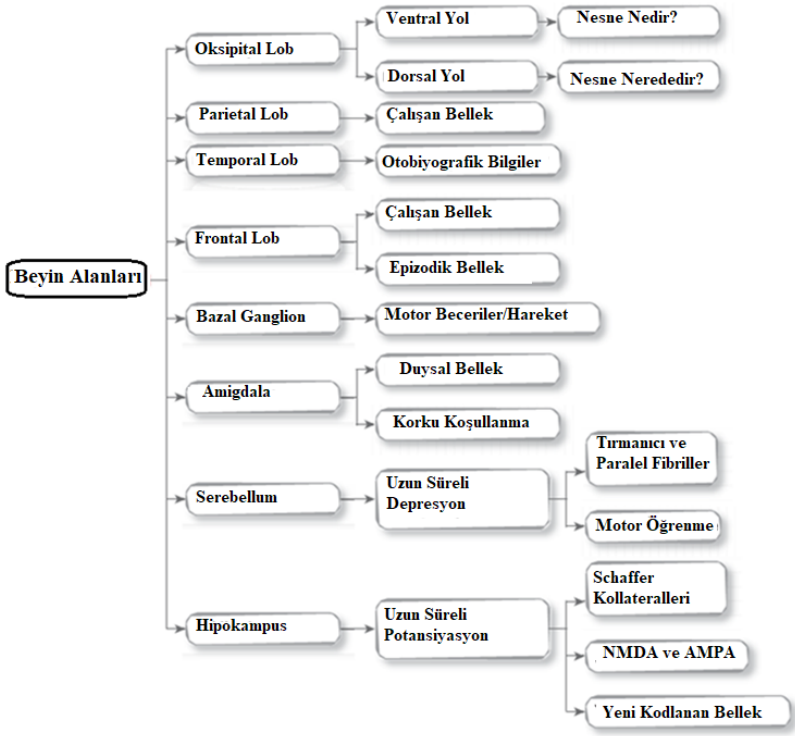
kararlılığını arttırır ve asimilasyon ve uyumun psikolojik süreçleri için biyolojik bir açıklama sağlar. Proaktif işleme faaliyetin, gelen bilgileri mevcut kavramlarla daha uyumlu olacak şekilde şekillendirildiği ve yeniden düzenlendiğini göstermektedir. Aynı zamanda, yeni bilginin entegre edildiği ağdaki düğümler, eski ve yeni kavramlar arasında maksimum uyum sağlamak için büyük olasılıkla dinamik olarak seçilir ve indekslenir. Hipokampusun (limbik sistemin bir parçası) yeni benzetilmiş bilgilerin indekslenmesi ve yeni ve mevcut bilgilerin yapılandırma süreci sırasında bağlamsal olarak ilgili gruplara birleştirilmesinin bu dinamik sürece katılmaktadır. Bilgi girdisi önceki kavramlarla uyumsuz olduğunda ve mevcut bilgi yapılarıyla bağlamsal olarak birleştirilemediğinde, merkezi sinir sistemi tarafından yeni bilgiyi daha iyi yerleştirmek için mevcut temsilleri yeniden yapılandırmak için harekete geçer. Mevcut nöron ağlarının yeniden yapılandırılması ve ayarlanması süreci, kendi kendini düzenleme süreçlerinin bir uzantısıdır (Anderson, 1991).

J. Örüntüler ve Korelasyonlar: Genelleştirilmiş bir model olarak, merkezi sinir sistemi faaliyetlerini karakterize etmek için örüntüler ve korelasyon kavramları kullanılmaktadır: (1) Örüntüler, uzay ve zamandaki olay veya nesnelerin düzenli bir biçimde birbirini takip ederek gelişmesidir. (2) korelasyonla, zaman içinde iki veya daha fazla merkezi sinir sistemi olayına eşlik eden varyasyonu Korelasyon, zaman içindeki etkinlikler ve yapısal öğeler arasındaki etkileşimli veya bağlantılı varyasyonları vurgular. Nöronların uzamsal düzenlemesi ve ara bağlantıların organizasyonu bir model oluşturmaktadır. Aynı şekilde, birbirleriyle bağlantılı olmaları nedeniyle aynı anda aktive olan bir topluluktaki nöronlar da bir model oluşturur. Bununla birlikte bir korelasyon, bileşenler arasında veya duyusal girdiyle ilişkili olarak aktivitede bazı koordineli varyasyon gerektirir. Muhtemelen modelleme ve korelasyonun genel kurallarına dayanan çeşitli dönüşümsel işlemler, yapılandırmacı bir bakış açısından bilişin önemli biyolojik temellerini içerir (Braitenberg, 1985).

3. ÖĞRENME VE BELLEKTE GÖREV ALAN BEYİN BÖLGELERİ

Bellek ve öğrenmeyi destekleyen beyin bölgeleri aşağıdaki şemada özetlenmiştir.

Bilgi ve beceriler beynin farklı bölümlerinde depolanmaktadır. Uzun süreli bellek eksplisit (açık) ve implisit (örtük) bellekten oluşmaktadır. Eksplisit bellek Hipokampus, Neokorteks ve Amigdala'da; implisit bellek Basal Ganglion ve Beyincik'de; kısa süreli çalışan bellek ise en çok Prefrontal



Şekil 6: Bellekte Görev Alan Beyin Alanları (Bouyeure & Noulhiane, 2020)

Korteks'te gerçekleşmektedir. Beynin birçok alanı, frontal, parietal ve temporal lobların serebral korteksi dahil bellek ve bellek süreçleriyle ilişkilidir (Şekil 6) (Moscovitch, 2016; Dickerson & Eichenbaum, 2010).

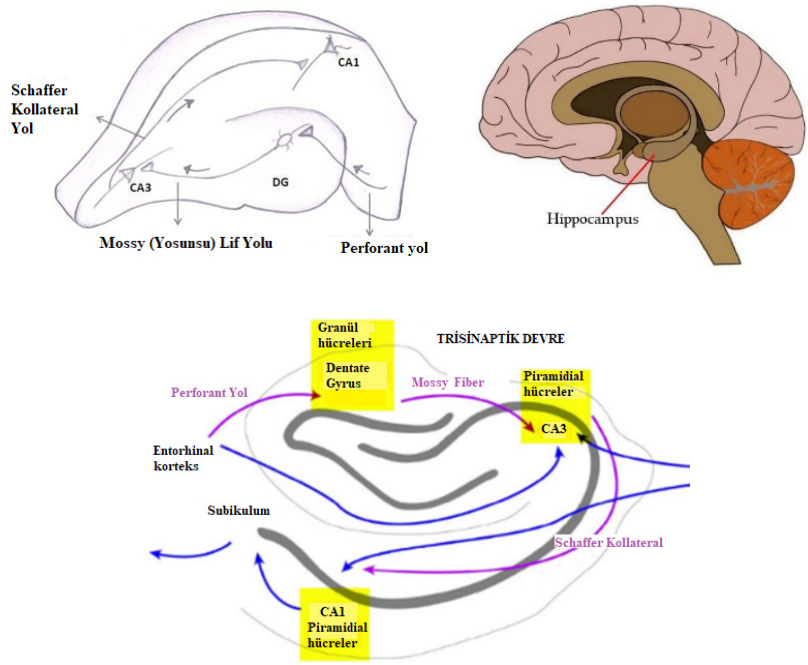
Beynin Eksplisit Bellekle İlgili Önemli Alanları; Hipokampus, Amigdala, Subikulum, Beyincik(Serebellum), Bazal Ganglionlar, Görsel ve Prefrontal Korteks, Neokorteks (Serebellum)'dir.

3.1. Hipokampus

3.1.1. Hipokampusun Yapısı

Beynin medial temporal lobunda yer alan hipokampus bellek ve yön bulmada önemli olan bölgedir. Hipokampus; duyusal uyarıları içeren afferent yollara sahiptir. Entorinal korteksden gelen duyular temel olarak dört yolla hipokampusa iletilir: 1. Perforan yol: Entorinal korteksten gelen aksonlar subikulum boyunca dentat girusa ilerler ve bu aksonlar CA4 alanı hariç tüm hipokampusa dağılır. 2. Yosunsu (Mossy) lifler: Dentat girusdan CA3 alanına

giderler. 3. Schaffer kollateral lifleri: CA3 ve CA2'den CA1 alanına uzanan piramidal hücre uzantılarıdır. 4. Alvear lifler: Bu lifl er subkortikal alanlardan gelirler ve alveustan hipokampusa geçerek hipokampusun CA1 kısmı ile subikulumun iç tabakasına dağılırlar (İzci ve Erbaş, 2015). Hipokampus, üç farklı hücre türünden oluşan üç farklı bölgeye ayrılmıştır. Hipokampusun her bir bölgesi ve bölgeler arası bağlantıları nöral bilgilerin işlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hipokampusta dentat girus, CA1 ve CA3'ü birlikte trisinaptik bir devre oluşturmaktadır (Şekil 7) (Stepan, 2015; Meira vd., 2018).



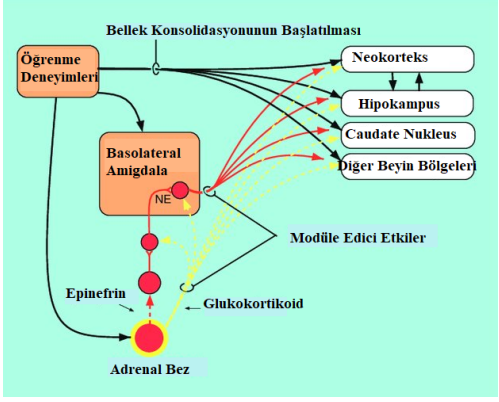
Şekil 7: Hipokampusta Trisinaptik Devre ve İletim Yolakları (Kandel vd., 2000)

Hipokampal devre, hipokampus içinde hücre tipine ve liflere göre sınıflandırılan 3 ana bölgeyi içermektedir. Hipokampusun ilk çıkıntısı entorhinal korteks ile dentat girus arasında meydana gelir. Entorinal korteks, sinyallerini parahipokampal girustan dentat girusa topluca perforan yol olarak bilinen granül hücre lifleri yoluyla iletir. Dentat girus daha sonra yosunlu hücre lifleri yoluyla CA3'teki piramidal hücreler üzerinde sinaps yapar. CA3 daha sonra subikulumda sinaps yapan ve forniks yoluyla gerçekleştirilen Schaffer teminatları aracılığıyla CA1'e ateşlenir. Hipokampusa doğrudan veya dolaylı tüm duyulardan çok sayıda afferent lif gelmektedir. Forniks yoluyla bu duyular hipokampusu terk etmektedir. Talamus, hipotalamus ve septal alanda sonlanmaktadır. Bu da

hipokampus ile subkortikal alanlar arasındaki çeşitli nöral devrelerin olduğunu göstermektedir. Hipokampus subkortikal alanlar aracılığı ile beyinde birçok bölge ile iletişimdedir. Görme, işitme, koku, dokunma, iç organ duyuları gibi her türlü duyusal uyarı hipokampusu aktive etmektedir. Hipokampus da hipotalamus, ventral talamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine uyarılar göndermektedir. Bu şekilde limbik sistemi etkileyen hipokampus, davranışların şekillenmesine yardımcı olur. Hipokampus, gelen duyusal uyarıları içerisinden geçiren bir kanal gibidir. Korteks ile alt nöronal oluşumlar arasında algılama, öğrenme, hafıza, soyut düşünme, uzamsal hafıza gibi verilerin iletilmesinde kavşak görevi görmektedir (Khana, 2019).

3.1.2. Hipokampus ve Bellek

Hipokampus beynin temporal lobunda epizodik belleğin oluşturulduğu ve daha sonra erişim için indekslendiği yerdir (Şekil 8). 1953'te Henry, Molaison adlı bir hastayı epilepsi tedavisi için ameliyat ederken hipokampüs'ünü incelemiştir. Hasta ameliyat sonrası iyileşmiş ve 55 yıl sağlıklı yaşamıştır. Ancak ameliyattan sonra sadece birkaç dakika süren epizodik anılar oluşmuştur. Ancak yeni bilgileri kalıcı olarak depolayamamıştır. Sonuç olarak, Molaison'un hafızası ameliyatından yıllar önce meydana gelen olaylarla sınırlı kalmıştır. Yeni karşılaştığı olayları hatırlamamasına rağmen, çeşitli motor görevlerdeki performansını geliştirebilmiştir. Bu, hipokampüsün anıları depolamak için çok önemli olmasına rağmen, kalıcı bellek depolama alanı olmadığını ve motor bellek için gerekli olmadığını göstermiştir. Henry Molaison'un çalışması devrim niteliğindeydi. Çünkü birden fazla bellek türünün var olduğunu göstermiştir. Nörobilimdeki en zorlayıcı problemlerden biri, belleğin mekanizmalarını belirlemektir. Son yıllarda çok fazla ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, hala bilinmeyen çok fazla problem vardır. Hipokampus beynin bellek merkezi olarak bilinmektedir. Kısa süreli belleğe alınan bilgilerin uzun süreli belleğe aktarılmasında görev almaktadır (Pattanayak, 2014).

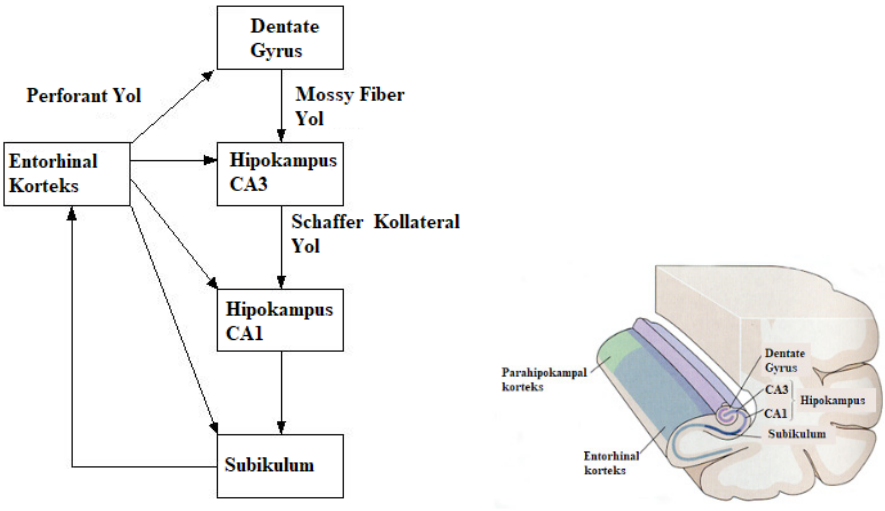


Şekil 8: Belleğin Konsolidasyonunda Görevli Beyin Alanları (Mcgaugh, 2000)

Günlük kullanımda genellikle "Bellek" olarak düşündüğümüz şey aslında uzun süreli bellektir. Ancak uzun süreli bellek oluşturulmadan önce üzerinde çalışılması gereken kısa süreli bellek de vardır. Uzun süreli belleğin oluşması için öncelikle duysal uyarıların, kısa süreli belleğe, oradan, hipokampus'a ulaşması gerekmektedir. Hipokampus'a gelen bilgilerin konsolidasyonu yapılıp, serebral kortekse ulaştırılmaktadır (Marshall & Born, 2007)

3.1.3. Hipokampus'ta LTP

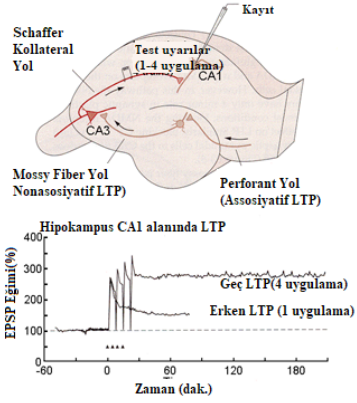
Sinapslar statik yapılar değildir. Zayıflayabilir veya güçlendirilebilirler. Sinaptik plastisite, işleyen bir sinir sistemi için gerekli olan bu değişikliklere izin vermektedir. Aslında, sinaptik plastisite, öğrenme ve belleğin temelidir. Özellikle iki süreç, uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD), hipokampus'taki sinapslarda meydana gelen önemli sinaptik plastisite biçimleridir. LTP deneyleri çoğunlukla hipokampal uyarıcı sinapslarda yapılmıştır (Bliss vd., 2018). Hipokampus'ta belleğin depolandığı üç büyük yol vardır. Bunlar; Perforan yol, Mossy fiber (yosunsu lif) yol ve Schaffer kollateral yoldur (Şekil 9). Perforan yol, entorhinal korteksten dentat girusun granüllü hücrelerine gitmektedir. Mossy fiber yol, granül hücrelerinin aksonlarını içermektedir ve hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerinde sonlanmaktadır. Schaffer kollateral yol, CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin uyarıcı kollaterallerinden oluşmakta ve CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerde sonlanmaktadır. Bu üç yoldan birisi ile hipokampus'a bir uyarı geldiğinde,



Şekil 9: Hipokampus'ta Belleğin Depolandığı Alanlar (Kandel vd., 2000)

postsinaptik hipokampal nöronlardaki EPSP'de bir artış olmaktadır. Yapılan bu deneysel çalışmalarda bu bölgenin uyarılması ile postsinaptik nöronda yanıtta artış olduğu, NMDA inhibisyonuyla ise LTP oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Son araştırmalar, assosiyatif öğrenme sırasında hipokampal devrelerde, prosedürel öğrenme sırasında motor kortekste sinaptik güçte artışlar olduğuna dair kanıtlar vardır (Gruart vd., 2006; Whitlock vd., 2006; Rioult-Pedotti vd., 2000).

Hipokampusta LTP oluşumunu göstermek için yapılan deneyde (Şekil 10) hipokampusun CA3 nöronlarının Schaffer kollaterallerine bir taraftan uyarı verilirken diğer taraftan CA1 nöronlarında hücre içi kayıt yapılmıştır. CA1 nöronlarındaki EPSP'lerin genlikleri grafikte gösterilmektedir. Tek bir uyarı uygulaması erken LTP'ye, dört uyarı uygulaması geç LTP'ye sebep olmuştur.



Şekil 10: Hipokampus'ta LTP Oluşumu (Kandel vd., 2000)

Hippokampusun bellek işlevlerinde uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) ve sinaptik plastisite, temel rol oynamaktadır. Medial temporal lobda iki taraflı lezyonları olan maymunlarda ciddi bellek bozukluğu görülmüştür. Temporal lob veya hipokampus lezyonları olan maymunlarda da benzer bozukluklar gözlenmiştir.

Bellek oluşumunda hipokampusun rolünün değerlendirilmesine büyük vurgu yapılmış olsa da, korteksin çoğu bölgesinin muhtemelen çeşitli bellek türlerini destekleyebildiği kabul edilmektedir. Örneğin görsel duyusal bellek, işitsel duyusal bellek ve dokunsal bellek geçici anılardır ve uzun süreli belleğin oluşumunu sağlamak için konsolidasyonları gerekmektedir (Cutsuridis & Yoshida, 2017). Birçok araştırmacı, uzun süreli güçlenmenin Hebb teorisinin bir örneği olduğunu belirtmişler ve bunun da belleğin fizyolojik temeli olduğunu açıklamışlardır (Yeckel, vd., 1999). Son araştırmalar, assosiyatif öğrenme sırasında hipokampal devrelerde, prosedürel öğrenme sırasında motor kortekste sinaptik güçte artışlar olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (Gruart vd., 2006; Whitlock vd., 2006; Rioult-Pedotti vd., 2000).

Hipokampus, kişinin yön bulma duyusunu (uzamsal bellek) kontrol etmektedir. Çok sayıda çalışma, hipokampusun uzamsal öğrenmede de önemli bir rol oynadığını açıklamıştır. Hipokampus'un uzamsal boyuttan sorumlu

olan bölümü CA1 bölgesidir. Bu bölge yer ve yön bulmayı sağlamaktadır. Hayvanların yuvalarını bulma, yiyeceklerini saklama gibi yön ve uzamsal faaliyetleri, hippokampus'taki primidal hücrelerde olduğu bulunmuştur. Bir hayvanın belirli bir alandaki konumuyla ilgili bilgileri kodlamada hipokampal piramidal hücrelerin rol oynadığını belirleyen çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar hipokampus, subikulum ve kortikal alanlar arasındaki bağlantıların bütünlüğünün zamansal bellek için gerekli olduğunu göstermiştir (Garthe & Kempermann, 2013). Hipokampus'un belleğe yeni bilgilerin girilmesinde önemli bir görevi vardır. Hipokampusun zarar görmesi depolanan bilgileri etkilemez. Sadece yeni bilgilerin girilmesini engellemektedir. Bir kargo şubesi gibi davranan hipokampus bütün bilgileri toplar ve her bilgiyi önemlilik derecesine göre dağıtır. Hipokampus ve entorhinal korteksteki yer hücreleri (place cell) yeni bir ortama girildiğinde uyarılmaktadır. Bu nöronların çoğu baş hareketlerine ve gidiş yönüne de çok hassastır. Yapılan araştırmalar yer hücrelerinin çevre planını temsil eden haritalar gibi işlev gördüğünü ortaya koymuştur. Olfaktori korteks ve hipokampus arasındaki etkileşimler kokular arasında ayrım yapmayı sağlamaktadır (Sahay vd., 2011). Koku sinyalleri entorhinal korteks üzerinden hipokampus'e girmektedir. Entorhinal korteks ve hipokampus aralarında çift yönlü bilgi alış verişi ile çevre analizi yapılabilmektedir. Bu sayede bulunulan yerlerin haritası çıkarılmaktadır.

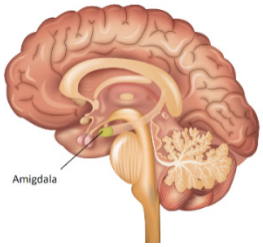
Hipokampusun son anıların hatırlanmasından büyük ölçüde sorumlu olmasına rağmen, neokorteksin öncelikle daha uzak anıların hatırlanmasıyla ilgili olduğu bildirilmiştir. Bu fikir, hipokampusun hızlı öğrenmeye, neokorteksin yavaş öğrenme için gerekli sinaptik değişikliklere uğramasına izin verdiği görüşüyle bağlantılıdır. Hipokampus ve korteksin, sırasıyla kısa ve uzun süreli belleğin korunmasından sorumlu olduğu açıklanmıştır. Bu bilgiye göre uzak anıların hatırlanmasının hipokampustan bağımsız olacağı öne sürülmüştür. Bununla tutarlı olarak, hipokampal hasarı olan bireylerde uzak çocukluk anılarının ve genel bilgilerin etkilenmediği bildirmiştir. Nörogörüntüleme tekniklerinin gelişimi, uzak anıların geri çağrılmasında hipokampal kompleksin rolünün daha fazla değerlendirilmesine izin vermiştir. Elde edilen kanıtlar, çok uzak anıların ortaya çıkması ile hipokampal devrelerin aktivasyonu arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir (Moscovitch, 2016). Hayvanlarda forniksin kesilmesi, hipokampus veya entorinal kortekse zarar verilmesinin yakın belleği bozduğunu, ancak daha uzak belleği koruduğunu ortaya koymuştur. Bu, hipokampusun öğrenmeden sonra yalnızca sınırlı bir süre için bellek depolama ve geri çağırma için gerekli olduğunu ve kortikal bağlantıların zamana bağlı

modifikasyonunun hipokampustan bağımsız olarak belleğin geri alınmasına izin verdiğini göstermektedir. Hipokampusun uzamsal bellekteki rolü de büyüktür. Bununla birlikte uzamsal olmayan bellek görevlerinde de önemi olduğu belirlenmiştir (Buzsaki & Moser, 2013; Nadel & Hardt, 2011).

3.2. Bellek ve Amigdala

3.2.1. Amigdala'nın Yapısı

Şekli bademe benzeyen Amigdala beyinde duygularla ilişkili bir kısımdır. Medial temporal lobda, hippokampusun hemen önünde bulunur (Şekil 11). Amigdala da hippokampus gibi beynin her yarı küresinde olmak üzere iki adettir. Amigdala, duygular ve bellek limbik sistemle ilişkili nöral ağın bir bölümüdür. Korku gibi caydırıcı ve rahatsız edici duygularla ilişkilendirilse de pozitif ödüllendirici duygularda da ilgilidir.



Şekil 11: Amigdala (https://www.doktorfizik.com/sinir-sistemi/norobilim/amigdala-nedir-yapisi-ve-gorevleri/)

Amigdala, hipokampusun yakınındaki derin anterior alt medial temporal lobda yer alan badem şeklinde bir çekirdektir. Bazolateral, yüzeysel ve sentromedial olarak üç çekirdek sınıfından oluşur. Amigdalaya korteks, talamus, hipotalamus ve beyin sapından sinyaller ile duyu organlarından koku, tat, işitsel ve görsel bilgiler gelmektedir (Tabert, 2001). Amigdala duyusal bilgiyi kısa yol ve uzun yol olmak üzere iki farklı yoldan almaktadır. Kısa yolda beyne gelen tüm duysal uyarılar önce talamus'a uğrar ve buradan amigdalaya ulaşır. Uzun yol ise uyarılar talamustan çıkarak önce korteksteki görsel, işitsel ve prefrontal merkezlere gelir daha sonra amigdalaya ulaşır. Alınan bilgiler beyin korteksinde işlenerek, uyarı anlamlandırılır. Bu değerlendirmenin sonunda bir tehdit algılanırsa amigdalaya haber verilerek uygun tepkinin oluşması sağlanır. Böylece tehdidin fark edilmesi ve heyecan oluşumu sağlamaktadır. Şiddetli duygusal uyaranlar, öğrenmeyi ve hatırlamayı daha iyi sağlamaktadır. Beyinde emosyonel öğrenme amigdala ve hippokampus ile bağlantılıdır (LaBar & Cabeza, 2006).

3.2.2. Duygusal Öğrenme ve Amigdala

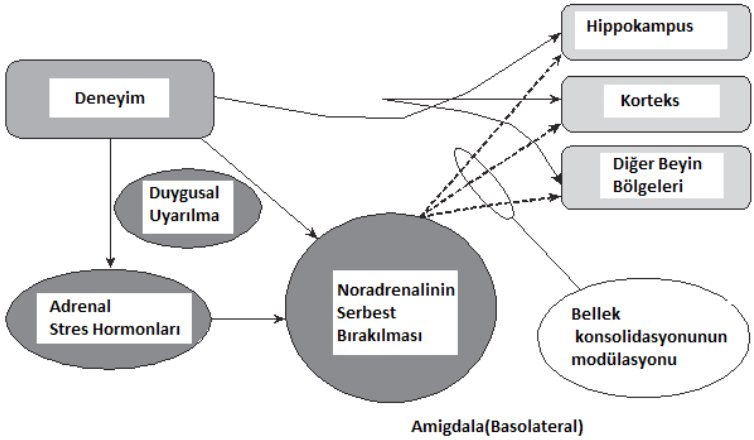
Beynin şakak lobunda yer alan amigdala, anılara duygusal özellik kazandırmaktadır. Utanç, neşe, aşk veya kederle ilişkili güçlü duygusal anılar

içeren özelliklerin unutulması zordur. Amigdala, hipokampus ve neokorteks arasındaki etkileşimler bu anıların kalıcılığında önemlidir. Amigdalanın belleğe dahil olmasının ek bir yönü daha vardır. Amigdala sadece anıların gücünü ve duygusal içeriğini değiştirmez. Ayrıca özellikle korkuyla ilgili yeni anıların oluşmasında kilit rol oynamaktadır. Sadece birkaç tekrardan sonra korkulu anılar oluşturulabilir. Bu, 'korku öğrenmeyi' bellek oluşumu, konsolidasyon ve hatırlama mekanizmalarını araştırmak için popüler bir yoldur. Öğrenme durumlarındaki kaygının amigdalayı da içermesi muhtemeldir ve özellikle zorlu veya stresli görevlerden kaçınmaya yol açabilir. Amigdala korku anılarının nasıl oluştuğunu anlamanın, travma sonrası stres bozukluğu gibi durumların tedavisinde yardımcı olabileceğine inanılmaktadır (Zald, 2003).

Amigdala, duygusal öğrenmenin çeşitli yönlerine doğrudan aracılık eden ve hipokampus ve prefrontal korteks dahil olmak üzere diğer bölgelerdeki hafıza işlemlerini kolaylaştıran bir beyin yapısıdır. Duygu-bellek etkileşimleri, bellek izlerinin ilk kodlanması ve konsolidasyonundan uzun süreli geri çağrılmasına kadar bilgi işlemenin çeşitli aşamalarında meydana gelmektedir (Şekil 12). Son gelişmeler, gizli duygusal çağrışımların yeniden etkinleştirilmesine ve uzak geçmişten kişisel bölümlerin hatırlanmasına dair yeni anlayışlar ortaya koymaktadır. Duygusal olaylar genellikle bellekte ayrıcalıklı bir statü kazanır. Bilişsel nörologlar, insan beynindeki duygusal tutma avantajlarının altında yatan psikolojik ve sinirsel mekanizmaları aydınlatmaya başladılar. Çalışmalar, duyguların belleği nasıl güçlendirdiği veya bozduğu hakkında uzun zamandır teoriler geliştirmiştir. Duygu teorisyenleri genellikle duygusal alanın uyarılma ve değerlik olarak iki boyuta göre ayrıştırıldığını varsayarlar. Bu boyutların eksplisit ve implisit bellek dahil olmak üzere farklı bellek biçimleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. İnsanlarda bu bellek sistemleri üzerindeki duygusal etkilere ilişkin mevcut bilgiler, amigdalanın uyarılma aracılı etkilerine ve onun ön ve temporal loblardaki beyin yapıları ile etkileşimlerine vurgu yapılarak aşağıda gözden geçirilmiştir (McGaugh, 2002; Roozendaal, 1999).

3.2.3. Amigdala ve LTP

Beyinde hipokampus'a ek olarak amigdala, talamus gibi alanlarda da LTP gösterilmiştir. Pek çok kanıt, klasik koşullanmanın sağlam bir biçimi olan korku koşullandırmasının amigdala bağımlı olduğunu göstermiştir. Spesifik olarak, koşullu ve koşulsuz uyaranlar arasındaki ilişkiye aracılık eden nöronal değişiklikler, amigdala'da meydana gelmektedir.



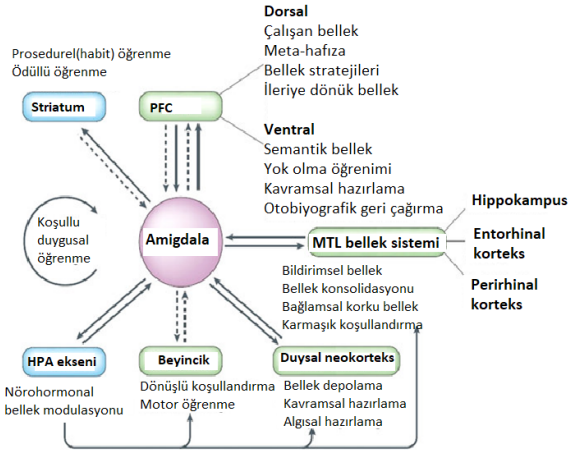
Şekil 12: Amigdala'nın Duysal Uyarımı (McGaugh, 2006)

Son zamanlardaki bazı bulgular, amigdalanın kritik bir uzun süreli bilgi depolama alanı olmadığı, ancak rolünün diğer beyin bölgelerindeki bellek konsolidasyonunu düzenlemek olduğunu belirtmiştir. Amigdala, koşullu ve koşulsuz uyaranlardan gelen bilgilerin yakınsama noktasıdır. Amigdala'daki LTP'nin hipokampustaki LTP ile birçok özelliği paylaşması önemlidir. Örneğin, bunun NMDA reseptör aktivasyonuna bağlı olduğu, korku anılarının geri alınmasının protein sentezi gerektirdiği ve transkripsiyon faktörü cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteinin (CREB) aktivasyonunun anahtar unsur olmasıdır. Amigdala, uzun süreli anıların geleneksel sınıflandırması ve bu süreçlerin merkezinde olduğu düşünülen beyin yapılarındandır. Örtük duygusal öğrenme ve hafızadaki rolüne ek olarak, amigala, açık hafızanın duygusal modülasyonunda, dikkat ve algıda, sosyal davranışta ve tepkilerin düzenlenmesinde rol oynar. Amigdalanın çekirdekleri ile hipokampal korteks bölgeleri arasındaki, bu çeşitli süreçlere katkıda bulunan amigdalaya ve amigdaladan bilgi akışının bir alt kümesini temsil eden karşılıklı izdüşümler gösterilmiştir (Sigurdssona, vd., 2007; Yu, vd., 2021).

3.2.4. Amigdala ve Çalışma Belleği

Amigdala, duygusal öğrenme yanında, doğrudan ve dolaylı olarak çalışma belleği, bildirimsel ve bildirimsel olmayan bellek türlerine de hizmet etmektedir.

Limbik sistem, serebrum ve değişik duyu sistemleri arasında bağlantı kurar (beyinle zengin bir iletişim ağı vardır). Olayların duygusal anlamlarını değerlendirir. Fevri tepkilerin çıkmasına imkan verebilir. Amigdala'nın görevi



Şekil 13: Duygusal Bellekte Amigdala (LaBar & Cabeza, 2006)

duygusal tepkileri işlemek, kaydetmek ve gerektiğinde hatırlamaktır (Şekil 13) (McGaugh, 2004).

3.3. Subikulum

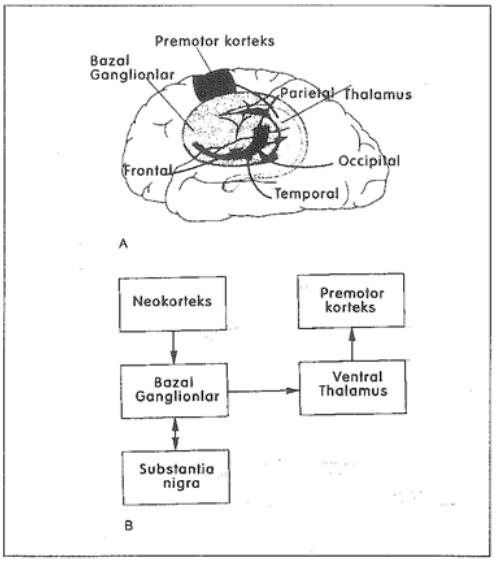
Beynin diğer kortikal alanlara ilettiği bilgilerin işlenmesinde ve entegrasyonunda rol oynayan bir bölge olan subikulumdan yönlendirilmektedir. Bu bölge araçsal öğrenme, çalışma belleği, görsel, dokunsal ve uzamsal bellek gibi belirli bellek ve öğrenme biçimlerinde önemli olduğu bulunmuştur. Belirgin bir şekilde, bu subiküler yolların birçoğunun LTP'yi desteklediği gösterilmiştir. Subiculum, belleğin geri çağrılmasında ve uzamsal kodlamadan sorumlu olan limbik sistemin bir bölümüdür. CA1 nöronlarına benzer şekilde, subiküler nöronlar da, uzayda belirli bir konumdayken yanıt veren yer hücreleridir. Hipokampus gibi subikulumun da öğrenme ve bellekte önemli bir rol oynamaktadır (Kokaia, 2000). Subiculum, postsubiculum ve entorhinal korteksten girdiler alır ve diğer kortikal alanlara ilettiği bilgilerin işlenmesinde ve entegrasyonunda rol oynamaktadır. Bu bağlantılar, subikulumun konumsal, yönsel, duyusal ve bağlamsal bilgileri aldığı anlamına gelmektedir. Bu alandaki lezyonların belirli öğrenme biçimlerinde eksikliklere yol açtığı da gösterilmiştir (Lepsien & Nobre, 2007; Leszczynski, 2011).

3.4. Bazal Ganglionlar ve Beyincik.

Motor bellek gibi örtük bellek, bazal ganglionlara ve beyinciğe dayanırken, kısa süreli çalışma belleği en çok prefrontal kortekse dayanmaktadır.

3.4.1. Bazal Ganglionlar

Memeli bazal gangliyonları uzun süredir motor davranışla ilişkilendirilmiş olsa da, genellikle bu subkortikal yapı grubunun davranışsal işlevlerinin yalnızca motorik olmadığı kabul edilmektedir. Kapsamlı kanıtlar artık bazal gangliyonların, özellikle de dorsal striatumun öğrenme ve hafızadaki rolüne işaret etmektedir. Öne çıkan bir hipotez, bu beyin bölgesinin, uyaran-tepki ilişkilerinin veya alışkanlıklarının aşamalı olarak kazanıldığı bir öğrenme biçimine aracılık ettiğidir. Kanıtlar, öğrenme sırasında bazal ganglionların ve medial temporal lob bellek sistemlerinin aynı anda aktive olduğunu ve bazı öğrenme durumlarında bu iki sistem arasında rekabetçi etkileşimin olduğunu göstermektedir. Bazal ganglionlar, beynin derinliklerinde yatan yapılardır ve duygu, ödül işleme, alışkanlık oluşturma, hareket ve öğrenme gibi çok çeşitli süreçlerde yer alırlar (Şekil 14). Bir müzik aleti çalarken, dans ederken veya basketbol oynarken ihtiyaç duyulacağı gibi, özellikle motor aktivite dizilerini koordine etmede yer alırlar. Parkinson hastalığında en çok etkilenen bölgele bazal ganglionlardır. Bazal ganglionların striatum kısmı, alışılmış hareketlerin yapılmasında ve diğer bilinç dışı yanıtların oluşturulmasında önemlidir.

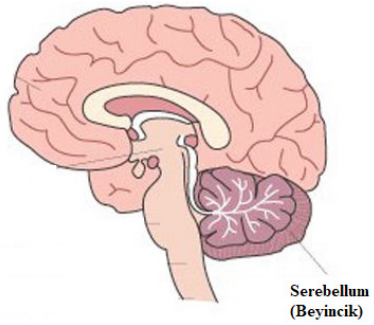


Şekil 14: Bazal ganglionların Bilgi Akışındaki Rolü (Petri & Mishkin, 1994).

Eve dönerken aynı yolları izlememiz, moral ya da cesaret bulmak için aynı kişileri aramamız alışkanlık ve bilincin payının pek az olduğu davranışlara örnektir (Petri & Mishkin, 1994). Öğrenme ve bağımlılık konusunda bazal ganglionlar merkezi bir beyin bölgesidir. Burada öğrenmeden kastetedilen matematik öğrenmek değil, 'eğer tatlı bir şey yersen enerjin artar'ı öğrenmektir. Yani neler öğrendiğinizi bilmeden öğrenilir. Bazal ganglionlar, koşullanma üzerinden çalışmaktadır. Bu yüzden motivasyon ödüllendiren şeyler yapmayı, cezalandıran şeyler yapmaktan kaçınmayı sağlamaktadır (Foerde & Shohamy, 2011; Hisoka,1998).

3.4.2. Serebellum (Beyincik)

Beyincik sıkıca katlanmış kortikal tabakalar altında beyaz cevher ve 4 çift derin çekirdekten oluşur. Beyinciğin beyaz cevheri afferent, efferent ve intrinsik bağlantılardan oluşmaktadır. Afferent lifler bu bağlantıların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu bağlantılar serebelluma girerken 3 lif sistemine ayrılır. Bunlar; tırmanıcı, yosunsu ve çok tabakalı liflerdir (Altıparmak, 2021). Beyincik örtük anılarda (işlemsel bellek, motor öğrenme ve klasik koşullanma) büyük bir rol oynar. Beynin arka tabanında yer alan ayrı bir yapı olan beyincik, ince motor kontrolünde en önemlisidir, yemek çubuklarını kullanmamıza veya o piyano tuşuna daha yumuşak bir şekilde basmamıza izin veren tiptir. İyi çalışılmış bir serebellar motor öğrenme örneği, başımızı döndürdüğümüzde bakışımızı bir yerde korumamızı sağlayan vestibülo-oküler reflekstir. Duyu organlarından gelen bilgilerle hareketi ilişkilendirmektedir.



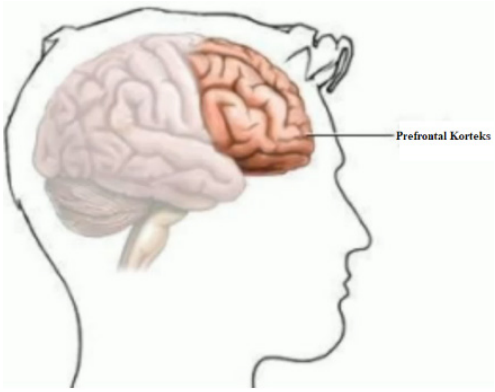
Şekil 15: Serebellum
(https://my.clevelandclinic.org/health/body/23418-cerebellum)

Bu lob özellikle dengenin sağlanmasında da önemli rol oynamaktadır. İstemli hareket koordinasyonu da buradadır. Beyincik, beynin arka ve alt kısmında, beyin sapının arkasındaki alandır. Beyincik, hareket ve koordinasyonla ilgili dengeyi koruma gibi çeşitli işlevlere sahiptir. Beyincik, denge ve hareketteki değişiklikleri algılayan özel sensörlere sahiptir. Vücudun dengelenmesi ve hareket etmesi için sinyaller göndermektedir. Çoğu vücut hareketi, birden fazla kas grubunun koordinasyonunu gerektirmektedir. Beyincik, vücudun düzgün bir şekilde hareket edebilmesi için kas hareketlerini eşgüdümlü düzenler. Göz hareketlerinin koordinasyonunu sağlamaktadır. Vücudun uygulama ve ince ayar gerektiren hareketleri öğrenmesine yardımcı olur. Örneğin, beyincik bisiklete binmeyi veya bir müzik aleti çalmayı öğrenmede rol oynar. Beyinciğin ana rolü, bilinçli farkındalığa ihtiyaç duymadan motor davranışı izlemek ve düzenlemektir. Beyinciğin diğer işlevleri ise beyinciğin, dil ve ruh halinin işlenmesi de dahil olmak üzere düşünmede bir rolü olduğuna inanmaktadırlar. Ancak, bu işlevlere ilişkin bulgular henüz tam olarak keşfedilmemiştir (Stein, 2021; Sendhilnathan, 2020).

3.5. Prefrontal Korteks'in Çalışan Bellekle İlgili Alanları

Prefrontal korteks (PFC), beyin yarımkürelerinin en dış tabakasını oluşturmaktadır. Beynin "bilinçli" olarak nitelendirildiği bölgedir. Algılama, hafıza ve irade gibi yüksek bilişsel işlevlerle ilişkilidir (Şekil 16). İki farklı ana işle uğraşmayı engeller. Birden fazla işi aynı anda yapmaya çalışmak, her iki işin de hız ve kalitesini düşürmektedir. Prefrontal korteks, sağlıklı karar verme, alternatifleri gözden geçirme gibi görevleri vardır. Bir faaliyet sürekli tekrar edilirse, frontal korteks onu daha kolay hatırlamaktadır.

İlişkisel öğrenmede de etkili bir bölgedir. Prefrontal korteks, korkunun duygusal olarak düzenlenmesi ve ilgili fizyolojik tepkilerin ifade edilmesiyle ilgilidir. Prefrontal korteks ise bununla başa çıkmak için bilişsel durumları (örneğin, yardım isteme veya koşmak arasında seçim yapma) harekete geçirmektedir. Nihayetinde beyin hayatta kalmak için mücadele eder. Ayrıca prefrontal korteksin çalışan bellekte kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir (Herry & Garcia, 2002). Birçok karmaşık bilişsel işlevde görev almaktadır. Prefrontal korteksin, çalışan bellekte görev bağlamının iç temsillerini kodlayarak, güncelleyerek ve koruyarak kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir.



Şekil 16: Prefrontal Korteks
(https://www.flintrehab.com/prefrontal-cortex-damage/)

Prefrontal korteks (PFC) bilişsel kontrol işlevlerinde merkezi bir rol oynar. PFC›deki dopamin bilişsel kontrolü modüle eder, böylece dikkati, dürtü inhibisyonunu, ileriye dönük hafızayı ve bilişsel esnekliği etkiler. Ayrıca, PFC›nin sol ve sağ tarafları arasında işlevsel bir ayrım var gibi görünmektedir. PFC›nin rolü, bilgiyi çalışan bellekte depolamak değil, aktif olarak ilgili duyusal temsile dikkati odaklamak, bilgiyi seçmek ve bilginin bilişsel işlenmesini kontrol etmek için gerekli olan yürütücü işlevleri yerine getirmektir (Postle, 2006).

3.6. Görsel Korteks ve Somatosensoriyel Korteks

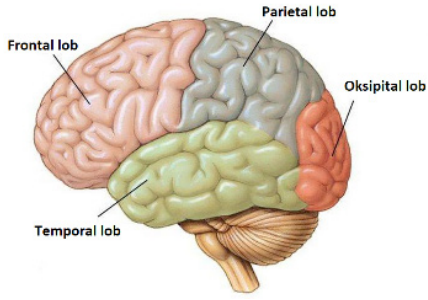
LTP ayrıca hem hipokampus içinde hem de korteks, amigdala ve serebellum dahil olmak üzere çeşitli diğer beyin bölgelerinde meydana gelmektedir. Duyusal

korteksin tetanik (yüksek frekanslı uyarı) uyarımı motor kortikal nöronlarda LTP üretmektedir. Motor korteksteki LTP, motor becerilerin korunması için temel oluşturmaktadır. Görsel korteks ve somatosensoriyel kortekste LTP ve LTD'nin altında yatan mekanizmaların, deneyime bağlı sinaptik plastisitede katkıda bulunan bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Iriki vd., 1989).

3.7. Neokorteks (Beyin Kabuğu/Serebrum)

Beynin en yeni kısmı olduğundan neokorteks olarak anılmaktadır. Bütün algılar, uzamsal farkındalık, motor beceriler buradan yönetilmektedir. Sinir sisteminin en gelişmiş, en karmaşık bölgesidir. Yaşanılan ortamın çeşitliliğinden en fazla etkilenen yer beynin neokorteks kısmıdır. Yüksek memelilerde kırışık görünümüyle ayırt edilen Neokorteks, beynin dış yüzeyini oluşturan nöral doku tabakası olan serebral korteksin en büyük kısmıdır. İnsanlarda neokorteks, duyusal algı, uzamsal akıl yürütme, motor komutların üretilmesi ve dil gibi daha kompleks işlevlerde yer almaktadır. Hipokampusta geçici olarak depolanan anılardan gelen bazı bilgiler, genel bilgi olarak neokortekse aktarılmaktadır. Araştırmacılar, hipokampustan neokortekse bu geçişin uyurken gerçekleştiğini düşünmektedirler. Beyin kabuğu farklı işlevlerden sorumlu altı farklı hücresel tabakadan oluşmaktadır. Karmaşık bir bilgi işlem sistemi olan beyin korteksinde kortikal kolonlar bulunmaktadır. Bu kolonlar korteksin işlevsel birimleri olarak kabul edilmektedir. Aklın, karar vermenin ve üstün mantık yürütmenin gerçekleştiği bölgedir. Neokorteks öz farkındalığın, öz iradenin ve seçimin merkezidir. Beynin büyük bir kısmını neokorteks veya serebrum oluşturmaktadır. Üst beyin olarak görevlendirilen bu kısım, duyusal bilgiyi almak ve işlemek, öğrenmek, bellek, düşüncenin ve eylemin devreye girişi, davranış ve sosyal bütünleşme gibi birçok işlevden sorumludur (Vann & Albasser, 2011).

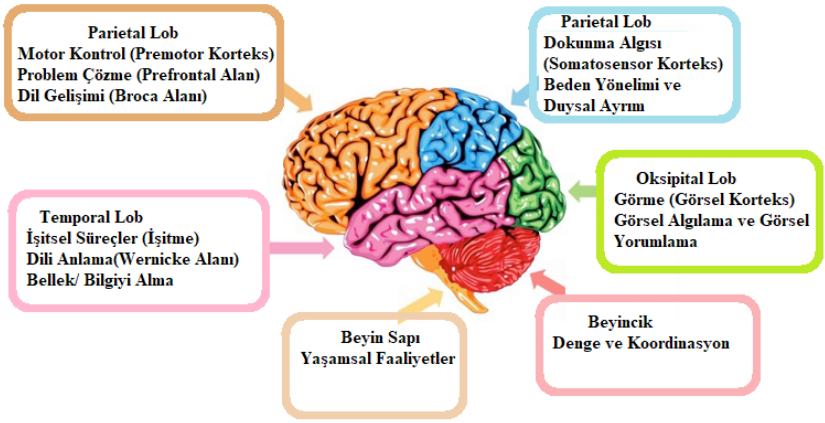
Neokorteks, beynin en yakın tarihte evrimleşmiş kısmıdır. Neokorteks, gri maddeden, yani myelinsiz sinir liflerinden oluşmaktadır ve myelinli sinir liflerinden oluşan beyaz maddeyi sarmaktadır. Küçük hayvanlarda düz bir yüzeye sahipken, memelilerde çok sayıda kıvrımdan oluşmaktadır. Böylece hacim artmadan yüzey önemli ölçüde genişlemektedir.



Şekil 17: Beyin Lobları
(https://qbi.uq.edu.au/brain/brain-anatomy/lobes-brain)

Neokorteks uyarıcı (piramidal) nöronlar (%80) ve inhibe edici (aranöronlar) (%20) olarak iki tip nörondan meydana gelmiştir. Neokorteks, temporal, frontal, parietal ve oksipital loblardan oluşmaktadır (Simons & Spiers, 2003).

Oksipital lob, primer görme korteksini barındırırken, primer işitme merkezi temporal lobta'dır. Dil ile ilgili işlemler Frontal lobun Broca alanında gerçekleşmektedir. Sosyal ve duygusal işlevler de orbitofrontal kortekste gerçekleşmektedir. Yarım kürelerdeki gri maddenin dış kaplaması serebral kortekstir. İnce bir doku tabakasıdır ve 5 mm'ye kadar serebrumun dış kısmını kaplar. Sinaptik bağlantılardan oluşan karmaşık bir sinir ağı halinde organize olan ve özelleşmiş beyin sistemi arasında dağıtılmış bağlantıları geliştiren tüm beyin hücrelerinin (yaklaşık 86,1 (±8,1) milyar nöron) %19'undan oluşmaktadır (Neulinger, 2016; Flinker, 2015) .



Şekil 18: Beyin Lobları ve Fonksiyonları
(https://ib.bioninja.com.au/options/option-a-neurobiology-and/a2-the-human-brain/brain-sections.html)

Beyin kabuğu dört loba ayrılır: Frontal, parietal, temporal ve oksipital. Bu loblar düşünme, akıl yürütme, karar verme, algılama, hareket, dokunma, koku, görme, dinleme, dikkat, hafıza gibi belirli işlevlerden sorumludur (Şekil 18). Bazı kortikal bölgeler belirli işlevler için özelleşmiştir ve bazı korteksler, çalışan bellek, duygu, dikkat, yargı gibi daha karmaşık işlevlerle ilişkilidir. Frontal lobun ana işlevleri arasında problem çözme, akıl yürütme, planlama, bellek, ve karar verme. Deneysel olarak, bu lobun, diğer göreve özgü beyin bölgeleriyle bağlantılı olarak çalışan bellek ve bilgi işleme ile ilgilenmekten sorumlu olduğu kanıtlanmıştır. Parietal lob, uzaysal oryantasyon, ağrı ve dokunma hissi ve bilişsel işlevlerden sorumludur. Posterior parietal korteks, özellikle epizodik

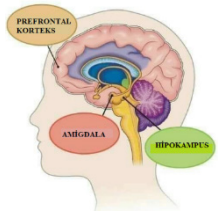
bellekte, belirli bir zaman ve yerde meydana gelen kişisel deneyimler olmak üzere, belleğin geri alınmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, bellek kodlama ve geri almada intra-parietal sulkusları araştırdı ve sonuçları, ezberleme sürecinde parietal aktivasyonu ve beyin dikkat ağının katılımını yansıttı. Temporal loblar işitsel, duygusal, konuşma, dil, öğrenme ve hafıza ile ilgili işlevlerde yer alır. Sol temporal kortikal bölgedeki yüksek gama aktivitesi, hafıza geri çağırma görevlerinde doğru ve yanlış hafıza yanıtlarını ayırt etmiştir. Oksipital lobdaki birincil görsel korteks, talamus yoluyla gözlerden alınan görsel bilgilerin işlenmesinden sorumludur. Tüm serebral korteks, doğrudan veya dolaylı olarak hafıza süreçlerinde bağlantılıdır: kodlama, saklama ve geri getirme (Javed vd., 2019).

3.7.1. Serebral Korteks lobları

Beyin korteksi farklı lobdan oluşmuştur:

A. Frontal lob: Frontal korteksin arka kısmı, yani motor korteks ve premotor korteks, motor kontrolden sorumludur. Dikkatin sürdürülmesi, kişinin öz eleştiri yapması, problem çözebilme yeteneği, plan yapma, dürtüleri kontrol etme, ileriye yönelik düşünebilme, deneyim kazanma ve hatalardan ders çıkarma, duyguları tanımlama, empati kurma ve yaşama gibi fonksiyonları vardır. Bu loptaki fonksiyon bozukluklar; dikkat süresinin kısalmasına, dürtü kontrol sorunlarına, hiperaktiviteye, zamanı planlamada yetersizliğe, duygusal donukluğa, yanlış anlama eğilimine, yetersiz muhakeme yetisine, öğrenme güçlüğüne ve sosyal yetersizliğe sebep olmaktadır. Frontal bölge vücudun CEO'sudur. Vücudu ve beynin diğer bölgelerini denetler. Dikkat, planlama, dürtü ve empati sağlanmasını düzenlemektedir (Flores, 2002).

Prefrontal Korteks: Prefrontal korteks (ön beyin), kişiliği ve toplum içinde nasıl davranılacağını kontrol eden nöral devreleri içermektedir (Şekil 19). Bilinçli bölge olarak nitelenmektedir. Algılama, irade ve bellek gibi üstbilişsel işlevlerle ilişkilidir. Ayrıca aynı anda iki farklı işle uğraşmayı engellemektedir. Çünkü birden fazla işi aynı anda yapmaya çalışmak, her iki işin hem hızını hem de kalitesini düşürmektedir. Prefrontal korteks, alternatifleri gözden geçirme ve sağlıklı karar verme gibi işlevlerde uzmandır. Prefrontal korteks disiplin düzeyini de kontrol ederek, tekrar edilen alıştırmalarla bir konuda

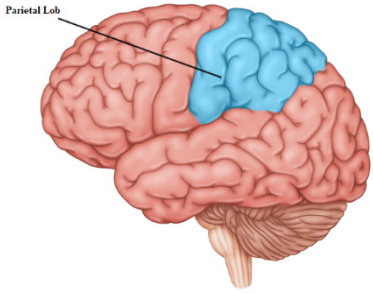


Şekil 19: Prefrontal Korteks (https://medium.com/@rohanpoosala/build-that-prefrontal-lobe-up-c72434186dfd)

uzmanlaşmaya yardım etmektedir. Eğer bir faaliyet sürekli tekrar edilirse, frontal korteks onu daha kolay hatırlamaktadır.

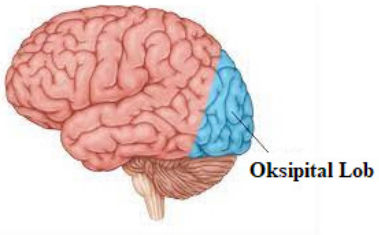
Prefrontal korteks çeşitli kaynaklardan gelen bilgilerin düzenlenip, birleştirilerek karar vermenin gerçekleştiği yerdir. Aynı zamanda burada dikkat kontrolü yapılmaktadır. Duyusal verilerin işlenmesi, dilin kullanılması büyük ölçüde burada meydana gelmektedir. Geleceğe ilişkin öngörüde bulunmak, plan yapmak ve mantıklı düşünmek bu bölgede gerçekleşmektedir. Prefrontal korteksin görevleri kısaca, dikkat kontrolü yapmak, eylemlerinin sonuçlarını tahmin etmek, çevredeki olayları tahmin etmek, dürtü kontrolü yapmak, duygusal tepkileri yönetmek ve gelecek için plan yapmaktır (Miller vd., 2002).

B. Parietal lob; sol ve sağ parietal loblara ayrılmıştır. Parietal lob, ön lobun hemen arkasında ve oksipital ve temporal lobların üzerinde, serebral korteksin tepesine ve merkezine yakın bir yerde bulunur. Tat, görme, işitme, dokunma ve koku gibi duyusal algı ve entegrasyon parietal lob'da yapılmaktadır. Vücuttan gelen uyarıların yorumladığı birincil duyu alanıdır. Araştırmalar, vücudun bir bölgesi ne kadar çok duyusal girdi sağlarsa, parietal lobun o bölgeye o kadar fazla yüzey alanı tahsis edildiğini göstermiştir. Örneğin, parmaklar ve eller duyusal veriler için birincil yerlerdir, parietal lobun çoğu girdilerini almaya ve işlemeye adanmıştır (Catani, 2017).



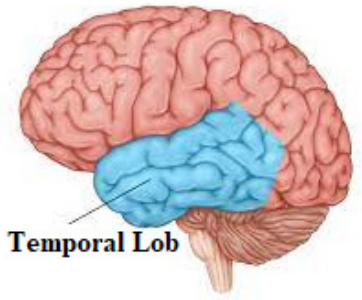
Şekil 20: Parietal Lob (https://www.flintrehab.com/parietal-lobe-damage/)

C. Oksipital lob; Dört lobunun en küçüğü oksipital lob'tur. Parietal ve temporal lobların arkasında bulunur. Görsel işlemler ve okuma oksipital lobun kontrolü altında gerçekleşmektedir. Oksipital lob, birincil ve ilişkisel görsel korteksi içermektedir. Hafif zarar görmesi halüsinasyonlara sebep olur. Oksipital lob, beynin görsel işlem alanıdır. Mesafe ve derinlik algısı, renk belirleme, görsel-uzamsal işleme, nesne, bellek oluşumu, nesne ve yüz tanıma ile ilişkilidir (Makovski & Lavidor, 2014).



Şekil 21: Oksipital Lob (https://www.flintrehab.com/occipital-lobe-damage/)

D. Temporal lob; Medial temporal lob (MTL) hipokampus, amigdala ve parahipokampal bölgelerini içerir. Epizodik ve uzamsal bellek için çok önemlidir. MTL bellek işlevi, kodlama, birleştirme ve alma gibi farklı süreçlerden oluşmaktadır. Kodlama, algılanan bilgilerin bir bellek izine dönüştürüldüğü süreçtir. Kodlamadan sonra bellek izleri konsolidasyonla sabitlenir. Bellek geri çağrılması (hatırlama), daha önce kodlanmış ve beyinde depolanmış bilgilere erişmek için hafıza izlerinin yeniden etkinleştirildiği süreci ifade eder. Bu farklı fonksiyonel aşamaları destekleyen altta yatan nöral mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, son çalışmalar farklı salınım dinamiklerinin, spesifik nöron tiplerinin, sinaptik plastisitenin ve nöromodülasyonun merkezi bir rol oynadığını göstermiştir. Epizodik ve bildirimsel bellek medial temporal lobun düzenlediği ana bellek tiplerindendir. Epizodik bellek, bir insanın hayatındaki olayların bilgisini ifade eder. Bu lob hasar gördüğünde, mağdurun hayatının ayrıntılarını veya yaralanma meydana gelmeden önce ezberlenen gerçekleri hatırlamakta zorlanabilir.



Şekil 22: Temporal Lob (https://www.flintrehab.com/temporal-lobe-stroke/)

Medial temporal lob içindeki birçok yapının bellek oluşumu ve geri çağrılması için elzemdir. Beynin bu kısmı belleğin uzun süreli depolamaya aktarılmasında büyük rol oynayan bir yapıdır (Catani, 2017). Temporal lob alanlarındaki bellek süreçlerini destekleyen nöral devreler ve hücre tipleri, optogenetik, juxtaselüler kayıtlar ve optik görüntüleme gibi deneysel yaklaşımlar kullanılarak ancak yakın zamanda tanımlanmıştır. Temel (uyarıcı) hücreler, hücresel düzeyde anıları kodlamak, depolamak ve almak için çok önemlidir. Asetilkolin gibi nöromodülatörler, nöronların ve sinapsların dinamik özelliklerini değiştirir, sinaptik plastisite kurallarını modüle eder ve bunların seviyeleri, MTL'da belirli bellek süreçlerine ayarlayabilir. Bu lobta ses ve kokunun algılanması ile yüz ve mekanlar gibi karmaşık uyaranların işlenmesi yapılmaktadır. Uzun süreli bellek, duyma, müzik farkındalığı, işitsel öğrenme, konuşma, kelimeleri yeniden düzenleme ve dili anlama burada kontrol edilmektedir (Cutsuridis & Yoshida, 2017).

KAYNAKÇA

Altıparmak T. (2012). *Serebellum anatomisi ve fizyolojisi*. Coşar, B, editör. Nöropsikiyatrik Açıdan Serebellum. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 1-6.

Anderson, O.R. (1991). *Neurocognitive Models of Information Processing and Knowledge Acquisition.* In: Ottoson, D., Autrum, H., Perl, E.R., Schmidt, R.F., Shimazu, H., Willis, W.D. (eds) Progress in Sensory Physiology. Progress in Sensory Physiology, 12. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-75964-2_3

Anderson, M. (1992). *Intelligence and Development: A Cognitive Theory*. Oxford Blackwell. Wiley-Blackwell; 1st edition

Äystö, S. (1988). *Neuropsychological Aspects of Simultaneous and Successive Cognitive Processes*. In: Williams, J.M., Long, C.J. (eds) Cognitive Approaches to Neuropsychology. Human Neuropsychology. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5577-9_12

Baddeley, A.D. (1992). Working Memory. *Science, 255*, 556-559. https://doi.org/10.1126/science.1736359

Bliss,T.V.P., Collingridge, G. L., Morrisand, R.G.M. and Reymann, K.G. (2018). Long-term potentiation in the hippocampus: discovery, mechanisms and function. *Neuroforum, 24*(3), A103–A120

Bouyeure, A. and Noulhiane, M. (2020). *Handbook of Clinical Neurology*. Chapter 17 - Memory: Normative development of memory systems, 173, 201-213

Braitenberg V (1985). *Two views of the cerebral cortex.* In: Palm G, Aertsen A (eds) Brain theory: proceedings of the first Trieste meeting on brain theory, Springer, Berlin Heidelberg New York

Brown, R.E., Bligh, T. W. B and Garden, J. F. (2021) The Hebb Synapse Before Hebb: Theories of Synaptic Function in Learning and Memory Before Hebb (1949), With a Discussion of the Long-Lost Synaptic Theory of William McDougall. *Front. Behav. Neurosci. 15*, 732195. doi: 10.3389/fnbeh.2021.732195

Buzsaki, G, Moser EI.(2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci. 16*, 130–38.

Byrne, J.H. and Berry W.O. (1989). *Neural Models of Plasticity*. Academic Press, San Diego.

Carpenter, P. A., Just, M. A., & Shell, P. (1990). What one intelligence test measures: A theoretical account of the processing in the Raven Progressive

Matrices test. *Psychological Review, 97*, 404–431. doi:10.1037/0033-295X.97.3.404

Catani, M. 2017). The clinical anatomy of the temporal and parietal lobes. *Cortex. 97*, 160–163. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.11.006.

Cohen, N.J., & Squire, L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science, 210*, 207–210

Cook, N. D. (1986). *The brain code: mechanisms of information transfer and the role of the corpus callosum.* London: Routledge. https://doi.org/10.4324/9780429490415

Cutsuridis, V. and Yoshida, M. (2017). Memory Processes in Medial Temporal Lobe: Experimental, Theoretical and Computational Approaches. *Front. Syst. Neurosci., 11*, 19, 1-3 https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00019

Damasio A. (1994). *Descartes' error: Emotion: Reason and the human brain.* New York: Grosset/Putnam

De Voogd. L.D., Fernández, G. and Hermans, E.J.(2016). Awake reactivation of emotional memory traces through hippocampal–neocortical interactions. *NeuroImage, 134,* 563–572

Dickerson, B. C. and Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology. 35*(1), 86-104.

Evans, K.M., Federmeier, K.D.(2007). The memory that's right and the memory that's left: event-related potentials reveal hemispheric asymmetries in the encoding and retention of verbal information. *Neuropsychologia. 45*, 1777–1790.

Flinker, A., Korzeniewska, A., Shestyuk, A.Y., Franaszczuk, P.J., Dronkers, N.F., Knight, R.T., Crone, N.E.(2015). *Redefining the role of Broca's area in speech.* Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 112(9), 2871-5.

Flores, L.P.(2002). Occipital lobe morphological anatomy: anatomical and surgical aspects. *Arq Neuropsiquiatr. 60* (3A), 566-71.

Foerde, K. and Shohamy, D. (2011). The role of the basal ganglia in learning and memory: Insight from Parkinson's disease. *Neurobiol Learn Mem. 96*(4), 624–636. doi:10.1016/j.nlm.2011.08.006

Gardner, H. (1995). Reflections on multiple intelligences: myths and messages. *Phi Delta Kappan 77*, 200–209.

Garthe, A. and Kempermann, G.(2013). An old test for new neurons: refining the Morris water maze to study the functional relevance of adult hippocampal neurogenesis. *Front. Neurosci., Sec. Neurogenesis. 7*(63). 1-11. https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00063

Grossberg, S. (1982). *Studies of mind and brain.* Reidel, Dordrecht

Gruart, A., Mun, M.D. & Delgado-Garcia, J.M. (2006) Involvementof the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning inbehaving mice. *J. Neurosci, 26*, 1077–1087

Hebb D. O. (1949). *The Organisation of Behaviour*. New York, NY: John Wiley & Sons.

Herry, C., Garcia, R. (2002). Prefrontal cortex long-term potentiation, but not long-term depression, is associated with the maintenance of extinction of learned fear in mice. *J Neurosci. 22*(2), 577-83. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-02-00577.2002.

Hikosaka, O., Miyashita, K., Miyachi, S., Sakai, K., Lu, X. (1998). Differential roles of the frontal cortex, basal ganglia, and cerebellum in visuomotor sequence learning. *Neurobiology of Learning and Memory. 70*(1–2), 137–149.

Iriki, A & Pavlides, C. & Keller, A. & Asanuma, H. (1989). *Long-Term Potentiation in the Motor Cortex.* Science (New York, N.Y.). 245. 1385-7. 10.1126/science.2551038.

İzci, Y., Erbaş, Y.C.(2015). Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları. *Türk Nöroşir Derg. 25*(3), 287-295

Javed K, Reddy V, Lui F.(2022). *Neuroanatomy, Cerebral Cortex.* [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537247/

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (2000). *Principles of Neural Science* (4th edn). McGraw-Hill.

Khana, M.T., Deussingb, J., Tangc, Y., Illes, P. (2019). Astrocytic rather than neuronal P2X7 receptors modulate the function of the tri-synaptic network in the rodent hippocampus Brain. *Research Bulletin 151*, 164–173

Kokaia, M.(2000). Long-term potentiation of single subicular neurons in mice. *Hippocampus, 10*(6). 684-692

Kolb, B; Whishaw, I. (2008). *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 6th ed. New York: Worth Publishers. ISBN 978-0-7167-9586-5.

Kosslyn, S. M. (1987). Seeing and imagining in the cerebral hemispheres: a computational approach. *Psychological Review, 94*, 148–175.

Kosslyn, S. M., Koenig, O., Barrett, A., Cave, C.B., Tang, J., Gabrieli, J. (1989). Evidence for two types of spatial representations: Hemispheric specialization for categorical and coordinate relations. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance. 15*, 723–735.

Kulhavy, R.W. and Stock, W.A.(1996). How Cognitive Maps are Learned and Remembered. *Annals of the Association of American Geographers, 86* (1), 23-145

LaBar, K.S. and Cabeza, R.(2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat. Rev. 7*(1), 54-64, DOI: 10.1038/nrn1825

Lepsien, J., and Nobre, A. C. (2007). Attentional modulation of object representations in working memory. *Cereb. Cortex 17*, 2072–2083

Leszczynski, M. (2011). How does hippocampus contribute to working memory processing? *Front. Hum. Neurosci. 5*(168). https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00168

Linsker, R. (1990). Perceptual neural organization: Some approaches based on network models and information theory. *Annual Review of Neuroscience, 13*, 257-281.

MacNeilage, P. F. Studdert-Kennedy, M. G. & Lindblom, B. (1988) Primate handedness: A foot in the door. Continuing commentary. *Behavioral and Brain Sciences 11*, 748–58.

Makovski, T., Lavidor, M. (2014). Stimulating occipital cortex enhances visual working memory consolidation. *Behav Brain Res. 275*, 84-7. doi: 10.1016/j.bbr.2014.09.004.

Marshall, L. and Jan Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *TRENDS in Cognitive Sciences, 11*(10), 442-450

Mayford, M., Siegelbaum, and Eric R. Kandel, E.R.(2012). Synapses and Memory Storage. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 1, 4(6). doi: 10.1101/cshperspect.a005751.

McGaugh, J. (2000). Memory-a Century of Consolidation. *Science, 287*(5451), 248-251

McGaugh, L.(2002). Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends in Neurosciences, 25*(9), 456-461

McGaugh, J. L.(2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci. 27*, 1–28.

McGaugh, J.L.(2006). Make mild moments memorable: add a little arousal. *TRENDS in Cognitive Sciences, 10*(8), 345-347

Meira, T., Leroy, F., Buss, E.W. et al.(2018). A hippocampal circuit linking dorsal CA2 to ventral CA1 critical for social memory dynamics. *Nat Commun 9,* 4163 https://doi.org/10.1038/s41467-018-06501-w

Miller, E.K., Freedman, D.J., Wallis, J.D. (2002). The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, *Biological Sciences. 357* (1424), 1123–1136. doi:10.1098/rstb.2002.1099

Moscovitch, M., Cabeza, R., Winocur, G., Nadel, L. (2016). Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annu. Rev. Psychol. 67*, 105-34.

Moscovitch, M. (1992). Memory and working-with-memory: A component process model based on modules and central systems. *Journal of Cognitive Neuroscience, 4,* 257–267.

Nadel, L., Hardt, O. Update on Memory Systems and Processes. *Neuropsychopharmacol 36,* 251–273 (2011). https://doi.org/10.1038/npp.2010.169

Neulinger, K., Oram, J., Tinson, H., O'Gorman, J., Shum, D.H. (2016). Prospective memory and frontal lobe function. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol. *Cogn. 23*(2), 171-83.

Paller, KA. (2002). Cross-cortical consolidation as the core defect in amnesia: Prospects for hypothesis-testing with neuropsychology and neuroimaging. In: Squire, LR.; Schacter, DL., editors. Neuropsychology of Memory. 3, 73-87.

Pattanayak, RamanDeep & Sagar, Rajesh & Shah, B.. (2014). The study of patient henry Molaison and what it taught us over past 50 years: Contributions to neuroscience. *Journal of Mental Health and Human Behaviour. 19*. 10.4103/0971-8990.153719.

Petri, H. L., & Mishkin, M. (1994). Behaviorism, Cognitivism and the Neuropsychology of Memory. *American Scientist, 82*(1), 30–37. http://www.jstor.org/stable/29775098

Postle, B.R.(2005). Working Memory as an Emergent Property of the Mind and Brain. *Neuroscience. 139*(1), 23–38. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.06.005

Rioult-Pedotti, M.S., Friedman, D., Donoghue, J. (2000). Learning-Induced LTP in Neocortex. *Science, 290* (5491), 533-6 DOI: 10.1126/science.2905491.533

Roozendaal, B. et al. (1999). Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96*, 11642–11647

Sahay, A., Donald A.Wilson, D.A., Hen, R. (2011). Pattern Separation: A Common Function for New Neurons in Hippocampus and Olfactory Bulb. *Neuron. 70*(4), 582-588

Schacter, D. L., Tulving, E. (1994). Memory Systems 1994. Cambridge, MA: MIT Press.

Sendhilnathan N, Semework M, Goldberg ME, Ipata AE. Neural Correlates of Reinforcement Learning in Mid-lateral Cerebellum. *Neuron, 106*(1), 188-198.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2019.12.032.

Sigurdsson, T., Doyère, V., Cain, C.K., LeDoux, J.E. (2007). Long-term potentiation in the amygdala: a cellular mechanism of fear learning and memory. *Neuropharmacology. 52*(1),215-27. doi: 10.1016/j.neuropharm. 2006.06.022.

Simons, J., Spiers, H. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci 4,* 637–648 (2003). https://doi.org/10.1038/nrn1178

Squire, L. R.(2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn. Mem. 82,* 171- 177.

Squire LR, Zola SM. Amnesia, memory and brain systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 352*(1362), 1663-73. doi: 10.1098/rstb.1997.0148.

Stein, H.(2021). Why Does the Neocortex Need the Cerebellum for Working Memory? *The Journal of Neuroscience, 41*(30). 6368–6370

Stepan, J., Dine, J. Eder, M. (2015). Functional optical probing of the hippocampal trisynaptic circuit in vitro: network dynamics, filter properties, and polysynaptic induction of CA1 LTP. *Focused Revıew article Front. Neurosci. 9*, 160. https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00160

Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes.* New York: Raven Press.

Tabert, M. H. et al.(2001). Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: an fMRI study. *Neuropsychologia 39*,556–573

Tanaka K.(1993). Neuronal mechanisms of object recognition. *Science. 262*, 685–8.

Vann, S.D. and Albasser, M.M.(2011). Hippocampus and neocortex: recognition and spatial memory *Neurobiology 21*, 440–445

Whitlock, J.R., Heynen,A.J., Shuler, M. G., Mark F Bear, M.F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science, 25*, 313 doi: 10.1126/science.1128134.

Yeckel, M.F., Kapur, A., Johnston, D. (1999). Multiple forms of LTP in hippocampal CA3 neurons use a common postsynaptic mechanism. *Nat. Neurosci. 2*, 625–633.

Yu, W., Pati, D., Pina, M.M., Schmidt, K.T., Boyt, K.M., Hunker, A.C., Zweifel, L.S., McElligott, Z.A., Kash, T.L. (2021). Periaqueductal gray/dorsal raphe dopamine neurons contribute to sex differences in pain-related behaviors. *Neuron, 109* (8), 1365–1380. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.03.001.

Zald, D. H.(2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res. Brain Res. Rev. 41*, 88–123

https://www.doktorfizik.com/sinir-sistemi/norobilim/amigdala-nedir-yapisi-ve-gorevleri/

https://qbi.uq.edu.au/brain-basics/memory/where-are-memories-stored

https://qbi.uq.edu.au/brain/brain-anatomy/lobes-brain

https://medium.com/@rohanpoosala/build-that-prefrontal-lobe-up-c72434186dfd

https://my.clevelandclinic.org/health/body/23418-cerebellum

https://www.flintrehab.com/prefrontal-cortex-damage/

https://www.flintrehab.com/parietal-lobe-damage/

https://www.flintrehab.com/occipital-lobe-damage/

https://ib.bioninja.com.au/options/option-a-neurobiology-and/a2-the-human-brain/brain-sections.html

https://www.quora.com

https://www.childtrauma.org

BÖLÜM 4

BELLEĞİN NÖROKİMYASI

"Beynimiz, yaşam boyunca daha önce mümkün olmadığı kadar kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir."
Michael S. Gazzaniga

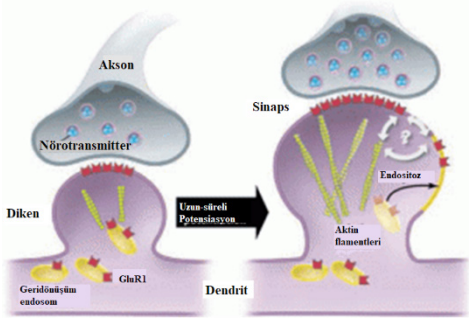
GİRİŞ

Öğrenme ve bellek, insan beyninin son derece uzmanlaşmış bir sürecidir. Nörotransmiterler ile hücresel olaylar arasındaki karmaşık etkileşimi içermektedir. İnsan beyni, birbirleriyle elektriksel ve kimyasal sinyaller aracılığıyla iletişim kuran yaklaşık 86 milyar nöron içermektedir. Sinyal nöronda, aksiyon potansiyeli veya ani artış olarak bilinen elektrokimyasal bir olayı uyarmakta ve moleküler habercilerin (nörotransmitter) sinaptik yarığa salınmasını tetiklemektedir. Bu nörotransmitterler daha sonra postsinaptik reseptörlere bağlanmaktadır. Beyindeki bilgi genellikle pre-sinaptik nörondan postsinaptik nörona akmaktadır. Bu süreçlerin anlaşılması psikolojik, nörofizyolojik ve farmakolojik bakış açılarından gelişmektedir. En yaygın olarak değerlendirilen öğrenme ve bellek modeli, dikkat, edinim, depolama ve geri çağırmadır. Bu olayların her biri, dopamin, asetilkolin, norepinefrin, N-metil-d-aspartik asit, gama-aminobütirik asit gibi nörotransmitterlerin etkileşimini içermektedir. Uzun süreli belleğin oluşumu, nöroplastisite ile hücresel olaylardan oluşmaktadır. Bu bölümde öğrenme ve belleğin farklı aşamalarında yer alan nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin rolü özetlenmiştir.

1. BELLEĞİN KİMYASAL SİNYAL MOLEKÜLLERİ

Peptid hormonlar, nöropeptidler, büyüme faktörleri, nörotransmiterler sinyal molekülleridir. Sinyal molekülleri hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. Nöronlar arasında veya bir nöron ile başka bir hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallara nörotransmitter (uyarıcılara tepki) denilmektedir. Sinir sistemi boyunca sinirsel sinyaller bu kimyasal taşıyıcılar

yardımıyla iletilmektedir. Hücrenin sinyal molekülleri, kendi hedef hücrelerinin reseptörlerine bağlandıktan sonra etkilerini başlatırlar. Hücre sinyal molekülleri nöronlardan salınır; nöron ve diğer hedef hücrelerde bulunan hücre yüzey reseptörlerini etkiler. Salınan nörotransmiterler, sinaps aralığını geçip, hedef hücrelerinin yüzey reseptörlerine bağlanırlar. Son yıllarda, çoğu nöronun birden fazla nörotransmitter üretebildiği ve ayrıca bilgi iletimini modüle eden diğer birçok önemli faktörü üretip salgılayabildiği açıklanmıştır. Ancak değişen nörotransmitterlerle tamamen yeni bir nöroplastisite türünün oluşup oluşmadığı henüz açıklanamamıştır (David & Lovinger, 2010).



Şekil 1: Uzun Süreli Güçlenme(LTP)'de Nörotransmitterler
(https://jonlieffmd.com/blog/new-type-of-neuroplasticity
-involving-changes-in-neurotransmitters)

Nöronlar tarafından tekrarlanan aktivite, sinapslarda daha fazla nörotransmitter salınımına ve nöron grupları arasında daha güçlü nöral bağlantılara yol açarak bellek konsolidasyonunu oluşturmaktadır. Güçlü duyguların güçlü belleğin oluşumunu tetiklediğine ve daha zayıf duygusal deneyimlerin daha zayıf bellek oluşturduğuna inanmaktadır. Buna uyarılma teorisi denilmektedir (Christianson, 1992). Örneğin, güçlü duygusal deneyimler, belleği güçlendiren hormonların yanı sıra nörotransmitterlerin salınımını tetikleyebilir. Bu nedenle, duygusal bir olayla ilgili belleğimiz, genellikle duygusal olmayan bir olayla ilgili belleğimizden daha güçlüdür. İnsanlar ve hayvanlar stresli olduğunda, beyin, stresli olayı hatırlamaya yardımcı olan nörotransmitter glutamattan daha fazlasını salgılar. Bu, yaygın olarak flaş bellek olarak adlandırılan bir olgunun işlevsel temelini sağlamaktadır. Flaş bellek, duygusal olarak uyarıcı bir anın veya olayların detaylandırılmış ve son derece can alıcı parçalarının 'enstantene' resmidir. Flaş bellek otobiyografik belleğin bir türüdür (Szapiro vd., 2009).

2. NÖROTRANSMİTTERLER VE SINIFLANDIRILMASI

Gelen sinyallere cevap verme hücrelerin en önemli özelliklerindendir. Bir sinyal molekülü reseptörüne bağlandığında hücrede çeşitli cevaplar oluşmaktadır. Bu cevaplar; hücre bölünmesi, farklılaşma, hareket, metabolizma ve davranış gibi hayati olaylardır. Sinyal molekülü özgün reseptöre bağlandıktan sonra reseptörle ilişkili hedef moleküller ve yolaklar aktifleşmektedir. Bir sinyali iletmek veya arttırmak için hücre içi sinyal iletiminin ana yolakları, hedef enzimleri içermektedir. Arttırılmış bir sinyal, uyarıya yanıt olarak gen ifadesini düzenlemek amacıyla çekirdeği uyarmaktadır. Nörotransmitter, nöronlar arasında veya bir nöron ile başka tür bir hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallardır. Sinirsel sinyaller, kimyasal taşıyıcılardan olan nörotransmitterler aracılığıyla iletilmektedir. Sinyaller nöronlar üzerinde son derece hızlı ilerlemektedir. Etkilerini pre ve postsinaptik zarda göstermektedirler. Nörotransmitterler aracılığıyla bilgi aktarımı genellikle kısa süreli olmakla birlikte bazıları daha uzun süreli olmaktadır. Nörotransmitterler eksitatör veya inhibitör olabilirler. Presinaptik nöronun akson terminalinde hücre zarına yakın sinaptik veziküllerde depolanırlar. Postsinaptik reseptöre bağlandığında, veziküllerdeki nörotransmitterler sinaptik yarığa salınır ve yayılırlar. Böylece postsinaptik nöronu sırasıyla depolarize ve repolarize edebilir. Gelen sinyale göre postsinaptik nöronu ya uyarırlar ya da inhibe ederler (Teleanu vd., 2022; Webster, 2001).

Serbest bırakılan nörotransmitter geri alım yoluyla presinaptik nörona geri dönmeden, bir postsinaptik reseptöre bağlanmadan veya enzimler tarafından metabolize edilmeden önce kısa bir süre sinaptik yarıkta bulunur. Reseptörün bir nörotransmitterle kısa süreli maruz kalması, postsinaptik tepkiye neden olmak için yeterlidir. Nörotransmitter, presinaptik nöronda eşik aksiyon potansiyeline veya dereceli elektriksel potansiyeline yanıt olarak presinaptik terminalden salınmaktadır. Nörotransmitterler nöronlarda sentezlenmekte ve presinaptik uçtaki veziküllerde depolanmaktadır. Postsinaptik nöronda etki yaratacak miktarda sinaps aralığına salınırlar. Nörotaransmitterlerle bağlanan iki çeşit reseptör vardır: **1. Ligand-bağımlı iyon kanalları;** nörotransmitter bağlanır bağlanmaz yanıt olarak hücre zarı üzerinde iyon geçişine izin verir. 2. **Metabotropik reseptörler;** kendileri iyon kanalı değildir fakat bu kanalları dolaylı olarak açıp kapatan sinyal yollarını tetikler (Brennenstuh, 2019; Webster, 2001). Bugüne kadar, elliden fazla nörotransmitter tanımlanmıştır. Bunlar kimyasal yapılarına, işlevlerine ve postsinptik nörondaki etkisine göre

üç ana kritere göre sınıflandırılmıştır (Deutch & Roth, 2008; Holz & Fisher, 1999; Kandel vd., 2000):

a. Postsinaptik Nöron Üzerindeki Etkilerine Göre Nörotransmitterler; Nöronun aksiyon potansiyelini ateşleme olasılığını artırırlar. Epinefrin ve norepinefrin bu tip nörotransmitterlere örnektir. İnhibitör nörotransmiterler; Uyarıcı nörotransmitterlerin aksine, inhibitör nörotransmiterler, nöronları inhibe edici bir etkiye sahiptir. Nöronun ateşleme aksiyon potansiyelini azaltır. Bu tip nörotransmitterlere örnekler, GABA ve endorfinlerdir. **Modülatör nörotransmitterler;** Genellikle nöromodülatörler olarak adlandırılırlar. Aynı anda çok sayıda nöronu ve nörotransmitteri etkileyebilmektedir. Nöromodülatörler, nöronların reseptörlerini doğrudan aktive etmezler, ancak reseptörlerin uyarıcı veya inhibe edici tepkilerini arttırmak için nörotransmiterlerle birlikte çalışırlar. Bu tip nörotransmitterlerin örnekleri, serotonin ve dopamindir. Bir nörotransmitterin uyarıcı mı yoksa inhibitör mü olduğu, postsinaptik nöronda bağlandığı reseptöre bağlıdır. Bazı nörotransmiterler, bağlama bağlı olarak hem uyarıcı hem de engelleyici olabilir. Her nörotransmiter türü için sadece bir reseptör olmadığı için bazıları birden fazla reseptörü aktive edebilir (Deutch & Roth, 2008).

b. Kimyasal Bileşimlerine Göre Nörotransmitterler: Asetilkolin, Biyojenik Aminler, Aminoasitler, Nükleotitler, Nitrik Oksit ve Peptitler bu grupta yer almaktadır.

c. İşlevlerine Göre Nörotransmitterler: Klasik nörotransmitterler (asetilkolin, biyojenik aminler ve aminoasitler) ve klasik olmayan nörotransmiterler (nükleotidler, nitrik oksit ve peptitler) olarak sınıflandırılmıştır. Klasik nörotransmiterler için aşağıdaki fonksiyonlar tanımlanmıştır (Hall & Guyton, 2011).

a) Nörotransmiterin sentezinde yer alan metabolik yollar ve enzimler

b) Sinaptik veziküllerde nörotransmiter depolanmasını destekleyen veziküler taşıyıcılar

c) Sinir terminalinin uyarılmasıyla nörotransmiterin salınması

d) Klasik bağlanma ve yer değiştirme kinetiği yoluyla nörotransmitter ile etkileşime giren reseptörler

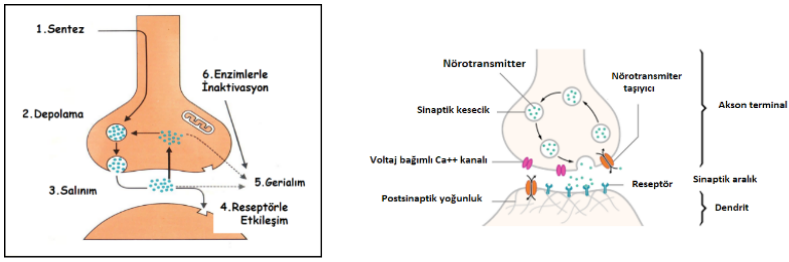
e) Nöronal veya glial seviyede nörotransmitter inaktivasyon mekanizmaları

2.1. Nörotransmitterlerin Fonksiyonları

Nöronların mesaj gönderebilmesi için, sinyalleri iletmek üzere birbirleriyle iletişim kurmaları gerekmektedir. Her nöronun sonunda sinaps adı verilen

küçük bir aralık vardır. Burası sinyalin bir sonraki hücreyle iletişim kurulması için gereklidir. Pre-sinapstan post-sinaps'a bu şekildeki uyarı iletim sürecine nörotransmisyon denilmektedir. Aksiyon potansiyeli, sinaps'a ulaştıktan sonra, akson terminalinden bir nörotransmitter salınır. Buradaki nörotransmitter'ler boşluk boyunca komşu hücrelere doğru hareket eder. Postsinaptik nöron nörotransmiterlerin bağlanabileceği **reseptörler** içermektedir.

Presinaptik nörondan salınan nörotransmiter sinaptik boşluğu geçer ve postsinaptik nörondaki reseptör bölgesine bağlanır. Nörotransmiterin ne olduğuna bağlı olarak alıcı nöronu uyarır veya inhibe eder. Reseptörler ve nörotransmiterler, bir anahtar-kilit sistemi gibi davranmaktadır. Belirli bir kilidi açmak için doğru anahtarın gerekli olduğu gibi, bir nörotransmitter (anahtar) sadece belirli bir reseptöre (kilit) bağlanmaktadır. Nörotransmitter reseptör bölge tarafından algılanırsa, alıcı hücrede değişiklikleri tetiklemektedir. Bazen nörotransmitterler reseptörlere bağlanabilir ve postsinaptik nöronda uyarının **iletilmesine (uyarıcı) neden olabilir.** Bazı durumlarda ise nörotransmiter sinyalin devam etmesini **engelleyebilir (inhibitör)** (Teleanu vd., 2022).



Şekil 2: Nörotransmitterlerin Çalışma Mekanizmaları
(Panawala, 2017; https://human-memory.net/neurotransmission/)

2.2. Nörotransmitterlerin İnaktivasyonu

Görevi biten nörotransmitterlerin aktivitesi üç şekilde durdurulabilmektedir. **Bozulma:** Bir enzim, nörotransmiterin yapısını değiştirir, böylece reseptör tarafından tanınmaz. **Difüzyon:** Nörotransmiter reseptörden uzaklaşır. **Geri alım:** Nörotransmiter molekülü, onu serbest bırakan nöronun aksonu tarafından geri alınmaktadır. Nörotransmitterler önemli işlevleri olan kimyasal moleküllerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda 60'tan fazla farklı nörotransmitter tanımlanmıştır. Nörotransmiterler işlevlerine göre uyarıcı, inhibitör ve modülatör olarak üç grupta sınıflandırılmıştır (Brennenstuh, 2019; Brodal, 2016).

Uyarıcı nörotransmitterler: Bu tür nörotransmitterler nöron üzerinde uyarıcı etkiye sahiptirler. Nöronun bir aksiyon potansiyeli oluşturma olasılığını arttırmaktadırlar. Başlıca uyarıcı nörotransmitterlerden bazıları epinefrin ve norepinefrindir.

İnhibitör nörotransmitterler: Bu tip nörotransmitterlerin nöron üzerinde inhibitör etkileri vardır. Nöronun bir aksiyon potansiyeli tetikleme olasılığını azaltırlar. Başlıca inhibitör nörotransmitter, serotonin ve gama-aminobütirik asit (GABA)'dır.

Modülatör nörotransmiterler: Genellikle nöromodülatörler olarak adlandırılan bu nörotransmiterler, aynı anda birden fazla nöronu etkileme yeteneğine sahiptirler. Bu nöromodülatörler diğer nörotransmitterleri de etkilemektedirler. Sinaptik nörotransmitterlerin akson terminalleri tarafından serbest bırakıldığında, nöromodülatörler daha geniş bir alana yayılır ve etkileri daha yavaştır. Asetilkolin ve dopamin gibi bazı nörotransmiterler, mevcut reseptör tipine bağlı olarak hem uyarıcı hem de engelleyici etkiler yaratabilirler.

2.3. Aynı Nöronda Farklı Nörotransmitter Sentezi

Her hücrenin tüm nörotransmitterleri yapacak DNA'sı vardır. Farklı hücrelerin farklı nörotransmitterler oluşturmasının nedeni, bazı genlerin aktif bazılarının inaktif olmasıdır. Genlerin aktivasyonunda bazı çevre koşulları da etkilidir. Yapılan bir deneyde, kas hücresinde, nikotinik, AMPA, NMDA, GABA ve glisin gibi spesifik reseptörleri oluşturan birçok mRNA transkriptleri ve proteinleri bulunmuştur. Aşağıda farklı nörotranmitterlerin oluşumu ile ilgili örnek deneysel kanıtlara yer verilmiştir. Bu örnekler de nörotransmitterler nöroplastisitesi ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin gece-gündüz döngüsünün tepkisine yanıtta bir değişiklik olduğunu göstermiştir. Yetişkin sıçanlar, deneysel olarak uzun bir güne (beş gece, 19 saat gündüz) ve kısa bir güne (beş gündüz, 19 saat karanlık) maruz kaldıklarında nörotransmitter çeşitlerinde bir değişim görülmüştür. Kısa gün deneyiminde, hipokampustaki dopamin nöronları artarken, uzun gün döngülerinde dopamin nöronlarının sayısı azalmıştır. Başka bir deneyde de omurgasızlarda sinir-kas bağlantıları için spesifik nörotransmiter glutamat oluşurken, omurgalılarda asetilkolin oluştuğu görülmüştür. Fetüste yapılan deneyde, kalsiyum iyonlarının artması nörotransmitterlerdeki değişimi ve eşlenecek reseptörü de değiştirdiği tespit edilmiştir. Kalsiyum artışı olduğunda, GABA ve glisin inhibe edici nörotransmiterler ile bağlanacakları reseptörler meydana gelmektedir. Düşük kalsiyum konsantrasyonunda, hem nörotransmiterlerde (asetilkolin gibi) hem de reseptörlerde (AMPA, NMDA gibi)

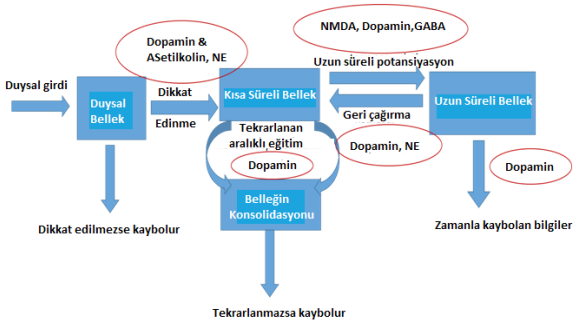
bir artış olduğu görülmüştür. Bu deney sonuçları, kalsiyum seviyesi gibi çeşitli faktörlerin, presinaptik nörondan salınan nörotransmitter tipini ve postsinaptik nörondaki karşılık gelen reseptörleri belirlediğini göstermiştir. Bunun bir başka örneği, hayvanların pigment değiştirmesine izin veren hipotalamus melanotrop hücrelerinde gözlenmiştir. Bu nöronlar dopamin yerine NPY (nöropeptid Y) ve GABA nörotransmitterlerini oluşturmaktadır. Ancak ışığa maruz kaldığında nöronlarda dopamin üretilmektedir(Reece, vd., 2011).

3. NÖROTRANSMİTTERLERİN NÖROPLASTİSİTEDEKİ ROLÜ

İnsan beyninin son derece özelleşmiş süreci olan öğrenme ve bellek, nörotransmitterler ile pre ve post nöronlarda gerçekleşen kompleks etkileşimlerdir. Son yıllarda bu süreçlerin anlaşılması için psikolojik, nörofizyolojik ve farmakolojik çalışmalar yapılmaktadır. Öğrenme ve bellek gibi olayların her biri, dopamin, asetilkolin, norepinefrin, N-metil-d-aspartik asit, gama-aminobütirik asit gibi nörotransmiterlerin etkileşimi ile gerçekleşmektedir. Tüm bilişsel işlemler, glutamat nörotransmitterine ve özellikle NMDA›ya bağlıdır. Glutamat, merkezi sinir sisteminde uyarıcı postsinaptik sinyaller üreten bir nörotransmitterdir. Glutamat reseptörlerinin aktivasyonu uyarıcı postsinaptik yanıtlar (ESPS'ler) üretmektedir. Glutamat, bir nörondan sinapsa salınabilen uyarıcı bir nörotransmiterdir. Post-sinaptik nöron, AMPA ve NMDA reseptörlerine sahiptir (Hanada, 2020; Moini, 2021).

Uzun süreli belleğin oluşumunda, nöroplastisite önemlidir. Öğrenme ve bellek, beynin en temel ve son derece uzmanlaşmış işlevleridir. Öğrenme deneyimlemeyi, yansıtmayı, kavram oluşturmayı, tekrar deneyime yol açan hipotezi test etmeyi içeren “deneyimin dönüştürülmesi yoluyla bilginin yaratıldığı süreç” olarak tanımlanmaktadır. Bellek, bir deneyimin neden olduğu davranış değişikliğidir. Öğrenme ise belleğin kazanıldığı bir süreçtir. Atkinson ve arkadaşları 1968’de bellek süreçleri için bir model önermişlerdir. Model, temel olarak kısa ve uzun süreli bellek sürecini ve unutmanın nedenlerini betimlemektedir. Daha sonra kısa ve uzun süreli belleğin moleküler temeli için kanıtlar toplanmıştır. Kısa süreli belleğin önceden var olan proteinin kovalent modifikasyonunu içerdiği ve uzun süreli belleğin gen ekspresyonu gibi uzun süreli süreçleri gerektirdiği bildirilmiştir. Daha sonra kısa süreli ve uzun süreli belleğin bağımsız ve özel etkileşimlere sahip ayrı mekanizmalar olduğu gösterilmiştir. Çeşitli bellek türleri, birkaç beyin bölgesinin entegre aktivitesine bağlıdır. Birden fazla reseptör ve post-reseptör mekanizmasını içermektedir (Atkinson vd., 1968; Lodish, 2000; Malenka, 2009).

Asetilkolin (Ach), monoaminler, aminoasitler, lipidler, peptitler ve nörotrofinler dahil olmak üzere nöromodülatörler, uyarılma, uyku, motivasyon, duygular ve bellek dahil olmak üzere davranış özelliklerinin çoğunda yer almıştır. Öğrenme ve belleğin oluşumunda nörotransmitterlerin etkilidir (Wenk, 1987). Mevcut kanıtlar gama-aminobütirik asit (GABA), dopamin, serotonin ve norepinefrin (NE) gibi çeşitli nörotransmitterlerin yanı sıra çeşitli nöropeptitlerin de belleğe yönelik etkileri gösterilmiştir (Şekil 3). Monoaminerjik yollar, hipokampusun CA1'inde, entorhinal kortekste ve parietal kortekste cAMP/ protein kinaz A aracılı sinyalleşme yoluyla hem kısa vadeli hem de uzun süreli belleği düzenlemektedir (Sâmia, 2007). Elde edilen kanıtlar, çoğu nöronun bir veya daha fazla klasik nörotransmitter ve bir veya daha fazla nöropeptid saldığını göstermektedir. Bu nedenle nöromodülatör devreleri çift transmitter içermektedir. Ayrıca bu transmitterlerin salınımının Ach ve GABA durumunda olduğu gibi aynı vezikülden, (birlikte salınım) aynı terminallerdeki ayrı veziküllerden (birlikte iletim) veya nöronların ayrı terminallerinden olabileceğini ortaya koymuştur. Bellek oluşumuna katılan nörotransmitterler, sempatik sistemde noradrenalin, (norepinefrin) parasempatik sistemde ise asetilkolindir (ACh). Parasempatik sisteme kolinerjik sistem, sempatik sisteme adrenerjik sistem denilmektedir. Reseptörler de adrenerjik veya kolinerjik reseptörler olarak tanımlanmaktadır (Blokland, 1996).



Şekil 3: Nörotransmitterlerin Bellek Oluşumundaki Rolü (Atkinson vd., 1968).

4. BELLEKTE GÖREVLİ NÖROTRANSMİTTERLER

4.1. Asetilkolin Aracılı Nörotransmisyon

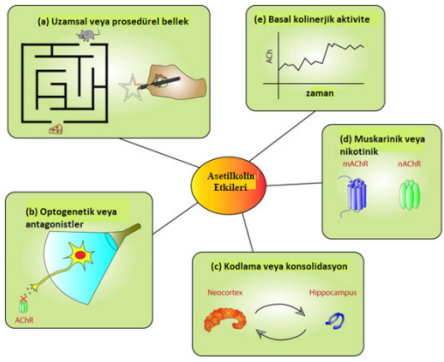
Asetilkolin (ACh), beyinde bir nörotransmiter olarak işlev gören organik bir kimyasaldır. Asetilkolin kullanan veya asetilkolinden etkilenen vücut bölümlerine kolinerjik denir. Asetilkolin (AC), sinir sisteminin farklı yapıları

arasında sinir uyarılarının iletilmesine katılmaktadır. Otonom sinir sisteminde, preganglionik nöronlardan postganglionik nöronlara nöronal iletimde rol oynamaktadır. Asetilkolin parasempatik sinir sistemi düzeyinde, postganglionik nöronlar ve efektör organlar arasındaki iletime aracılık etmektedir. Ayrıca periferik sinir sisteminin motor uç plakasından sinir iletiminin aracısıdır (Deutch & Roth, 2014; Kandel vd., 2000). Merkezi sinir sistemindeki (CNS) kolinerjik yollar, bazal çekirdeklerden serebral kortekse, talamus, amigdala ve hipokampusa doğru uzanmaktadır. Beyin sapında, koklear çekirdekler, solunum merkezleri, afferent kraniyal sinirlerin çoğu ve retiküler formasyon ve tegmental çekirdeklerin tümü kolinerjik etkiye yanıt vermektedir. Talamusta kolinerjik aktivite, yaygın talamik sistemin işleyişi ve dolayısıyla uyanıklığın düzenlenmesi için bir öncelik gibi görünmektedir (Kandel vd., 2000; Picciotto vd., 2002).

Kolinerjik Aktivite ve Bellek; Hipokampustaki kolinerjik aktiviteyi ele alan deneysel çalışmalar, AC'nin epizodik hafızanın organizasyonunda birincil rol oynadığını belirtmiştir (Maurer & Williams, 2017). Kanıtlar, AC'nin, CA3 alanından CA1 alanına sinaptik girdileri engelleyerek, gelen bilginin kodlanması ve alınması arasındaki dengeyi kontrol ettiğini göstermiştir (Easton vd., 2012; Hasselmo, 2012). Sonuç olarak, yeni koşulların varlığında, hipokampal kolinerjik aktivite öncelikle, glial hücrelerde nikotinik reseptörlerin aracılığı ile yeni bağlamsal ilişkilerin kurulmasını desteklemektedir (Maurer & Williams, 2017). Beyinde, asetilkolin bir nörotransmiter ve bir nöromodülatör olarak işlev görmektedir. Beyin, uyarılma, dikkat, hafıza ve motivasyon gibi her biri farklı işlevlere sahip bir dizi kolinerjik alan içermektedir. Asetilkolin (ACh), hafıza işlevinde önemli bir rol oynar ve hipokampusa bağlı öğrenmenin bozulmasının güçlü bir şekilde ortaya çıktığı yaşlanmayla ilişkili bunama ile ilişkilendirilmiştir. Kolinerjik nöronlar, epizodik ve semantik belleğin oluşumuna aracılık ederek, hipokampusu yoğun bir şekilde innerve eder. Nöromodülatör asetilkolin (ACh), bellek fonksiyonunda, özellikle hipokampusa bağlı öğrenmede kritik bir rol oynamaktadır. Asetil kolin reseptörleri nikotinik ve muskarinik olarak iki ana sınıfta incelenmektedir (Adams, 2004). Nikotinik asetilkolin reseptörleri, potasyum, sodyum ve kalsiyum iyonlarına karşı geçirgen olan ligand kapılı iyon kanallarıdır. Muskarinik asetilkolin reseptörler, daha karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. G proteinine bağlı reseptörlerdir ve etkilerini ikinci haberci sistemi aracılığıyla göstermektedirler. Bir motor nöron bir aksiyon potansiyeli ürettiğinde, asetilkolinin salınmasına neden olan bir elektrokimyasal süreci başlatır. Asetilkolin molekülleri daha sonra nikotinik iyon kanalı reseptörlerine bağlanarak iyon kanallarının açılmasına neden olmaktadır (Gioanni, 1999).

Bellek Fonksiyonunun Asetilkolin Modülasyonu

ACh'nin bellek üzerindeki etkisi çeşitli nedenlerle karmaşıktır (Şekil 4). ACh'nin bilişsel işlev modülasyonu, hipokampusa bağlı belleğe seçicidir (Bird & Burgess, 2008). Kolinerjik reseptör aktivasyonu epizodik ve uzamsal bellek için kritik, prosedürel bellek için kritik olmadığı ileri sürülmüştür (Blokland vd., 1992; Caine vd., 1981; Opello vd., 1993; Von Linstow vd., 2007). Ek olarak, medial septumdaki kolinerjik nöronlar spesifik olarak tükendiğinde, uzamsal olmayan belleği korurken uzamsal belleğin bozulmasına neden olmaktadır (Berger-Sweeney vd., 2001; Nilsson vd., 1992). Ön beyindeki ACh hipokampusa bağlı öğrenmeyi modüle etmektedir. Kolinerjik nöronlar sıklıkla GABA ve glutamat gibi nörotransmitterleri de birlikte salmaktadır (Ren vd., 2011; Saunders vd., 2015). ACh, bilişsel işlevde kritik bir rol oynayan bir nöromodülatördür. Merkezi sinir sisteminde ACh'nin plastisite, uyarılma ve ödül üzerinde çeşitli etkileri vardır. ACh, uyandığımızda uyanıklığın artmasında, dikkatin sürdürülmesinde ve öğrenme ve bellekte önemli bir role sahiptir (Witter vd., 2000; Buzsaki, 1989; Hasselmo, 2012; Chrobak vd., 2000).



Şekil 4: Asetilkolin (ACh) modülasyonunun bilişsel işlev üzerindeki Etkisi (Haam & Yake, 2017)

4.2. Dopamin

Bellek, uyum sağlayan davranışlar için esastır. Böylece geçmiş deneyimlerin seçilerek yönlendirmesi önemlidir. Dopamin anıların, "uyarlanabilir bellek" olarak adlandırılan bellekte, gelecekte uyarlanabilir davranışlar için ilgili ve erişilebilir olmasını sağlamaktadır (Shohamy & Adcock, 2010). Organizmaların seçimleri ve eylemleri geliştirmek için geçmiş deneyimlerden yararlanılmaktadır. Birçok araştırma, hipokampüsün geçmiş olaylar için nasıl doğru bellek oluşturduğuna odaklanmıştır. Ortaya çıkan bulgular, güdülenmiş davranışta kilit rol oynadığı bilinen dopaminin, hipokampusta bellek oluşumu üzerinde doğrudan etkisi olduğunu göstermiştir (Matsumoto & Hikosaka, 2009). Hipokampus bellek güdümlü davranış için yapı taşları oluşturmaktadır. Epizodik belleğe katkıda

bulunan beyin bölgeleri hakkındaki bilgiler önemli ölçüde gelişmiştir. Epizodik anılar hızla oluşur ve bağlamsal ayrıntılar açısından zengindir. Bir olayın birden çok öğesi arasındaki ilişkileri kodlayan epizodik anılar ilişkiseldir. Epizodik belleğin önemli ölçüde hipokampus ve çevreleyen medial temporal lob (MTL) kortekslerine bağlı olduğu bulunmuştur. Hipokampus günlük olayların epizodik anıları oluşturması için özel bir sistemi destekler. Belleğin önemli bir işlevi, muhtemelen seçimleri ve eylemleri iyileştirmektir. Gerçekten de, hayvanlar üzerinde ödüllerin belleği nasıl etkilediği araştırılmıştır. Bu gibi durumlarda, hipokampustaki nöronlar, yalnızca onu öngören konuma veya nesneye değil, alınan ödüle de yanıt vermiştir (O'Carroll vd., 2006).

İnsanlarda yapılan son çalışmalar, benzer şekilde, epizodik bellek ile gelecekteki amaca yönelik davranış arasındaki ilişkiyi göstermiştir. İlk olarak, geçmişi hatırlamadaki rolüne ek olarak, Medial temporal lob, karar verme için doğrudan etkisi olan gelecekte belirli bölümleri hayal etme yeteneğini de desteklemektedir. İlişkisel yapıları nedeniyle, epizodik anılar esnektir. Gerektiğinde gelecekteki davranışa rehberlik etmek için geçmiş bir olayın ilgili öğelerinin ortaya çıkarılmasına izin verecek şekilde yapılandırılabilir. Bu bulgular, hipokampüsün nesneler ve konumlar için belleğin ötesine geçen, motive edilmiş, hedefe yönelik davranışı içeren bir rolünü vurgulamaktadır. Epizodik anıların, olayların sonraki davranışlarla potansiyel ilişkisi ve organizmanın motivasyonel durumu tarafından modüle edildiğini gösteren kanıtların yanı sıra, nörotransmitter dopaminin bu süreçte kilit bir rol oynadığına dair kanıtlar tespit edilmiştir (Rossato, 2009).

Öğrenme ve Motivasyon İçin Dopamin

Kanıtlar, dopamin salınımının motivasyon açısından önemli olayları ve davranışları işaret ettiğini göstermektedir. Son kanıtlar, dopaminin yalnızca ödüle ve onun beklentisine değil, aynı zamanda ceza dahil yeni ve şaşırtıcı olaylara da yanıt verdiğini göstermektedir. Ayrıca, dopaminin, ödülleri elde etmek için harcanan çaba miktarıyla ("istemek" ve "teşvik edici belirginlik" ile de ilgilidir) uzun süredir ilişkili olduğu bilinmektedir ve geniş ölçüde davranışsal canlılıkla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, dopamin, motivasyonel öneme sahip olayların oluşumunu sağlamaktadır. Dopamin öğrenme motivasyonunu koordine etmek ve nihai olarak hedeflere ulaşmak için sinyalleri seçici hedef bölgelere göndermek için çoklu mekanizmalar da sağlamaktadır (Wise, 2004).

Dopamin, hipokampal uzun süreli bellek için gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, hipokampal sinapslarda etkili olan dopaminin,

yalnızca öğrenme ve belleğin başlıca hücresel modeli olan uzun süreli güçlenme (LTP) için değil, aynı zamanda uzun süreli anıların davranışsal kalıcılığı için de gerekli bir öncü olduğunu göstermektedir. Epizodik bellek modelleri için önemli olan, tek bir olaydan sonra bile nöral plastisitenin dopamine bağımlı kolaylaştırılmasıdır (Proskura vd., 2020). Hipokampustaki dopamin salınımı, hipokampal aktivite tarafından modüle edilir. Hipokampustan gelen uyarılar, orta beyinde dopaminerjik sinyalleşmeyi kolaylaştırır ve bu da hipokampal aktiviteyi artırabilir. Nöral plastisitedopamine bağımlı olarak kolaylaşmaktadır. Kanıtlar bir olaydan önce, olay sırasında ve sonrasında dopamin salınımının hipokampal plastisiteyi ve epizodik hafıza oluşumunu desteklediğini göstermektedir. Dopamin bu nedenle, hangi epizodik anıların oluştuğunu ve nasıl temsil edildiğini etkileyerek, geçmiş deneyimlerin belleğin gelecekteki uyarlanabilir davranışları desteklemesini sağlamaktadır. Uyarlanabilir bellek terimini, belleğin seçiciliğini vurgulamak ve bu seçiciliğin en azından kısmen motivasyon sistemlerinin etkilerinden kaynaklanan bir olayı açıklamak için bir yapı olarak kullanılmaktadır. Bu yapının dikkate alınmasının, hem nöral hem de bilişsel seviyelerde belleğe, motivasyon ve karar verme arasındaki içsel ilişkilerin anlaşılmasını zenginleştireceği beklenmektedir (Bartsch vd., 2015).

4.3. Norepinefrin

Norepinefrin (NE), adrenal medulladan bir hormon olarak kana salınır, ancak aynı zamanda sempatik sinir sisteminde ve noradrenerjik nöronlardan salındığı bir nörotransmiterdir. NE'nin eylemleri, adrenerjik reseptörlerine bağlanarak gerçekleşmektedir. Bir nörotransmitter olarak işlev görmenin yanı sıra NE, beynin dikkat ve tepki eylemlerinin kontrol edildiği kısımlarını etkileyen bir "stres hormonudur". NE, epinefrin ile birlikte doğrudan kalp atış hızını, enerji depolarından glikoz salınımını ve iskelet kasına kan akışını artırarak "savaş ya da kaç" tepkisine katılmaktadır. MSS'deki noradrenerjik sistemlerin nöronları, beyin sapının retiküler oluşumunda bulunur. Yükselen noradrenerjik sistem, dikkat, uyku-uyanıklık döngüsü ve ruh halinin modülasyonuna katılmaktadır. Beyin sapı, beyincik, hipotalamus ve omuriliğe noradrenerjik projeksiyonlar da sempatik otonomik fonksiyonların modülasyonuna katılmaktadır (Kandel vd., 2000; Sara, 2009).

Norepinefrin ve Bellek

Normal koşullar altında NE, dikkat, davranışsal esneklik, öğrenme ve çeşitli bellek sistemleri gibi bilişsel aktivitenin çeşitli bileşenlerini modüle

etmede yer almaktadır. Benzer şekilde, depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), Parkinson hastalığı ve alzheimer hastalığı gibi çeşitli psikopatolojilerde aktivitesi rol oynamaktadır (Ranjbar-Slamloo & Fazlali, 2020). NE Amigdala'nın koşullu davranışsal tepkinin organizasyonu ile yakından ilişkilidir. Spesifik olarak, koşullu yaklaşma ve kaçınma tepkileri bunu doğrudan yaparken, hipokampal aktivitenin aracılık ettiği öğrenmede duyuşsal bilginin kullanımı aynı eylemleri dolaylı olarak gerçekleştirmektedir. Ayrıca bu tür koşullandırmanın diğer sinir sistemlerindeki bellek süreçleri üzerinde de etkisi vardır (Cahill & Alkire, 2003). Amigdalanın bellek süreçlerine katılım şekilleri; 1. Amigdalanın aktivasyonu, zamana bağlı bir şekilde belleği kolaylaştırır veya bozar. 2. Amigdalanın kendisi öğrenme ve bellek için gerekli olmasa da bellek modülasyonu için gereklidir. 3. Amigdala, beynin diğer alanlarındaki bilgi depolamayı modüle etmektedir (Torras vd., 2001; Hansen, 2017).

4.4. Serotonin (5-HT)

Çok sayıda bilimsel rapor, çeşitli serotonin reseptörlerinin nörokimyasal aktivitesi ile belleğin organizasyonu ve ifadesi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir (Švob-Štrac vd., 2016). Serotonin nörotransmitterinin korku ve kaygı gibi rahatsız edici duyguların duygusal anlamını ve ayrıca koşullandırma ödülleri ile ilgili davranışları düzenlemede rol oynadığı gösterilmiştir (Bocchio vd., 2016). Piramidal nöronların distal dendritlerinde (Muller vd., 2007), ağırlıklı olarak bazolateral amigdalin çekirdeğinde plastik fenomenlerin indüklenmesi yoluyla gerçekleşir. Koşullu korku modülasyonunun, piramidal nöronların sinapslarında LTP›yi indükleme ve koşullu uyaranları işlevsel olarak kodlayan nöronal düzeneklerin oluşumu üzerindeki etkisiyle amigdalanın bazolateral çekirdeğindeki serotonin tarafından düzenlendiği öne sürülmüştür (Bocchio vd., 2016).

Belleğin tek bir parçadan oluşan, bölünmez bir sistem değildir. Bellek birbirinden ayrı fakat birbirini etkileyen ve birbiriyle etkileşen sistemlerin bir temsili olarak tanımlanmaktadır. Schacter & Tulving (1982)'e göre sözü edilen bu sistemlerin edinilmiş ve kesinleşmiş olan bilgilerin kullanımına olanak sağlamak gibi bir işlevi vardır. Deneysel bulgular, serotonin düzeyindeki azalmanın, sisteme giren yeni bir bilginin kısa süreli bellekten (KSB) uzun süreli belleğe (USB)'ye aktarılarak özümsenmesi ve kalıcı bilgi haline getirilmesi sürecine etki ettiğini göstermiştir. Bu aktarım sırasında KSB performansının olumsuz etkilemediği belirtilmiştir. Serotonin düzeyindeki azalmanın, resimlerin, şekillerin ve görsel ya da işitsel olarak sunulmuş olan kelimelerin gecikmeli

tanınması ve hatırlanması üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu gösterilmiştir (McAllister-Williams vd., 2002; Schmitt vd., 2006).

Bellek oluşumunda kelimelerin taşıdığı duygu yükü (olumlu, olumsuz ya da yansız gibi) önemli bir durumdur. Araştırmalar serotonin düzeyindeki azalmanın olumsuz kelimelerin hatırlanmasıyla ilgili bir bellek yanlılığına yol açtığını belirtmektedir. Serotonin düzeyinin azaltılması ile olumsuz duygu durumu arasında korelasyonel bir ilişki olduğu açıklanmıştır. Serotonin azaltımı bellek performanslarında belirgin bir azalmaya sebep olmaktadır. Serotoninin bilişsel süreçlerin işleyişinde oldukça önemli bir role sahiptir. Bu doğrultuda, serotoninin farklı bilişsel süreçlerle farklı derecede ilişkisi olduğu açıklanmıştır. Bu sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, serotoninin duygusal bilgi işlemenin çeşitli türleriyle farklı düzeyde ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu işleyişte de serotoninin diğer nörotrasmitterlerle (özellikle dopamin ve GABA) ilişkisi oldukça önemlidir (Irak, 2012; Schmitt vd., 2006).

4.5. Glutamik Asit

Glutamik asit (Glu) gibi dikarboksilik aminoasitler uyarıcı etkilere sahipken, y-aminobütirik asit (GABA) gibi nötr aminoasitler inhibitör etkilere sahiptir. Glu ve GABA, yetişkin merkezi sinir sisteminde ana uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterleri olarak kabul edilmektedir. Aslında, beynin çoğu bölgesindeki uyarıcı glutamaterjik sinapslar, GABAerjik nitelikteki engelleyici sinapslarla birleştiği yerde bulunur (Deutch & Roth, 2014; Kandel vd., 2000; Olsen & DeLorey, 1999). Glu, memelilerde merkezi sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteridir ve esas olarak ligandla aktive olan iyon kanallarının aktivasyonu yoluyla etkidir (Deutch & Roth, 2014). Çoğu glutamaterjik yol, serebral korteks ve hipokampusa gidip gelen liflerdir. Bu yollar kortiko-striatal, kortiko-hipokampal, kortiko-kortikal ve entorinal-hipokampal yolları ve hipotalamik, talamik ve beyin sapı çekirdeklerine giden hipokampal ve kortikal yolları içermektedir. Serebellar korteksin granül hücreleri de glutamaterjiktir (Kandel vd., 2000).

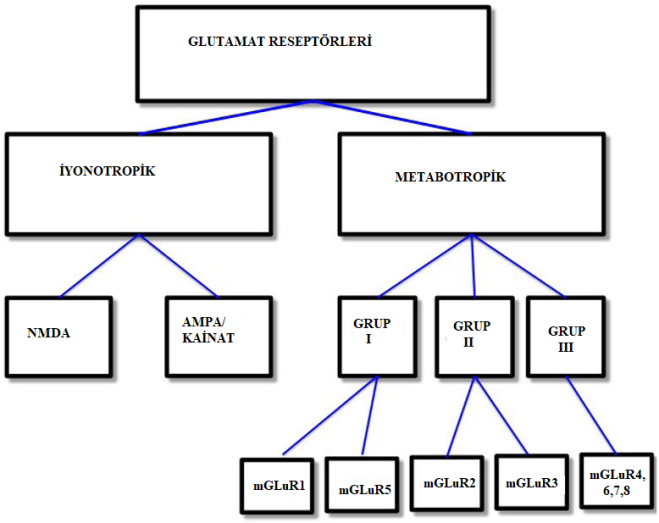
Glutamaterjik Nörotransmisyon

Glutamaterjik sinapslar, presinaptik sinir terminalleri ve postsinaptik dendritik dikenler (akso-dendritik sinapslar) veya bitişik sinir uçları (akso-aksonal sinapslar) arasında uyarıcı istasyonlar olarak hizmet etmektedir. Akso-dendritik glutamaterjik sinapslar, postsinaptik zarın kalınlaşmış

görünümünden dolayı elektron mikroskobu ile kolayca tanınabilir. Bu postsinaptik "yoğunluklar" (PSD'ler) membran reseptörleri, yapı iskelesi proteinleri ve ikinci haberci efektör kümeleridir. Glutamat reseptörleri iyonotropik ve metabotropik reseptörler olarak iki geniş kategoriye ayrılırlar. İyonotropik glutamat reseptörleri, katyonları (Ca2+, Na+) akıtan iyon kanallarıdır. Konformasyonel değişiklikler, agonist bağlanmasına yanıt olarak kanalı "açar". Metabotropik reseptörler ise, aynı kökenli G proteinleri ile etkileşimler yoluyla ikinci haberci sistemlerini aktive eder veya inhibe eder (Niciu vd., 2012).

İyonotropik Glutamat Reseptörleri

N-metil-D-aspartat (NMDA), a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve kainat (KA) olmak üzere üç iyonotropik glutamat reseptörü sınıfı tanımlanmıştır. İyonotropik glutamat reseptörleri, bireysel/heteromerik alt birimlerin tetramerik komplekslerini oluşturur. İyonotropik glutamat reseptörlerinin en ilgi çekici özelliklerinden biri, memeli beynindeki alt birim kompozisyonu ve ekspresyon profiline dayalı kanal özelliklerinin çeşitliliğidir (Lau & Tymianski, 2010). Glutamat nörotransmitter olarak görev yapmaktadır. Omurgalı sinir sistemi içerisinde geniş farkla en fazla bulunan nörotransmitterdir. Omurgalı beyninde tüm uyarıcı fonksiyonlarda kullanılmaktadır. Bazı beyin bölgelerinde (beyincik granül hücreleri gibi) birincil nörotransmitterdir. Glutamat reseptörleri, AMPA, NMDA ve metabolik glutamat reseptörleri olarak üç ana sınıfa ayrılmaktadır. Bir dördüncü sınıf olarak bilinen kainat reseptörleri, AMPA reseptörlerine pek çok bakımdan benzer fakat daha az bulunmaktadır. AMPA reseptörleri, hızlı uyarım için uzmanlaşmış iyonotropik reseptörlerdir. Pek çok sinapsta uyarıldıktan milisaniyeden kısa süre sonra uyarıcı elektriksel yanıt üretmektedir. NMDA reseptörleri de iyonotropiktir, ama onlar AMPA reseptörlerinden farklı olarak aktivasyon sonrası kalsiyuma geçirgen hale gelmektedirler. Bu özellikleri öğrenme ve bellekte önemlidir. Metabotropik reseptörler ikinci haberci sistemleri ile çalışırlar ve hedefleri üzerinde yavaş ve sürekli etki oluşturmaktadırlar. Glutamat beyinde öğrenme, hafıza gibi sinaptik plastisitede görev almaktadırlar. Uzun süreli güçlenme olarak bilinen plastisite formu hipokampus, neokorteks ve diğer beyin bölümlerinin glutamaterjik sinapslarında oluşmaktadır. Ayrıca glutamat, beyin gelişimi sırasında büyüme konileri ve sinaptogenez'de de önemli rol oynamaktadır (Crupi vd., 2019).



Şekil 5: Glutamat Reseptörleri (Lau & Tymianski, 2010).

Glutamaterjik Nörotransmisyon ve Bellek

Glumat (Glu), merkezi sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmiterdir. Bu nedenle, bilişsel süreçle ilişkili olmaktan veya psikonöral organizasyonuna farklı bir şekilde katılmaktan ziyade, nöronlar arasında bilgi aktarımına aracılık ederek tüm uyarıcı sinapslarda yer almaktadır. Bu, nörotransmitterin etkileri öğrenmeyi veya belleği organize etmede önemlidir. Örneğin, NMDA reseptörünün aktivasyonunun nöronal plastisiteyi desteklediğini, öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçlere katıldığını düşünmek önemlidir (Cotman vd., 1987). Glu reseptörleri, presinaptik ve postsinaptik nöronların yanı sıra glial hücrelerde de bulunur. Bunlar hem iyonotropik reseptörleri (NMDA, AMPA/KA) hem de metabotropik reseptörleri (mGluR'ler) içermektedir. Glu reseptörü stimülasyonu, yalnızca hızlı iyonotropik etkilerle değil, aynı zamanda uzun süreli güçlendirme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) gibi sinaptik plastisiteyle de sonuçlanır. Sinapslardaki hızlı sinaptik aktarıma esas olarak AMPA ve NMDA olmak üzere iki iyonotropik Glu reseptörü aracılık etmektedir. Sinaptik plastisite, iyonotropik NMDA glutamat reseptörlerinin uyarılmasından sonra hücre içi sinyal yollarını aktive etmektedir. Bu reseptörlerin kanalı yoluyla kalsiyum girişi, ardından Ca+2'un kalmodulin'e bağlanması, ardından sinaps modifikasyonları, yeni sinapsların oluşumu için çeşitli proteinlerin sentezini kodlayan genlerin ekspresyonuna yol açmaktadır. Bu şekilde sinyal yolunun aktivasyonu öğrenme ve belleğin sinirsel temelidir (Wang vd., 2016). Öğrenme

ve bellek ile ilgili plastik değişiklikler, presinaptik stimülasyonun belirli özelliklerini içermektedir. LTP ve LTD, bellek oluşumunun sinaptik güçte kalıcı değişiklikler oluşturmak için uyarılan iki yol olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, yeni çalışmalar sonucunda kısa vadeli güçlenme, erken LTP, geç LTP ve homeostatik ölçekleme (HS) içeren daha spesifik, alternatif sinaptik plastisite biçimleri olduğunu belirtmişlerdir (Kim vd., 2020).

Sinaptik dikenlerin uyarımı, bilişsel süreçlerin düzenlenmesiyle ilgili bölgelerde, öğrenilen bilgileri pekiştirme eğiliminde olan plastik değişiklikleri teşvik etmektedir. Bu dikenler bilgi depolama yani bellek ile ilgilidir. Bu olayın meydana gelmesi için, iyonotropik reseptörlerin sinaptik uyarılmasından sonra, metabotropik glutamaterjik reseptörlerin aktivasyonu çok önemlidir. Grup I metabotropik reseptörler, LTP bakımında ve dolayısıyla uzun süreli hafızada güçlü bir şekilde yer almaktadır. Bununla birlikte, hem tip II hem de tip III metabotropik reseptörlerin, görünüşe göre tip I reseptörlerin katılımından farklı bir şekilde LTD'de yer aldığına dair bulgular vardır (Mukherjee & Manahan-Vaughan, 2013). Glutamaterjik iletim, aralarında hem iyonotropik hem de metabotropik Glu reseptörlerinin aktivasyonunun öne çıktığı çeşitli nörokimyasal olaylar arasında meydana gelen uyumlu bir aktivitedir. Bu, en azından sinaptik düzeyde, öğrenme ve belleğin organizasyonunu destekleyen plastik değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Bilginin hipokampusun trisinaptik devresi yoluyla iletilmesine de glutamaterjik sinapslar aracılık etmektedir. Glutamatın (birincil uyarıcı nörotransmitter) NMDA reseptörlerine bağlanması yoluyla, anıların kodlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Metabotropik glutamat reseptörleri ise, anıların konsolidasyonunu modüle etmektedir (Riedel vd., 2000).

4.6. GABA (Gama Aminobütirik Asit)

GABA, nöronal uyarılabilirlik üzerinde kapsamlı kontrol uygulayan neredeyse tüm beyin bölgelerinde bulunan nötr bir aminoasittir. Bu koşullar, GABA'yı memeli merkezi sinir sisteminde ana inhibitör nörotransmiter olarak tanımlamaktadır (Heaneya & Kinney, 2016). İyonotropik GABA-A reseptörü, klorür kanalları yoluyla postsinaptik nöronların hızlı hiperpolarizasyonunu sağlar. Geniş anlamda, GABA-A reseptörünün olgun bir beyindeki etkileri açıktır: reseptörün aktivasyonu hiperpolarizasyona ve eşiğe ulaşma olasılığının azalmasına yol açarken, reseptörün devre dışı bırakılması bir nöronun eşiğe ulaşma ve bir aksiyon potansiyeli başlatma olasılığını artırmaktadır (Brucato vd., 1995).

Presinaptik olarak, GABA-B reseptör aktivasyonu, veziküler nörotransmiter salınımını azaltarak voltajlı kalsiyum iletkenliğini inhibe etmektedir. Presinaptik GABA-B reseptör aktivasyonu, adenil siklazı inhibe ederek vezikül alımını azaltabilir ve böylece siklik adenozin monofosfat (cAMP) aktivasyonunu azaltabilir (Sakaba & Neher, 2003). Azalmış nörotransmitter salınımı ayrıca kalsiyumdan bağımsız olarak da meydana gelebilir. Hangi nörotransmiterin serbest bırakılmasının engellendiğine bağlı olarak, bu etki sonraki postsinaptik nöron için uyarıcı veya engelleyici olabilir. Örneğin, bir otoreseptör inhibe ederse GABA'nın postsinaptik nörona salınması, bu postsinaptik nöronun depolarize olma olasılığı daha yüksek olacaktır. Postsinaptik hücre GABA'nın inhibe edici etkilerinden salındığı için bu etki disinhibisyon olarak adlandırılır. Tersine, eğer bir heteroreseptör glutamat salınımını inhibe ederse, postsinaptik hücrenin azalmış uyarıcı girdi nedeniyle daha az depolarizasyon yaşaması muhtemeldir (Bruel-Jungerman, 2005).

Postsinaptik bir nöronu hiperpolarize etmek için GABA-B reseptörleri, adenil siklazı ve cAMP kaskadı inhibe edebilir. Aktive GABA-B reseptörleri cAMP aktivitesini azaltsa da, reseptörler transkripsiyonu başlatmak için doğrudan CREB2 ile etkileşime girer. GABA-B reseptörleri ayrıca kalsiyum iletkenliğini engelleyebilir veya potasyum kanallarını aktive edebilir. Bu süreçlerin genel sonucu, postsinaptik hücrenin yavaş, uzun süreli hiperpolarizasyonunu üretir. GABA seviyeleri özellikle bazal ganglionlar, serebellum, hipokampus, serebral korteks, olfaktör bulbus, retina ve omurilikte yüksektir. GABAerjik sinir iletimindeki değişiklikler de öğrenme ve bellek ile ilişkilidir. Kanıtlar, GABA'nın dorsolateral prefrontal korteksteki inhibe edici aktivitesinin işleyen bellek ile ilgili olduğunu göstermektedir. Serebral korteksteki ve diğer beyin bölgelerindeki tüm GABAerjik internöronların temel özelliği, sinaptik temas kurdukları nöronların uyarıcı ateşlemesini engellemeleridir (Kasten & Boehm, 2015). Çalışmalar, CA1'deki GABA-B reseptör antagonizminin sinaptik plastisiteyi ve LTP'yi arttırdığını açıkça göstermektedir. Aktive edildiğinde, presinaptik GABA-B reseptörü, adenil siklaz (AC) ve siklik AMP (cAMP) yolunu inhibe eder. AC sinyal yolunun eylemlerinden biri, nörotransmitter (NT) ile dolu vezikülleri hücre zarına almaktır. Voltaj kapılı kalsiyum kanalı (VGCC) aktivitesi de presinaptik GABA-B reseptörleri tarafından inhibe edilir. VGCC'lerin inhibisyonu ayrıca daha az nörotransmitter salınımına yol açar (Pitsikas vd., 2003. Aktive edilmiş postsinaptik GABA-B reseptörleri, siklik AMP (cAMP) kaskadını inhibe eden adenil siklazı (AC) inhibe eder. AC ve cAMP'nin hedeflerinden biri, çekirdekte transkripsiyonu başlatan CREB'dir.

GABA-B reseptörünün beta-gama alt birimi, transkripsiyonu başlatmak için doğrudan CREB ile etkileşime girebilir. GABA, öğrenme ve bellek ile ilgili salınımların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Scanziani, 2000).

4.7. Histamin

Histaminerjik nöronlar uyku-uyanıklık döngüsü, su alımı, motor aktivite ve nosisepsiyon ile yakından ilişkilidir. Histaminerjik sistemin duygusal bellek kodlamasını, konsolidasyonu ve geri almayı etkilediği gösterilmiştir. Kanıtlar ayrıca histamin reseptörleri aracılığıyla NMDA kaynaklı hipokampal LTP'yi etkilemede histamin ilişkisine işaret etmektedir. Ayrıca histamin, poliamin modülatör bölgesine bağlanarak NMDA reseptörünü doğrudan aktive edebilir. Kanıtlar ayrıca, NMDA ile indüklenen LTP'nin geç fazında ve ilgili bilişsel alanda histamin 2 reseptörlerinin rolünü de ortaya koymaktadır (Luo & Stan Leung, 2010).

4.8. Nitrik Oksit

Nitrik oksit veya cGMP yolu, sinaptik plastisite ve nörotransmiter salınımında rol oynamaktadır. Hücre içi bir haberci olarak nitrik oksit, glutamin-NMDA aracılı sinaptik plastisiteyi arttırmaktadır. Aynı zamanda, cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteinin ve kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II ve mitojenle aktifleştirilmiş protein kinazlar gibi birbirine bağlı sinyalleşme kaskadlarının aktivasyonu yoluyla da gerçekleşmektedir. Ayrıca cGMP yolu, siklik nükleotid kapılı (CNG) kanal ve hiperpolarizasyonla aktive edilmiş siklik nükleotit kapılı (HCN) kanallarla da bağlantılıdır. Böylece bunları bilişsel gerileme ile ilişkili dejeneratif koşullarda potansiyel hedefler haline getirmektedir (Paul & Ekambaram, 2011).

5. NÖROPLASTİSİTEDE NÖTROFİK FAKTÖRLER

Nöroplastisite, iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa "sinaptik plastisite" olarak da adlandırılmaktadır. Çevresel değişikliklere uyum ancak "öğrenme" ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşmektedir. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen "uzun dönem potansiyalizasyonu" (long-term

potentiation/LTP) oluşması gerekmektedir. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir. Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler oluşturulmaktadır. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şöyle sıralanabilir: a. Dendritlerde dallanmanın azalması veya artması, b. Dendritlerde budama, c.Dendrit boylarında uzama, d.Yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması, e. Var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi (artması veya azalması), f. Yeni nöron oluşumu (Nörogenez), g. Nöron ölümü (Apopitoz), h. Temel beyin metabolitlerinde değişiklikler, i. Mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde değişiklikler, j. Mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması, k. Mevcut nöronların uyarıya karşı sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler, l. Nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler'dir (Schinder & Poo, 2000; Chen vd., 1999).

Nörotrofik faktörler [nörotrofinler, sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT- 3) ve NT-4/5], gelişim sırasında belirli nöron popülasyonlarının uzun süreli hayatta kalmasını ve farklılaşmasını ve yetişkinlikte nöronların yaşayabilirliğini düzenleyen endojen sinyal moleküllerdir. Yeni çalışmalar BDNF'nin hipokampustaki sinaptik iletim ve plastisitedeki rolüne dikkat çekmişlerdir. Bu çalışmalar sonucunda nörotrofinlerin, nöronal bağlantı ve sinaptik etkinliğin aktiviteye bağlı modifikasyonlarına aracılık eden yeni bir nöromodülatör sınıfı olduğu belirlenmiştir. BDNF tarafından yüksek frekanslı iletimin tercihli olarak güçlendirilmesi, gelişim sırasında sinaptik rekabet ve yetişkinde sinaptik plastisite gibi aktiviteye bağlı sinaptik modifikasyonda önemli fizyolojik etkilere sahip olabilir. Genel bir ilke olarak, sinaptik etkinlik öncesi ve sonrası nöronlar arasındaki elektriksel aktivitelerin senkronizasyonu ile sinaptik etkinlik güçlendirilebilir ve sinaptik bağlantılar stabilize edilebilir. Tersine, asenkronize faaliyetler sinaptik zayıflamaya ve eliminasyona neden olur (Miranda vd., 2019).

5.1. Öğrenme ve Bellek Fonksiyonlarında Nörotrofik Faktörlerin Rolü

Nörotrofik faktörler, merkezi sinir sisteminde nöronların gelişmelerine, kendilerini yenilemelerine yardımcı olmaktadırlar. Nörotrofik faktörlerin en çok bilinenleri, NGF (sinir büyüme faktörü) ve BDNF'dir. BDNF omurgalı canlıların sinir sisteminin gelişiminde yer alan nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Erişkin beyninde sinaptik plastisiteyi, aksonların migrasyonunu etkileyerek ve

nöronlardaki dendritik spinlerin sayısını, boyutlarını ayarlayarak düzenleyen bir faktördür. BDNF ayrıca nörogenez ve sinaptogenez olaylarının içinde de yer alarak hipokampuste gerçekleşen LTP'nin fizyolojik mekanizmasını kolaylaştırır. Dolayısıyla öğrenme ve bellek süreciyle ilişkilidir. Artmış BDNF düzeyinin hipokampal nörojenik kapasiteyi artırdığı ve bunun sonucu olarak da hipokampus bağımlı belleğin iyileştiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Nörotrofin ailesi etkilerini iki farklı reseptör üzerinden üzerinden göstermektedir, bunlardan biri nörotrofinler için yüksek affinite özelliği gösteren tirozin kinaz reseptör (TrkB)'üdür. BDNF molekülü TrkB reseptörünü bağlayarak otofosforillenmesini sağlar. Böylece sinir hücrelerinin sağ kalımı, gelişimi ve farklılaşması sağlanır. BDNF/TrkB uyarımlı intraselüler sinyal mekanizması hipokampal nörogenez için kritik öneme sahiptir. BDNF/TrkB aktivasyon sinyalizasyonu CREB(cAMP yanıt eleman bağlayıcı protein)'in fosforilasyonuna neden olur. Bu olay hipokampal nörogenezin transkripsiyonel regülasyonu için kritik bir süreçtir. Bu nedenle BDNF/TrkB/CREB'in uyarılması, nörogenez üzerinde yararlı etkiler ortaya çıkarmaktadır (Anita & Monteggia, 2012).

Nörotrofik Faktörler: nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan moleküllerdir. Büyüme için gereken desteği sağlayarak hücrenin hayatta kalması sağlanır. Ayrıca hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkiler de göstermektedirler. Nöron yaşamak, farklılaşmak ve nöroplastisite için kendi salgıladığı nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadır. Nörotrofin aracılı sinaptik güçlendirmenin hücre içi kalsiyum ve kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinazların (CaMK'ler) aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Nörotrofik faktörlerin etkilerini gösterebildiği bir yol da Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) döngüsüdür. MAPK döngüsünün aktivasyonu, protein fosforilasyonu tetiklemektedir. Bu etkide cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB) de önemli role sahiptir. CREB, cAMP'nin genetik transkripsiyondaki pozitif etkisini artıran bir proteindir. CREB, bazı proteinlerin genetik transkripsiyonunu hızlandırırlar. Gen transkripsiyonunun artması ile nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar. Hipokampusta CREB ve BDNF'nin etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmektedir. CREB'in işlevlerinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkı sağlayacağı bildirilmiştir (Bito, 1996; Finkbeiner, 1997).

5.2. Beyin Kaynaklı Nörotro ik Faktör

Anahtar bir nörotrofin olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), dendritik büyümeyi ve yeniden şekillenmeyi indükleyerek sinaptik plastisitede

rol oynamaktadırlar. Araştırmalar sonucunda BDNF'nin diğer nörotrofik faktörlere göre daha fazla öne çıktığı görülmektedir. BDNF sinirlerin büyümesinden sorumlu küçük bir proteindir. BDNF'nin, tekrar tekrar aktive edildiklerinde iki nöron arasındaki uzun süreli bağlantı artışı olan LTP'yi kolaylaştırdığı gösterilmiştir. BDNF'nin ayrıca, motor öğrenmeyi ve inme sonrası rehabilitasyonu kolaylaştırarak, egzersize bağlı nöroplastisitedeki rolü açıklanmıştır. Beynin gelişim döneminde olgunlaşmamış nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlamaktadır. Nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar. Dendritlerin büyümesini etkileyerek plastisiteyi düzenler. BDNF, özellikle hipokampus ve korteksteki nöronlar tarafından üretilmektedir. Sinaptik transmisyon ve hücresel uyarılabilirliği etkileyerek öğrenme ile ilgili bir mekanizma olan LTP gibi sinaptik değişiklikleri modüle etmektedir. Egzersiz ve öğrenme hipokampusta BDNF düzeylerini hızlıca artıran iki uyarandır. Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'sının dendritlere transportunu ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınmasını uyarmaktadır (Goodman, 1996).

6. BİLİŞSEL SÜREÇLERİN NÖROMODÜLASYONU

"Nöromodülasyon" Kavramı; nöral devrelerin ve davranışın esnekliğinin temelini oluşturmaktadır. Bireysel nöromodülatörler, birden fazla fizyolojik mekanizmayı hedefleyerek bir nöronda farklı eylemlere sahiptir. Nöromodülatörler, sinir sisteminde elektrofizyolojik aktiviteyi şekillendirmede önemli bir yere sahiptir. Basit reflekslerden uykuya, belleğe ve daha yüksek bilişsel görevlere kadar tüm sinir sistemi işlevleri nöral devrelerin faaliyetinden kaynaklanmaktadır. Nörotransmisyonun uyarıcı ve engelleyici biçimleri neredeyse evrensel olarak nöronlar arasındaki birincil iletişim aracı olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, nöronlar tarafından sentezlenen ve salınan birçok molekülün, nörotransmisyonun bu karakterizasyonuna uymayabilecek bazı etkileri vardır. Bu moleküller nöromodülatörler olarak bilinir (Deutch & Roth, 2014). Nöromodülatör moleküllerin bir kısmı direkt, bir kısmı da dolaylı olarak çeşitli mekanizmalar yoluyla sinaptik iletişimi değiştirmekte ya da yönlendirmektedir. Direkt mekanizmalar presinaptiktir. Kalsiyumun presinaptik terminale girişi ile nörotransmiterin vezikülerden salınımı ve sonrasında protein döngülerini etkileyen modifikasyonları içermektedir. Postsinaps ile ilgili doğrudan mekanizmalar, nörotransmitter aktivitesinden bağımsız olarak reseptörlerin özelliklerini değiştirme yeteneği ile karakterize edilmektedir. Sinaptik iletişimi değiştiren dolaylı mekanizmalar, aksiyon potansiyelindeki

değişikliklerden presinaptik olarak türetilen nöronların uyarılabilirliğindeki değişikliklerdir. Postsinaps düzeyinde ise postsinaptik potansiyeli yükselten voltaja bağlı akımlardaki artışları içermektedir (Nadim & Bucher, 2014). Bir başka spesifik nöromodülatör mekanizma, metamodülasyon'dur. Bu, diğer maddelerin aracılık ettiği nöromodülatör eylemlerin ikincil modifikasyonundan oluşmaktadır (Ribeiro & Sebastiao, 2010).

Nöromodülasyon, esas olarak iyon kanalları ve ikinci habercilerin kaskadları üzerindeki etkiler yoluyla gerçekleşir. Her iki durumda da, zarların biyoelektrik aktivitesi değişmektedir. Bu değişimle hem nörotransmitterin presinaptik terminalden salınmasında hem de postsinaptik zar üzerindeki uyarının kuvvetinde değişiklikler meydana gelmektedir. Nörotransmitter aktivitesinin nöromodülasyonu, sinaptik güçte ve nihayetinde hem kısa hem de uzun süreli plastisitede değişikliklere dönüşmektedir (Nadim & Bucher, 2014). Uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun vadeli depresyon (LTD) üzerindeki etkiler yoluyla belleğe dahil çeşitli psikonöral süreçlerin serebral organizasyonu ile ilişkili biyoelektrik mekanizmalar etkilenmektedir. Nöromodülasyon, duyusal, motor veya internöronlar olsun, tüm nöron tiplerinde meydana gelir. Tek bir nöron, ya içsel olarak (bir parçasını oluşturduğu sinir devresine entegre edilmiş bir nöron tarafından) ya da dışsal olarak (söz konusu nöronun dışındaki sinirsel veya diğer etkiler yoluyla) farklı maddeler tarafından modüle edilebilir (Vijayraghavan & Everling, 2021). Kimyasal nöromodülasyonun bu özellikleri, sinir hücrelerine stabilitelerini azaltmadan oldukça spesifik bir fonksiyonel plastisite oluşturur (Palacios-Filardo & Mellor, 2019; Fellice, vd., 2012).

6.1. Nöromodülatör Aktiviteli Nörotransmitterler

Klasik nörotransmitterler (asetilkolin – nikotinik reseptörler üzerinde – GABA, glutamat ve glisin) etkilerini spesifik reseptörler üzerindeki spesifik sinaptik temaslar yoluyla hızlı bir şekilde gösterirler. Bunlar kısa sürede, milisaniyeler düzeyinde iyonik kanalların açılmasını uyarır. Buna karşılık, asetilkolin, norepinefrin, dopamin ve serotonin gibi nöromodülatör aktiviteye sahip nörotransmiterler, nöromodülatör etkilerini ancak söz konusu nörotransmiter ilgili reseptörlere bağlandıktan sonra gösterirler. Bu etki, sinaptik düzeyde milisaniyeden birkaç saniyeye kadar değiştiği için daha uzun sürelidir. Uyarıldığı kanallar üzerindeki etkiler birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürebilir, ancak tetikledikleri psikonöral etkiler, nörogelişim ve bellek süreçlerinde olduğu gibi günlerden haftalara (veya daha fazla) kadar değişebilir. Modülatörlerin reseptör bölgelerindeki aktivitesi, kendilerine bağlı

G proteinlerini aktive ederek siklik adenozin monofosfat (cAMP), inositol trifosfat (IP3), diasilgliserol (DAG) veya araşidonik asit metabolitleri gibi ikinci haberci sistemlerin aktivasyonunu tetikler. Bu, nörotransmitterlerin aktivitesi, modülasyonuna katılan diğer moleküllerle birlikte bilişsel süreçlerde gerekli olan proteinlerin sentezi için gen ifadesine dönüşür (Nadim & Bucher, 2014).

6.2. Bağışıklık Sistemi

Bağışıklık sistemi öncelikle dokunun hayatta kalmasında ve enfeksiyöz ajanlara ve farklı hasar biçimlerine karşı korunmada rol oynamaktadır. Ayrıca, sitokinler olarak bilinen, immünolojik kökenli belirli moleküllerin aktivitesi yoluyla bilişsel niteliktekiler de dahil olmak üzere çeşitli beyin fonksiyonlarını modüle ederler. Dışsal modülatörler olarak etkileri, nöronlar ve glial hücreler arasındaki veya çevreden beyne giden karşılıklı sinyal yollarını içermektedir. İkincisi, merkezi sinir sistemi ile lenfoid organlar arasındaki fizyolojik ilişkiler, yani otonom sinir sisteminin aracılık etmesi yoluyla elde edilir. Bağışıklık mekanizmaları, öğrenme ve bellek ile ilişkili nörogenez ve nöroplastisite süreçlerini olumlu şekilde düzenleyen hem psikolojik hem de çevresel uyaranlar tarafından aktive edilir (Yirmiya & Goshen, 2011).

6.3. Steroid Hormonları

Hormonlar, spesifik hücre reseptörleri ile etkileşime girerek hedef hücreler üzerinde hareket eden sinyal molekülleridir. Steroid yapısındaki hormonlar arasında östrojenler, bilişsel süreçlerin serebral organizasyonunda yer alan nöral fonksiyonların modüle edilmesinde baskın bir rol oynar. Özellikle gonadal hormonların özellikle östradiolün ergenlikten sonra bilişsel işlevlerin bütünleştirilmesinde yer alan beyin yapıları ile etkileşimi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca Spesifik tipteki nöronların ve glial hücrelerin farklılaşmasını ve hayatta kalmasını ve nöronal devrelerin bileşenleri arasındaki sinaptik bağlantının kurulmasını ve özelliklerini düzenlerler. Gonadal hormonlar, çeşitli beyin fonksiyonlarını modüle etmektedirler (de Vries & Södersten, 2009).

6.4. Sinapsların Nöromodülasyonu

Nöromodülatörler, doğrudan veya dolaylı olarak sinaptik iletişimi değiştirebilmektedir. Sinaptik etkileşimler üzerindeki doğrudan etkiler; presinaptik ve postsinaptik olarak iki mekanizmaya ayrılabilir. Presinaptik nöromodülatörler sıklıkla presinaptik Ca+2 akışını, aktif bölgedeki proteinleri

modifiye ederek veziküllerden transmitter salınımını değiştirmektedir. Postsinaptik nöromodülatörler ise reseptörlerin özelliklerini değiştirme yeteneği ile karakterize edilmektedir. Nörotransmitter salınımının modülasyonu, aynı zamanda, retrograd haberciler veya otoreseptörler yoluyla salınım seviyesini değiştiren yerel geri bildirim yoluyla da meydana gelebilir. Örneğin, nitrik oksit (NO), metamodülasyon olarak adlandırılan daha geniş bir nöromodülatör etki kategorisinin bir örneği olan glutamat veya serotoninin (5-HT) modülatör etkilerini değiştirebilir (Palacios-Filardo & Mellor, 2019).

6.5. Sinaptik Gücün Nöromodülasyonu

Sinaps modülasyonunun en basit şekli sinaptik gücün modifikasyonudur. Birden fazla modülatör, muhtemelen davranışsal ihtiyaca bağlı olarak, gücünü değiştirmek için aynı sinaps üzerinde etki gösterebilirler. Örneğin serotonin stomatogastrik gangliondaki sinapsları susturabilirken, dopamin normalde sessiz olan sinapsları uyarabilir. Çoklu nöromodülatörlerin sinapslar üzerindeki birleşik etkisi, basit bir eklemeden daha fazlası olabilir ve aynı nöromodülatör, ağ durumuna bağlı olarak sinaptik güç üzerinde zıt etkilere sahip olabilir. Yeni çalışmalar, elektriksel sinapslarının da nöromodülasyona tabi olduğunu göstermiştir (Petrovic vd., 2010).

6.6. Sinaptik Dinamiklerin Nöromodülasyonu

Birçok sistemde, nöromodülatörler sinaptik dinamikler (kısa süreli sinaptik plastisite) üzerinde de etki eder. Modülatörlerin etkisi bazı durumlarda sinaptik dinamikleri depresyondan kolaylaştırmaya değiştirebilir. Presinaptik nöron tekrar tekrar aktifleşirse, kısa süreli bellek, presinaptik aktivite frekansının bir fonksiyonu olarak sinaptik gücü değiştirerek bir kazanç mekanizması olarak hareket edebilir (Lu & Chow, 1999; Marcus & Carew, 1998).

KAYNAKÇA

Adams, S.V., Winterer, J., Muller, W. (2004). Muscarinic signaling is required for spike-pairing induction of long-term potentiation at rat Schaffer collateral-CA1 synapses. *Hippocampus 14,* 413–416.

Anita, E.A. and Monteggia, L.M. (2012). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacol Rev. 64*, 238–258.

Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968). *Human memory: a proposed system and its control processes.* In K.W. Spence & J.T. Spence (Eds.), The

psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. (Vol. 2). New York: Academic Press. 89–195.

Bartsch, J.C., Fidzinski, P., Huck, J.H., Hörtnagl, H., Kovács, R., Liotta, A., Priller, J., Wozny, C., Behr, J. Enhanced.(2015). Dopamine-dependent hippocampal plasticity after single MK-801 application. *Neuropsychopharmacology, 40* (4), 987-995

Berger-Sweeney, J., Stearns, N.A., Murg, S.L., Floerke-Nashner, L.R., Lappi, D.A., Baxter, M.G.2001). Selective immunolesions of cholinergic neurons in mice: effects on neuroanatomy, neurochemistry, and behavior. J. *Neurosci. 21*(20), 8164-8173. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-20-08164. 2001

Bird, C.M. and Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat. Rev. Neurosci. 9*, 182–194.

Bito, H. et al. (1996) CREB phosphorylation and dephosphorylation: a Ca21- and stimulus duration-dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell, 87*, 1203–1214

Blokland, A., Honig, W., Raaijmakers, W.G. (1992). Effects of intra-hippocampal scopolamine injections in a repeated spatial acquisition task in the rat. *Psychopharmacology. 109,* 373–376.

Blokland, A. (1996). Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Research Reviews, 21*, 285-300

Bocchio, M., Fisher, S.P., Unal, G., Ellender, T.J., Vyazovskiy, V.V., Capogna, M.(2016). Sleep and Serotonin Modulate Paracapsular Nitric Oxide Synthase Expressing Neurons of the Amygdala. *eNeuro, 3*(5), DOI: https://doi.org/10.1523/ENEURO.0177-16.2016

Brennenstuh, H., Jung-Klawitter, S., Assmann, B. and Opladen, T.(2019). Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment. *Neuropediatrics, 50*, 2–14.

Brodal, P. (2016). *The Central Nervous System* (5 edn). Oxford University Press doi.org/10.1093/med/9780190228958.001.0001

Brucato, F.H., Mott, D.D., Lewis, D.V., Swartzwelder, H.S., (1995). GABAB receptors modulate synaptically-evoked responses in the rat dentate gyrus, in vivo. *Brain Res. 677*, 326–332

Bruel-Jungerman, E., Laroche, S., Rampon, C., (2005). New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur. J. Neurosci. 21*, 513–521, http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03875.x.

Buzsaki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience. 31*, 551–570.

Cahill, L., & Alkire, M. T. (2003). Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal at encoding. *Neurobiology of Learning & Memory, 79* (2), 194–198.

Caine, E.D., Weingartner, H., Ludlow, C.L., Cudahy, E.A., Wehry. S. (1981). Qualitative analysis of scopolamineinduced amnesia. *Psychopharmacology, 74*, 74–80.

Chen, G. et al. (1999). Relative contribution of endogenous neurotrophins in hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci. 19*, 7983–7990

Christianson, S.A. (1992). Emotional stress and eyewitness memory: A critical review. *Psychological Bulletin, 112*(2), 284–309.

Chrobak, J.J., Lorincz, A., Buzsaki, G.(2000). Physiological patterns in the hippocampo-entorhinal cortex system. *Hippocampus, 10*, 457–465.

Cotman, C.W., Monaghan, D.T., Ottersen, O.P., Storm-Mathisen J.(1987). Anatomical Organization of Excitatory Amino Acid Receptors and Their Pathways. *Trends Neurosci. 10,* 273-80.

Crupi, R., Impellizzeri, D. and Cuzzocrea, S. (2019). Role of Metabotropic Glutamate Receptors in *Neurological Disorders. Front. Mol. Neurosci. 12*, 20. doi: 10.3389/fnmol.2019.00020

David M., Lovinger, D.M. (2010). Neurotransmitter Roles in Synaptic Modulation, Plasticity and Learning in the Dorsal Striatum. *Neuropharmacology. 58*(7). 951–961. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.01.008.

De Vries, G.J. and Södersten, P. (2009). Sex differences in the brain: the relation between structure and function. Horm. *Behav. 55*, 589–596

Deutch, A. Y and Roth, R.H. (2014). Pharmacology and Biochemistry of Synaptic Transmission Classical Transmitters. In: Byrne JH, Heidelberger R, Waxham MN (eds) From Molecules to Networks. Elsevier Inc., pp 207–237

Easton, A., Douchamps,V., Eacott, M. and Lever, C. (2012). A specific role for septohippocampal acetylcholine in memory? *Neuropsychologia. 50* (13), 3156–3168. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.022

Felice, D., O'Leary OF, Pizzo, R.C., Cryan, J.F. (2012). Blockade of the GABA(B) receptor increases neurogenesis in the ventral but not dorsal adult hippocampus: relevance to antidepressant action. *Neuropharmacology. 63*(8), 1380-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.066.

Finkbeiner, S. et al. (1997). CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron. 19*, 1031–1047

Gioanni, Y., Rougeot, C., Clarke, P.B., Lepouse, C., Thierry, A.M., Vidal, C.(1999). Nicotinic receptors in the rat prefrontal cortex: increase in glutamate release and facilitation of mediodorsal thalamo-cortical transmission. *Eur. J. Neurosci. 11*,18–30.

Goodman, L.J. et al. (1996). Regulated release and polarized localization of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons. *Mol. Cell. Neurosci. 7*, 222–238

Haam, J. and Yake, J.L. (2017). Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *J. Neurochem. 142* (2), 111–121

Hall, J. E. & Guyton, A. C. (2011). *Textbook of Medical Physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

Hanada, T.(2020). Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules. 10*, 464.

Hansen, N. (2017). The Longevity of Hippocampus-Dependent Memory Is Orchestrated by the Locus Coeruleus-Noradrenergic System. *Neural Plast. 2727602*. doi: 10.1155/2017/2727602.

Hasselmo, M.E. (2012). *How we remember: brain mechanisms of episodic memory.* The M.I.T. Press; Cambridge, MA.

Heaneya, C.F. and Kinney, J.W. (2016). Role of GABAB receptors in learning and memory and neurological disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 63*, 1-28

Holz, R.W and Fisher, S.K. (1999). Basic Neurochemistry, 6th edition. Synaptic Transmission. Philadelphia: Lippincott-Raven https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363

Irak, M.(2012). *Serotoninin Bilişsel İşlevlerdeki Rolü.* Türk Psikoloji Yazıları, 15 (29), 13-22

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., and Jessell, T.M. (2000). *Principles of Neural Science* (New York: McGraw-Hill), 251–277.

Kasten, C.R., Boehm, S.L., (2015). Identifying the role of pre-and postsynaptic GABAB receptors in behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev. 57*, 70–87, http://dx.doi.org/10. 1016/j.neubiorev.2015.08.007

Kim, J.H., Marton, J., Ametamey, S.M., Cumming, P. A. (2020). Review of Molecular Imaging of Glutamate Receptors. *Molecules. 25,* 47-9.

Lau, A, Tymianski, M (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. Pflgers Archiv. *European Journal of Physiology, 460*(2), 525-542.

Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S.L. (2000). *Neurotransmitters, Synapses, and Impulse Transmission*. Molecular Cell Biology (4th ed.). New York: W. H. Freeman.

Lu, B. and Chow, A.(1999). Neurotrophins and Hippocampal Synaptic Transmission and Plasticity. *Journal of Neuroscience Research. 58,* 76–87

Luo, T. and L. Stan Leung, L.S.(2010). Endogenous Histamine Facilitates Long-Term Potentiation in the Hippocampus during Walking. *J. Neurosci. 30*(23), 7845–7852. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1127-10.2010

Malenka, R.C., Nestler, E.J., Hyman, S.E. (2009). *Widely Projecting Systems: Monoamines, Acetylcholine, and Orexin.*. In Sydor A, Brown RY (eds.). Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience (2nd ed.). New York: McGraw-Hill Medical. 154–157.

Marcus, E.A. and Carew, T.J. (1998). Developmental emergence of different forms of neuromodulation in Aplysia sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 95*(8), 4726–4731. doi: 10.1073/pnas.95.8.4726

Matsumoto, M. and Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature, 459*, 837–841

Maurer, S.V and Williams, C.L.(2017). The Cholinergic System Modulates Memory and Hippocampal Plasticity via Its Interactions with Non-Neuronal Cells. *Front Immunol. 8*(8), 1489. doi: 10.3389/fimmu.2017.01489.

McAllister-Williams, R. H., Massey, A. E. ve Rugg, M. D. (2002). Effects of tryptophan depletion on brain potential correlates of episodic memory retrieval. *Psychopharmacology, 160*, 434-442.

Miranda, M., Morici, J.F., Zanoni, M.B. and Bekinschtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. Front. Cell. *Neurosci. 13*, 363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363

Moini, J., Koenitzer, J., LoGalbo. (2021). *Brain neurotransmitters*. In Global Emergency of Mental Disorders; Moini, J., Koenitzer, J., LoGalbo, A., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 31–40.

Mu¨ller, N. and Schwarz, M. j. (2007). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular Psychiatry, 12*, 988–1000

Mukherjeea, S. and Manahan-Vaughan, D. (2013). Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning. *Neuropharmacology, 66*, 65-81

Nadim F, Bucher D. (2014). Neuromodulation of neurons and synapses. *Curr. Opin. Neurobiol. 29*, 48-56. doi: 10.1016/j.conb.2014.05.003.

Niciu, M.J., Kelmendi, B., Sanacora, G. (2012). Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol Biochem Behav. 100*(4), 656-64. doi: 10.1016/j.pbb.2011.08.008. Epub 2011 Aug 26.

Nilsson, O.G., Leanza, G., Rosenblad, C., Lappi, D.A., Wiley, R.G., Bjorklund, A. (1992). Spatial learning impairments in rats with selective immunolesion of the forebrain cholinergic system. *Neuroreport. 3,* 1005–1008.

O'Carroll, C.M. et al. (2006). Dopaminergic modulation of the persistence of one-trial hippocampus-dependent memory. *Learn. Mem. 13*, 760–769

Olsen RW, DeLorey TM. (1999). *GABA synthesis, uptake and release. In Basic neurochemistry, 6th ed. Molecular, Cellular and Medical Aspects*. Editors: George J Siegel, MD, Editor-in-Chief, Bernard W Agranoff, MD, R Wayne Albers, PhD, Stephen K Fisher, PhD, and Michael D Uhler, PhD. Philadelphia: Lippincott-Raven

Opello, K.D., Stackman, R.W., Ackerman, S., Walsh, T.J. (1993). AF64A (ethylcholine mustard aziridinium) impairs acquisition and performance of a spatial, but not a cued water maze task: relation to cholinergic hypofunction. *Physiology & behavior. 54*, 1227–1233.

Palacios-Filardo, J. and Mellor, J.R. (2019). Neuromodulation of hippocampal long-term synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology. 54*, 37-43

Paul, V. and Ekambaram, P. (2011). Involvement of nitric oxide in learning & memory processes. Indian *J. Med. Res. 133*(5), 471–478.

Panawala, L. (2017). *Difference Between Hormines and Neurotransmitters.* https://www.researchgate.net/publication/318305870

Petrovic, M.M., Chamberlain, S.E.L., Marrion, N.V. and Mellor, J.R.(2010). Facilitation of Long-Term Potentiation by Muscarinic M1 Receptors Is Mediated by Inhibition of SK Channels. *Neuron, 68,* 5, 948-963

Picciotto, M.R., Brunzell, D.H., Caldarone, B.J., (2002). Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport, 13,* 1097–1106.

Pitsikas, N., Rigamonti, A.E., Cella, S.G., Muller, E.E., (2003). The GABAB receptor and recognition memory: possible modulation of its behavioral effects by the nitrergic system. *Neuroscience, 118*, 1121–1127, http://dx.doi.org/10.1016/ S0306-4522(03) 00067-8.

Proskura, A., Vechkapova, S. and Ratushnyak, A. (2020). Dopamine and hippocampal synaptic plasticity. *Procedia Computer Science. 169*, 668–672

Ranjbar-Slamloo, Y. and Fazlali, Z. (2020). Dopamine and Noradrenaline in the Brain; Overlapping or Dissociate Functions? *Front. Mol. Neurosci. 12*, 334. doi: 10.3389/fnmol.2019.00334

Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., and Jackson, R. B. (2011). *Stages in gene expression that can be regulated in eukaryotic cells*. In Campbell Biology (10th ed., p. 365). San Francisco, CA: Pearson.

Ren, J., Qin, C., Hu, F., Tan, J., Qiu, L., Zhao, S.L., Feng, G.P., Luo, M. M. (2011). Habenula "Cholinergic" Neurons Corelease Glutamate and Acetylcholine and Activate Postsynaptic Neurons via Distinct Transmission Modes. *Neuron. 69*, 445–452.

Ribeiro, Joaquim & Sebastião, Ana. (2010). Caffeine and Adenosine. *Journal of Alzheimer's Disease 20* (2010) S3–S15.

Riedel, G., Casabona, G., Platt, B., Macphail, E.M., Nicoletti, F., (2000). Fear conditioning-induced time- and subregion-specific increase in expression of mGlu5 receptor protein in rat hippocampus. *Neuropharmacol. 39,* 1943-1951.

Rossato, J.I. et al. (2009). Dopamine controls persistence of long-term memory storage. *Science 325*, 1017–1020

Sakaba, T. and Neher, E. (2003). Involvement of actin polymerization in vesicle recruitment at the calyx of Held synapse. *J. Neurosci. 23*(3), 837-46. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-03-00837.2003.

Sâmia, R.L.J., Ferreira, F.G. & Guimarães, F.S. (2007). Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrergic neurotransmitter systems. *Stress, 10*(3), 227-249

Sara, S. J. (2009). The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat. Rev. Neurosci. 10,* 211–223. doi: 10.1038/nrn2573

Saunders, A., Granger, A.J., Sabatini, B.L.(2015). Corelease of acetylcholine and GABA from cholinergic forebrain neurons. *eLife 4*, e06412.

Scanziani, M., (2000). GABA spillover activates postsynaptic GABA(B) receptors to control rhythmic hippocampal activity. *Neuron, 25*, 673–681, http://dx.doi.org/ 10.1016/S0896-6273(00) 81069-7.

Schacter, D. L. ve Tulving, E. (1982). *Amnesia and memory research*. L. S. Cermark, (Ed), Human memory and amnesia içinde (1-32). Hillsdale, NJ: Erlbaum

Schinder, A. F. and Poo, M. (2000). The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci. 23,* 639–645.

Schmitt, J. A., Wingen, M., Ramaekers, J. G., Evers, E. A. ve Riedel, W. J. (2006). Serotonin and human cognitive performance. *Current Pharmaceutical Design, 12*, 2473-2486.

Shohamy, D. and Adcock, R.A. (2010). Dopamine and adaptive memory. *Trends in Cognitive Sciences, 14* (10), 464-472

Švob Štrac, D., Pivac N, Mück-Šeler D. (2016). The serotonergic system and cognitive function. *Transl. Neurosci. 7*(1), 35-49.

Szapiro, G., and Barbour, B. (2009). Parasynaptic signalling by fast neurotransmitters: the cerebellar cortex. *Neuroscience 162*, 644–655.

Teleanu, R.I., Niculescu, A.G., Roza, E., Vladâcenco, O., Grumezescu, A.M. and Teleanu, D.M. (2022). An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *J. Mol. Sci. 23*, 5938.

Torras, M., Portell, I and Morgado, I.(2001). The amigdaloid body: functional implications. *Rev. Neurol. 33*(5), 471-6.

Vijayraghavan, S. and Everling, S. (2021) Neuromodulation of Persistent Activity and Working Memory Circuitry in Primate Prefrontal Cortex by Muscarinic Receptors. *Front. Neural Circuits 15*, 648624.

Von Linstow, R. E., Harbaran, D., Micheau, J, Platt, B., Riedel G.(2007). Dissociation of cholinergic function in spatial and procedural learning in rats. *Neuroscience, 146,* 875–889.

Wang, X.H., Wu, Y., Yang, X.F., Miao, Y., Zhang, C.Q., Dong, L.D., Yang, X.L., Wang, Z. (2016). Cannabinoid CB1 receptor signaling dichotomously modulates inhibitory and excitatory synaptic transmission in rat inner retina. *Brain. Struct. Funct. 221*, 301–316.

Webster, R. A. (2001). *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function.* doi:10.1002/0470846577. John Wiley & Sons, Ltd.

Wenk, G., Hughey, D., Boundy, V., Kim, A., Walker, L., & Olton, D. (1987). Neurotransmitters and memory: Role of cholinergic, serotonergic, and noradrenergic systems. *Behavioral Neuroscience, 101*(3), 325–332. https://doi.org/10.1037/0735-7044.101.3.325

Wise, R.A. (2004). Dopamıne, Learning and Motivation. *Neuroscıence, 5*(1). 1-12

Witter, M.P., Naber, P.A., van Haeften, T., Machielsen, W.C., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Lopes, da Silva, F.H. (2000). Cortico-hippocampal communication by way of parallel parahippocampal-subicular pathways. *Hippocampus. 10*, 398–410.

Yirmiya, R. and Goshen, I. (2010). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav. Immun. 25*(2),181-213. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.015.

https://jonlieffmd.com/blog/new-type-of-neuroplasticity-involving-changes-in-neurotransmitters

https://human-memory.net/neurotransmission/

BÖLÜM 5

BELLEK VE BELLEK TÜRLERİ

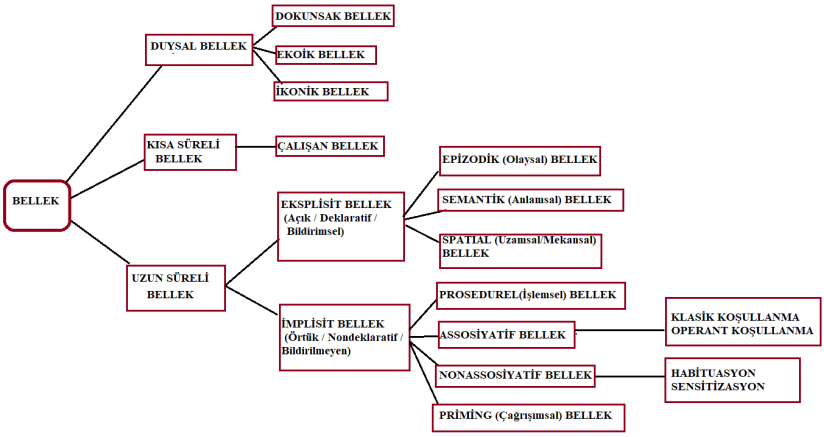
"Zihnimiz, nöronlar arasındaki bağlantıların gücünü değiştirme, onları yeniden bağlama ve yeni yollar yaratma konusunda inanılmaz bir kapasiteye sahiptir."
Susannah Cahalan

GİRİŞ

Bellek, beynin bilgileri kodladığı, depoladığı ve geri aldığı yetidir. Gelecekteki eylemlere rehberlik eden bir deneyim kaydıdır. Bir kişinin belleği, görüntüler ve diğer duyusal izlenimler, gerçekler ve anlamlar, geçmiş duyguların yankıları ve nasıl davranılacağına dair kökleşmiş kodlardan oluşan bir denizdir ve bir bilgi kuyusudur. Doğal olarak, insanların neleri ve nasıl hatırladıklarını açıklamanın birçok yolu vardır. Günlük yaşamda üst üste binebilen bu bellek biçimleri de geniş kategoriler halinde düzenlenmiştir. Bir saniyeden daha az kalan bellek, kısa süreli bellek olarak tanımlanabilirken, daha sonra hatırlamak için saklanan her türlü bilgi, uzun süreli bellek olarak adlandırılmıştır. Uzun süreli bellek bilgilerin bilinçli olarak geri çağrıldığı açık bellek ve bilinçli farkındalık olmadan kaydedilen bilgilerin kullanılması olan örtük bellek olarak iki kategoriye ayrılmıştır. Bu bölümde bellek türleri ve özelliklerine yer verilmiştir.

BELLEK TÜRLERİ

Aşağıda farklı bellek türleri sınıflandırılmıştır (Şekil 1) (Camina & Güell, 2017).



Şekil 1: Bellek Türleri (Camina & Güell, 2017)

1. DUYSAL BELLEK

Duysal bellek, insanların günlük olarak karşılaştıkları büyük miktarda bilgiyi kısa süre saklama kapasitesidir. Ekoik bellek, ikonik bellek ve dokunsal bellek olmak üzere üç tür duysal bellek bulunmaktadır. İkonik bellek görme yoluyla toplanan bilgileri, ekoik bellek işitsel uyaranlarla toplanan bilgileri ve dokunsal bellek dokunma yoluyla elde edilen verileri tutmaktadır. Bilimsel araştırmalar temel olarak ikonik belleğe odaklanmıştır; ekoik ve dokunsal bellek hakkında bilgiler nispeten azdır (Siegler & Alibali, 2005).

1.1. İkonik Bellek

Görsel alanla ilgili görsel duysal bellek kaydı ve hızla bozulan görsel bilgi deposudur. Yaklaşık bir saniyelik bir süre ile görme duyusundan gelen bilgileri saklamaktadır. Bu bilgi deposu daha sonra kısa süreli görme belleğine geçer. Di Lollo'nun modeli (Di Lollo, 1980), ikonik belleğin en yaygın kabul gören modelidir. İkonik belleğin iki ana bileşeni, görünür kalıcılık ve bilgi kalıcılığıdır. **(a) Görünür kalıcılık**: Bireyin baktığı ve algıladığı şeyin anlık görüntüsü'dür. İkonik bellek, 100 ile 300 ms arasında kalan kategori öncesi görüntü/görsel temsile karşılık gelmektedir. Retina fotoreseptörlerine (çubuklar ve koniler) bağlı olacak şekilde fiziksel parametrelere duyarlıdır. Görsel sistemdeki çeşitli hücrelere ve retina ganglion hücrelerine bağlıdır. Oksipital lobların birincil görsel korteksinde görüntüyü tamamlar. Oksipital lob, görsel bilgilerin işlenmesinden sorumludur. **(b) Bilginin kalıcılığı**: Görsel görüntünün post-kategorik bilgilere kodlanmış bir versiyonunu temsil eden daha uzun ömürlü bir bellek deposudur.

Bu, beyin tarafından alınan ve işlenen ham veriler'dir. İkonik bellek, 800 ms süren ve görsel görüntünün kodlanmış ve zaten kategorize edilmiş bir bilgi deposudur. Birleştirilecek bilgilerle görsel kısa süreli bellek sağlayan kategori sonrası bellek için depo rolü oynar (Kamel & Malik, 2014).

İkonik Bellek Oluşumu; Uyaran ilk sunulduğunda, ikonik bellek başlar. Görsel uyaran ekranının otomatik olarak tanınması oksipital lob tarafından işlenir. Görsel çalışma belleğine aktarılmadan veya atılmadan önce yalnızca milisaniye kaldığı ikonik belleğe aktarılmaktadır. Bilgi, ikonik bellekten görsel çalışma belleğine taşınmaktadır. Bu, görme ve görsel uyaranlarda son derece kısa süreli bir bellek gibidir. Görsel çalışma belleği birkaç saniye sürebilir. Bilginin görsel çalışma belleğine geçmesi için, öznenin dikkatini görsel ekrana veya bilgi setine odaklamış olması gereklidir. Kısa süreli bellek yalnızca birkaç dakika sürer ve sınırlı kapasiteye sahiptir. Odaklanmış dikkat ve birbiriyle ilişkili anılar ve düşünceler ile görsel çalışma belleği kısa süreli belleğe aktarılabilir. Orada, bilgi atılmadan veya uzun süreli belleğe karıştırılmadan önce birkaç dakika kalır. Uzun süreli hafıza kafa karıştırıcı bir terim olabilir. Çoğu insan uzun süreli belleği düşündüğünde, yıllarca hatırladıkları şeyleri düşünürler. Bununla birlikte, insan nörobiliminde uzun süreli bellek mutlaka sonsuza kadar sürmez. Bilgiye ne sıklıkta eriştiğinize bağlı olarak zamanla azalır. İkonik bellekten gelen bilgiler birkaç dakikadan fazla kalacaksa, uzun süreli bellekte depolanması gerekmektedir (Graf & Schacter, 1985).

1.2. Ekoik Bellek

İkonik belleğe benzer şekilde, ekoik bellek de, kısa süreli ve çok yüksek kapasiteye sahip, bir kayıt olarak tanımlanmıştır. İkonik bellekten farklıdır. Çünkü görsel bilgilerden ziyade ses bilgilerini işlemektedir. Ekoik bellek işitsel uyaranları en az 100 milisaniye korur. 2 saniyeye kadar tutulabilen konuşmayı oluşturanlar da dahil olmak üzere her türden sesi ayırt etmeye ve tanımaya olanak tanımaktadır. Bu nedenle ekoik bellek, dili anlamak için çok önemlidir. Bu tür belleğin, işitsel bilgileri bir dizi biçiminde kaydettiği ve dolayısıyla zamansal özelliklerine odaklandığı anlaşılmaktadır. Kısmen, ses izinin tutulma süresi, karmaşıklık, yoğunluk ve perde gibi uyaranın özelliklerine bağlıdır. Ekoik bellek ile ilgili dikkate değer bir özellik, belleğe özgü olan yenilik etkisidir. Ekoik bellek, hipokampus ve serebral korteksin premotor, sol arka ventrolateral prefrontal ve sol arka parietal farklı bölgeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu bölgelerdeki lezyonlar görsel uyaranların algılanmasında ve bunlara tepki verme hızında eksikliklere neden olmaktadır (Prera, 2021).

1.3. Dokunsal Bellek

Bu kavram, dokunsal bilgilerle çalışan bir bellek deposunu belirtmek için kullanılmaktadır. Bu nedenle ağrı, ısı, kaşıntı, karıncalanma gibi hisler, basınç veya titreşimdir. Dokunsal bellek, ikonik bellek gibi 4 veya 5 öğe kapasitesine sahiptir. Bu tür bir duyusal bellek nesneleri dokunarak incelemeyi sağlar ve onlarla etkileşime girebilir. Dokunsal bellek, ikonik ve ekoik bellekten daha yakın zamanda tanımlanmıştır. Bu nedenle bu tür duyusal bellek üzerinde mevcut olan bilimsel kanıtlar, tanımlanan diğer ikisinden daha sınırlıdır. Dokunsal bellek somatosensoriyel kortekse bağlıdır (Sugiyama, 2020).

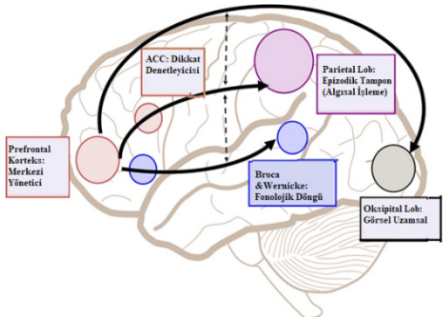
2. KISA SÜRELİ BELLEK

Kısa süreli bellek, az miktarda bilgiyi kısa bir süre için kullanılabilir durumda tutma yeteneğidir. Kısa süreli bellekte, nöronal devrelerde yalnızca birkaç bilgi öğesi depolanabildiğinden, bu bellek saniyeler ile birkaç dakika arasında sürmektedir. İkinci bir özelliği de, kısa süreli bilgilerin geri çağrılmasının belirli çağrı faktörlerine bağlı olmamasıdır. Dikkat dağıtıcı faktörlerin müdahalesine karşı çok az direnç göstermektedir (Vallar, 2006).

2.1. Çalışan Bellek

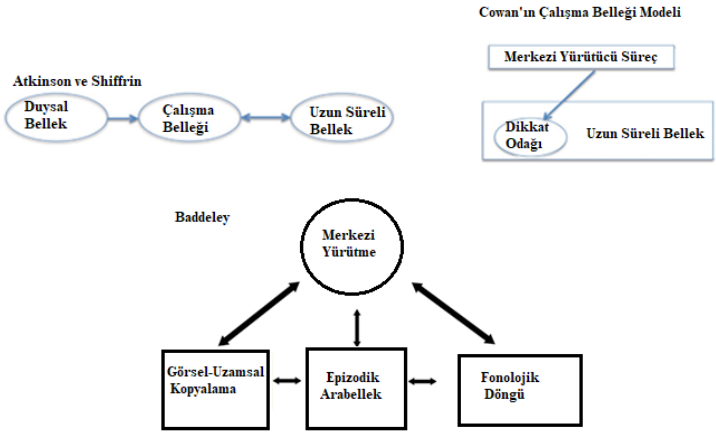
Çalışan bellek terimi, dili anlama, öğrenme ve akıl yürütme gibi karmaşık bilişsel görevler için gerekli bilgilerin geçici olarak depolanmasını ve manipülasyonunu sağlayan bir beyin sistemidir (Baddeley, 1992). Çalışan bellek, bilgiyi geçici olarak tutabilen sınırlı kapasiteye sahip bilişsel bir sistemdir. Akıl yürütme, karar verme ve davranışa rehberlik etmek için önemlidir. Genellikle kısa süreli bellekle eşanlamlı olarak kullanılmaktadır. Çalışma belleği çeşitli teorisyenlerin çalışmalarına dayanmaktadır (Şekil 2). Bunlardan biri Atkinson ve Shiffrin (1968)'in tek sistemli çalışan bellek deposu modelidir. Bu modelde duyusal bilgi belleğe girmekte, hem uzun süreli bellekten hem de duyusal girdiden bilgi alan kısa süreli depolama alanında tutulmakta ve uzun süreli bellekte süresiz kayıt edilmektedir. Çalışma belleği, bilişsel psikoloji, nöropsikoloji ve nörolojinin merkezinde yer alan teorik bir kavramdır. Baddeley & Hitch (2010); Atkinson & Shiffrin (1968)›in çoklu depolama bellek modelindeki kısa süreli belleğe alternatif olarak üç parçalı çalışma belleği modelini önermiştir. Bu model daha sonra Baddeley (2007) tarafından dördüncü bir bileşen eklenerek genişletilmiş ve çalışma belleği alanında baskın görüş haline gelmiştir. Baddeley & Hitch, 2010)' in

orijinal modeli üç ana bileşenden oluşmaktadır: denetleyici bir sistem olarak hareket eden, bilgi akışını kontrol eden merkezi yönetici, fonolojik döngü ve görsel-uzamsal kopyalama. Fonolojik döngü sözlü içeriği depolarken, görsel uzamsal kopyalama görsel-uzamsal verileri depolamaktadır. Her iki bağımlı sistem de yalnızca kısa süreli depolama merkezleri olarak işlev görmektedir. 2000 yılında Baddeley, modele epizodik belleği eklemiştir (Baddeley, 2000). Cowan (1999) çalışma belleğini "bilgiyi alışılmadık derecede erişilebilir bir durumda tutan bilişsel süreçler" olarak tanımlamıştır. Aktivasyon uzun süreli bellekte gerçekleşir, geçicidir ve sözlü tekrar veya sürekli dikkat ile sürdürülmediği sürece kaybolmaktadır. Bazı teoriler çalışan belleği dikkatin ve farkındalığın odağı olduğunu, bazıları ise aktifleştirilmiş bilgilerin toplamı olduğunu savunmaktadır.



Şekil 2: Çalışma Belleği Modeli
(Baddeley, 2010).

Çoğu zaman, aktivasyon ve farkındalık arasındaki ayrım tam yapılmamaktadır. Cowan (1999) bu ayrımın önemli olduğunu ve çalışan belleğin uzun süreli bellek bilgilerini içermesi gerektiğini savunmaktadır.



Şekil 3: Araştırmacıların Çalışma Belleği Modelleri.
(a) Atkinson & Shiffrin, (1971) (b) Baddeley, (2000) (c) Cowan (1999).

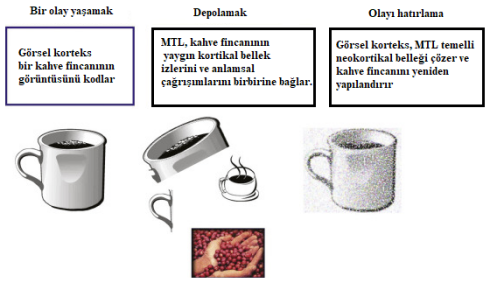
2.1.1. Merkez Yürütme

Merkezi yürütme, sınırlı işlem kapasitesine sahip bir dikkat kontrol sistemidir. Baddeley (1986), Norman & Shallice (1986) tarafından önerilen ve eylemlerin iki şekilde kontrol edildiği bir modeldir. Rutin ve alışılmış olan davranış, çevreye uygun şekilde yanıt vermeyi sağlayan bir dizi şema, iyi öğrenilmiş süreçler tarafından otomatik olarak kontrol edilir (Baddeley & Hitch, 2010). Alışılmış kabul edilmeyen süreçler, ikinci bir sistem olan denetleyici dikkat sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Bu sistem, yeni davranışsal çözümler önermek ve bir yanıta karar vermeden önce seçenekleri tartmak için uzun süreli bilgiler kullanılmaktadır. Merkezi yönetici, işleme ve depolama yeteneğine sahip genel bir sistem olarak kabul edilmiştir. Ancak Baddeley & Logie (1999) sadece dikkat kapasitesine sahip olduğunu öne sürmüştür. Daha sonraki çalışmalar, yürütme sistemini epizodik arabellek ile diğer ayrı depolama sistemi olarak tamamlamayı önermiştir (Baddeley, 2000). Baddeley & Logie (1999), merkezi yöneticiyi çeşitli süreçlerin entegrasyonunun bir sonucu olarak tanımlamıştır. Bunlar dikkati odaklama yeteneği, dikkati iki veya daha fazla görev arasında bölme yeteneği ve uzun süreli belleğe erişimini kontrol etme yeteneğidir (Logie vd., 2004; Baddeley, 2007). Bunu başarmanın yolu, bir veya daha fazla inhibisyon tipi ile olabilir (Engle vd., 1999; Miyake vd., 2000). Bu yaklaşım, işlevlerin kesin konumu hakkında farklı görüşler olmasına rağmen, frontal lobların yürütücü kontrolde önemli bir rol oynadığını kabul edilmektedir (Shallice, 2002).

2.1.2. Görsel-Uzamsal Kopyalama

Görsel-uzamsal çalışma belleği, kısa süreli görsel-uzamsal bilginin bir temsilini sürdürme kapasitesidir (Rizzo, 2000). Çalışma belleği bileşenlerini, birçok farklı bilişsel işlevde kullanılmak üzere geçici olarak depolanan ve erişilen fonolojik çalışma belleğiyle (Baddeley, 1986) birleştirmektedir. Görsel-uzamsal kopyalama (iç göz) görsel ve mekansal bilgilerle ilgilenir. Görsel bilgi, nesnelerin neye benzediğini ifade eder. Görsel-uzamsal kopyalama, çevremizde diğer nesnelere göre nerede olduğumuzu takip etmeye yardımcı olması muhtemeldir (Baddeley & Logie, 1999). Kortikal alanlar ve hipokampus dahil olmak üzere medial temporal lobun bellek oluşumu için hayati olduğu uzun zamandır kabul edilmiştir. Ancak bu alanların belleğin kodlanması, konsolidasyonu ve geri çağırmada tam olarak nasıl katkıda bulunduğuna dair birçok soru hala devam etmektedir. Aşağıda (Şekil 4) görsel uzamsal kopyalama ile ilgili bir örnek ve açıklaması yer almaktadır

Şekil 4'deki birinci resimde masanın üzerinde duran bir kahve fincanı resmi, görsel korteksi harekete geçirmektedir. Orta resimde, medial temporal lob, korteksin birçok bölümünde yaygın bellek izlerini koordine ederek görüntünün depolamasını sağlamaktadır. Bu depolamada alt resimdeki kahve çekirdekleri gibi kahve fincanının anlamsal ortakları da yer almaktadır. Kupanın kulp gibi görsel özellikleri de aktif çağrışım kompleksinin bir parçasıdır. Epizodik bellek, kahve fincanının görüntüsünü, ertesi gün birisinin 'Dün kahveyi yapma şeklimi beğendin mi?' sorusu üzerine depolanan fincan resmi geri çağrılır. Bu durumda kahve fincanının görüntüsü görsel kortekste yeniden yapılandırılır. Görsel korteksin algı, öğrenme ve epizodik hatırlama ile ilgilidir.



Şekil 4: Belleğin Depolanması ve Geri Çağrılması (Schlichting, 2015)

Bellek, gerçek yaşamda kullanım içindir ve bu nedenle geri çağırma, öğrenme kadar önemlidir. Kahve fincanıyla ilgili belirli bir geçmiş deneyimin bir hatırlatıcısıyla karşılaştığımızda, bağlı bellek izleri, ilgili korteks bölgelerinde tekrar canlanmaktadır. Bellek izleri medial temporal lob kullanılarak bilinçli deneyime entegre edilir. Böylece orijinal bellek yeniden yapılandırılır. Bu depo alanı görsel ve uzamsal iki alt üniteden oluşmaktadır. Burada görsel ve uzamsal bilgiler birbirinden bağımsız depolarda saklanmaktadır. Bu bilgilerin işlenme süreçleri de farklıdır. Görsel çalışma belleği dış dünyayı algılamada rol oynar. Görsel çalışan bellek, gördüğümüz çevrenin sadece belli bir kısmını efektif bir şekilde yansıtabilir. Dikkat bilginin görsel çalışan belleğine geçmesini sağlar. (McAfoose & Baune, 2008).

2.1.3. Fonolojik Döngü

Fonolojik döngünün, yeni sözcükleri uzun süreli bellekte konsolide ederken saklama yeteneği sağlayarak dil edinimini desteklediği iddia edilmektedir (Baddeley vd., 1998). Bu fonolojik döngü içinde kısa süreli bir fonolojik depo ve bir sesletimsel tekrarlama mekanizması olarak iki temel alt süreç ortaya çıkmıştır.

1. Fonolojik depo; kısa bir süre (2 sn) konuşma içeriğinin tutulmasını sağlar.
2. Sesletimsel tekrarlama mekanizması; bilginin sürdürülmesini sağlamaktadır. Bilginin hızlı bir şekilde silinmesini önlemek için tekrar edilmesini sağlayan

mekanizmadır. Serebral yerleşimle ilgili olarak, fonolojik döngü beynin sol yarım küresinde bulunur.

2.1.4. Epizodik Tampon Teorisi (Bölümsel Arabellek)

Epizodik tampon, görsel kopyalama ile fonolojik döngü arasında bağlantı kuran ve bu bilgileri entegre eden bölümdür. Epizodik arabelleği kavramsal kısa süreli bellek olarak düşünmek mümkündür (Baddeley, 2000).

3. UZUN SÜRELİ BELLEK

Uzun süreli bellek belleğin ikinci ana kategorisini oluşturmaktadır. Uzun süreli bellek ile kısa süreli bellek arasındaki temel fark, depolanan bilgilerin saatler, günler ve hatta bir kişinin tüm yaşamı boyunca sürmesidir. Uzun süreli belleğin önemli bir özelliği de, bilgi miktarının çok fazla olmasıdır. Ayrıca uzun süreli belleğin yapısına, daha fazla beyin bölgesinin katıldığı daha büyük nöronal devrelerin aktivasyonunu içermesi ve bilgi depolama kapasitesinin neredeyse sınırsız olmasıdır (Ericsson & Kintsch,1995; Milner vd., 1998). Kısa süreli bellekteki bilgiler tekrar edilerek ya da kodlanarak (anlamlandırılarak) uzun süreli belleğe aktarılır. Uzun süreli bellek, sinapslarda yapısal değişme ile oluşmaktadır. Ömür boyu bile uzun süreler boyunca muhafaza edilecek sınırsız bilgi depolama anlamına gelmektedir. Uzun süreli belleğin kapasitesi sınırsızdır. Uzun süreli bellek bir kütüphane gibi gerektiğinde kullanılmaya hazır olarak bilgileri depolar. Uzun süreli bellek bilgiye ulaşmayı (hatırlamayı) sağlayan milyonlarca bağlantıya sahip bir ağa sahip olduğu düşünülmektedir (Ranganath vd., 2005).

Uzun süreli bellekte bilgi, şema olarak adlandırılan yapılarda depolanmaktadır. Şemalar, fikirler, ilişkiler ve işlemler arasındaki bağlatılar sonucu oluşmaktadır. Günlük unutma izlenimleri ile uzun süreli belleğin aslında zamanla çok az bozulduğu bilinmektedir. Buna rağmen sınırsız miktarda bilgiyi neredeyse süresiz olarak depolayabilmektedir. Kısa süreli anılar, tekrar ve anlamlı çağrışımları içeren konsolidasyon süreci yoluyla uzun süreli belleğe dönüşebilmektedir. Kısa süreli belleğin (çoğunlukla akustik ve daha az ölçüde görsel bir bilgi depolama koduna dayanan) aksine, uzun süreli bellek, depolama için bilgiyi anlamsal olarak (yani anlam ve çağrışım temelinde) kodlamaktadır. Bununla birlikte, uzun süreli belleğin de bir dereceye kadar sesle kodladığına dair bazı kanıtlar da vardır. Örneğin, bir kelimeyi tam olarak hatırlayamadığımız halde "dilin ucunda" olduğunda, bu genellikle kelimenin anlamına değil sesine dayanmaktadır (Cowan, 2008).

Fizyolojik olarak, uzun süreli bellek, beyindeki nöronların yapısında uzun süreli güçlenme (LTP) olarak bilinen fiziksel değişiklikleri içeren süreçlerden oluşmaktadır. En basit haliyle, ne zaman bir şey öğrenilse, beyindeki sinir ağları olarak bilinen nöron devreleri oluşturulur, değiştirilir veya güçlendirilir. Bu nöral devreler, sinaps adı verilen özel kavşaklar aracılığıyla birbirleriyle iletişim kuran bir dizi nörondan oluşmaktadır. Uzun süreli belleğin oluşumu için nöronlar yeni proteinler oluşturulmaktadır. Aynı zamanda presinapstan salınan nörotransmiterler sinaps boşluğundan postsinaptik reseptörlere elektrokimyasal transfer ile ulaşmaktadır. Bu süreçle, beyindeki belirli nöron devrelerinin iletişimi güçlendirilmektedir. Tekrarlanan kullanımla, bu sinaptik bağlantıların etkinliği artmaktadır. Bunun sonucunda nöral uyarılar; görsel korteks, işitsel korteks, korteksin birleştirici bölgeleri gibi birçok bağlantıyı içeren belirli nöral devreler boyunca iletilmektedir (Lynch, 2004).

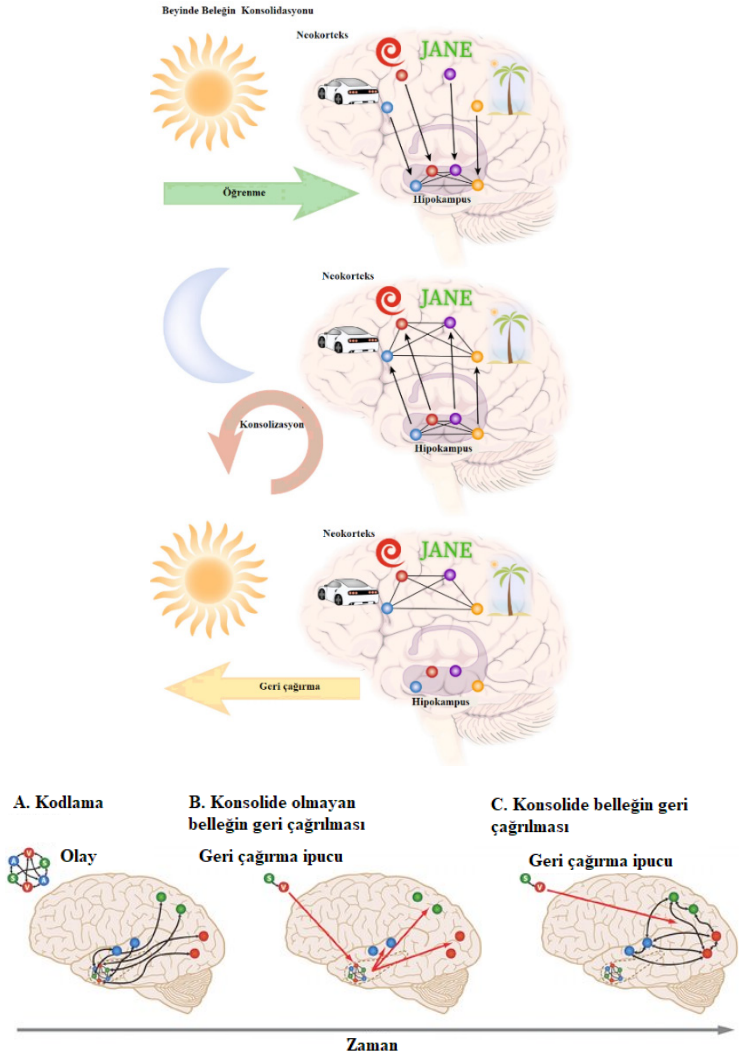
Bu süreç, çalışan veya kısa süreli belleğin oluşturulmasından hem yapısal hem de işlevsel olarak farklıdır. Kısa süreli bellek, beynin frontal, prefrontal ve parietal lob bölgelerindeki geçici nöronal iletişim kalıpları tarafından desteklense de, uzun süreli öğrenmeler, beyinde geniş çapta yayılan nöral bağlantılarda daha kararlı ve kalıcı değişikliklerle korunmaktadır. Beynin hipokampus alanı uzun süreli bilgiler ve anılar için bir tür geçici geçiş noktası görevi görmektedir. Kendisi bilgi depolamak için kullanılmaz. Bununla birlikte, bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe konsolidasyonu için esastır. İlk öğrenmeden sonra üç ay veya daha uzun bir süre boyunca nöral bağlantıların değiştirilmesinde yer aldığı düşünülmektedir. Uzun süreli bellekte, bir sinir ağındaki nöronlar arasında daha önce güçlendirilmiş sinaptik bağlantılar zayıfladığında veya yeni bir ağın aktivasyonu eski bir ağın üzerine bindirildiğinde unutma gerçekleşmektedir (Morris, 2003).

Belleğin Eksplisit ve İmplisit olarak iki alt türü vardır. İmplisit (örtük/prosedürel) bellek algılama ile motor işlevler ile ilgilidir ve bilinçdışıdır. Eksplisit (açık) bellek ise bilinçli, hatırlama gerektiren bellek türüdür. Kişi, yer, nesne ve olguları hatırlamak için gereklidir.

3.1. Eksplisit (Açık Bellek /Deklaratif/Bildirimsel)

Buna karşılık, yakın ve sevdiğimiz anılara açık (veya bildirimsel) bellek denir. Eksplisit bellek, insanların, yerlerin ve şeylerin anlamlarının bilgisi, tanınması ve ele alınması anlamına gelir (Milner vd., 1998). Eksplisit belleğin önemli bir özelliği, bellek izlerinin geri çağrılmasının kasıtlı, bilinçli bir süreç olmasıdır. Bu bellek esnektir, bu nedenle içeriği zenginleştirilebilir veya sınırlandırılabilir (Bacskai, 1993). Çünkü çeşitli bellek bilgi birimlerinin ilişkilendirilmesini içeren

çeşitli beyin bölgeleri arasındaki kapsamlı devrelerden oluşmaktadır. Bu nedenle eksplisit bellek, hipokampus, perirhinal ve parahipokampal korteksler ve serebral neokorteksin çeşitli bölgeleri arasında devreler kurulmasını gerektiren karmaşık bir bellek sistemidir. Bildirimsel bellek süreçleri, perirhinal, entorhinal ve parahipokampal korteks dahil olmak üzere medial-temporal lobdaki hipokampus ve ilgili yapılara dayanmaktadır (Richmond & Nelson, 2007). Eksplisit belleğin beyinde işlenmesi için dört temel aşama önerilmiştir: 1) kodlama; 2) konsolidasyon; 3) depolama ve; 4) geri çağırma (Şekil 6) (Kandel & vd., 2000).



Şekil 6: Konsolide ve Konsolide Olmamış Belleğin Oluşması (Alberini, 2005).

A, Sesli, uzamsal ve görsel bilgileri olan bir olay kodlanır. Hipokampus, olayın birleşik bir temsilini içerir ve işitsel, mekansal ve görsel bilgileri işlemek için ilgili kortikal alanlarla bağlantılar oluşturur. B, Bellek pekiştirilmeden önce bellek oluşturma sürecinin başlarında, olayın yalnızca uzamsal ve görsel bilgilerini içeren bir geri getirme ipucuyla karşılaşıldığında, hipokampus tüm bellek için ilgili kortikal alanlarla bağlantılarına erişerek kritik bir rol oynar. C, Bellek tamamen konsolide edildikten sonra, hipokampus ile olan bağlantılar gereksiz hale gelir ve geri alma ipucu, belleğin birleşik temsilini oluşturan kortikalden kortikal bağlantı ağlarına doğrudan belleğe erişir.

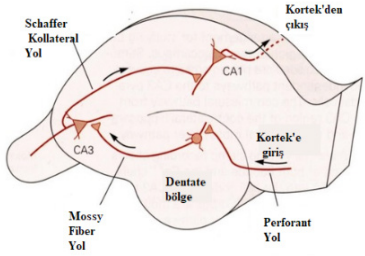
Kodlama, yeni öğrenilen bilgilerin kapsamlı ve derinden belleğe işlenmesi ve "yerleştirilmesi" ile ilgili adımları ifade eder. Bu, önceden depolanmış bilgiyle ilişkili olarak anlamı ile sistematik olarak ilişkilendirmek için gelen bilgiye odaklanarak (yönlendirilmiş dikkat süreci) elde edilir. İkinci aşama, konsolidasyon, kodlanmış bilgilerin kalıcı olarak saklanabilecek bir forma dönüştürülmesidir. Görünüşe göre hipokampal ve çevresindeki alanlar bununla ilgilidir (Tononi & Cirelli, 2014). Depolama, zaman içinde kararlı bellek izleri (işlevsel devreler) üretmek için belleğin tutulduğu mekanizmalara ve beyin bölgelerine atıfta bulunur (Lechner vd., 1999). Son olarak, erişim, depolanan bilgilerin geri çağrılmasına ve kullanılmasına ve farklı depolama bölgelerinden farklı türdeki bilgilerin kurtarılmasına izin veren psikonöral süreçleri ifade eder. Bilgi aynı bağlamda ve hatta edinim sırasında mevcut olan aynı izlerin varlığında meydana geldiğinde daha etkilidir.

Memelilerde Eksplisit Bellek; Yüksek sistemli omurgalılarda açık hafıza deposunun en önemli yapılarından biri hipokampustur. Hipokampusun üç büyük yolağı vardır (Bliss & Lømo, 1973):

Perforan yolak: Entorhinal korteksten dentat girusun granüllü hücrelerine gitmektedir.

Mossy fiber yolak: Granül hücrelerinin aksonlarını içermekte ve hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerde sonlanmaktadır.

Schaffer kollateral yolak: CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin uyarıcı kollaterallerinden oluşmakta ve CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerde sonlanmaktadır.



Şekil 7: Hipokampus'un Üç Yolağı
(Strange vd., 2014)

Üç ana hipokampal yolun her birinde LTP (Uzun süreli potansiyasyon/ Uzun süreli güçlenme) 'nin aşamalarının Aplysia' yaya benzediği belirtilmiştir (Nguyen vd.,1994). Omurgalılarda uzun süreli güçlenme nöroplastisitenin bir türüdür. LTP presinaptik nöronun yüksek frekanslı bir uyarılmasını takiben, postsinaptik nöronun depolarize olmasıdır. LTP belleğin fizyolojik karşılığı olarak kabul edilir. LTP bellekte önemli görevleri olduğu bilinen hipokampusta belirgindir. LTP'nin mekanizması hipokampusun üç yolağında da aynı değildir. Mossy fiber yolaktaki LTP presinaptiktir, uyaran sonrası presinaptik hücreye Ca^{+2} akışına bağlıdır. Ca^{+2} akışı, Ca^{+2}/kalmodulin-bağımlı adenil siklazı aktive etmekte ve cAMP seviyesini artırmaktadır. cAMP seviyesinin artması da presinaptik nörondaki protein kinaz A'yı aktive etmektedir. Mossy fiber yolakta transmitter olarak glutamat salınmaktadır. Glutamat ise hedef piramidal hücrelerdeki NMDA reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu yolakta postsinaptik NMDA ve metabotropik glutamat reseptörlerinin blokajının ve postsinaptik Ca^{+2} girişinin LTP üzerine etkisi yoktur (Ge, 2010).

Schaffer kollateral yolağındaki LTP ise postsinaptiktir ve transmitter olarak glutamat kullanmaktadır. Schaffer kollateral yolaktaki LTP, NMDA tip glutamat reseptör aktivasyonuyla bağlar. Bu yolaktaki LTP pek çok afferent aksonun uyarılmasını gerektirmektedir. Bu duruma işbirliği denilmektedir. NMDA reseptör kanalından Ca^{+2}'un geçebilmesi sadece iki durum bir araya geldiğinde mümkündür. Glutamat postsinaptik NMDA reseptörüne bağlanmaktadır. Postsinaptik hücrenin membran potansiyeli pek çok afferent aksonun aynı anda ateşlemesiyle kanalın ağzından Mg^{+2}'u uzaklaktırarak depolarize olur. Mg^{+2} uzaklaştığında postsinaptik hücreye Ca^{+2} akışı gerçekleşmektedir. Ca^{+2} akışı ile, Ca^{+2} bağımlı serin-treonin protein kinazlar, Ca^{+2} /kalmodulin bağımlı protein kinaz ve protein kinaz C, protein kinaz A ve tirozin protein kinaz aktive olmakta ve sinaptik geçişi sürekli bir şekilde artmaktadır (Granger & Nicoll, 2014).

Schaffer kollateral yolağındaki LTP'nin oluşması için, yani postsinaptik hücrenin yeterince depolarize olması için hem presinaptik, hem de postsinaptik hücrenin beraber uyarılması gerekmektedir. Bu olguya birliktelik (associativity) denilmektedir. Postsinaptik hücrede NMDA kanalları aracılığıyla Ca^{+2} akışı sonrası presinaptik hücrede transmitter salınmasında da artış olmaktadır. Presinaptik hücrenin LTP'nin oluşumundan haberdar olması retrograd mesajcılarla gerçekleşmektedir. Yeni yapılan farmakolojik ve genetik deneylerde nitrik oksit'in (NO) LTP'de retrograd haberci olabileceğine dair deliller bulunmuştur. LTP'nin oluşumunda NMDA reseptörleri dışında AMPA glutamat reseptörlerinin duyarlılığında değişiklik olması ve metabotropik

glutamat reseptörlerinin işbirliğinin gerektiğine de inanılmaktadır. LTP'nin tersi gibi düşünülebilecek olan uzun süreli depresyon (LTD) da yine sinaptik plastisitenin bir türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzun süreli düşük frekanslı uyaranın sonucunda sinaptik iletişimin gücünde azalma olması gerekmektedir. LTP'de NMDA, AMPA ve metabotropik glutamat reseptörlerinin cevabındaki değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir. Perforan yol, entorinal korteksten dentat girus, tüm CA alanları (CA1 dahil), ve subikulum dahil olmak üzere hipokampal formasyonun tüm alanlarına bir bağlantı yolu sağlar. Genel olarak uzamsal bellek öğreniminde rol oynamaktadır (Incontro, 2018).

Uzamsal Bellek; Bilişsel psikoloji ve nörobilimde, uzamsal bellek, bir yere gidişi planlamak ve bir nesnenin yerini veya bir olayın oluşumunu hatırlamak için gereken bilgilerin kaydedilmesinden sorumlu bir bellek biçimidir. Bir şehirde gezmek için bir kişinin uzamsal belleği gereklidir. Bir labirentin sonundaki yiyeceğin yerini öğrenmek için bir farenin uzamsal belleğine ihtiyaç vardır. Hem insanlarda hem de hayvanlarda uzamsal bellekler bilişsel bir harita olarak özetlenir. Uzamsal belleğin çalışma, kısa süreli ve uzun süreli bellekte temsilleri vardır. Kemirgenler, karmaşık uzamsal ortamlarda kolaylıkla gezinmek için son derece uyarlanmış bir sinir sistemine sahiptirler. Gerçekten de, uzamsal öğrenme için önemli olduğu bilinen bir beyin yapısı olan hipokampus, sıçan ve fare beyninde anahtar bir subkortikal yapıyı temsil etmektedir. Hipokampusun dikkate değer bir özelliği, farklı katmanlarda yer alan geniş nöron dizileri sunan uzunlamasına eksen boyunca düzenlenmiş olmasıdır.

Bu beyin bölgesinin uzamsal haritaların oluşumunda görev aldığı düşünülmektedir (O'Keefe & Nadal, 1978). Eksplisit belleğin oluşumu için bir gereklilik olduğu düşünülen LTP, ilk olarak tavşanların hipokampusunun perforan lif yolunda tanımlanmıştır (Bliss & Lomo, 1973). Deneysel bulgular CA3 aksonları ve CA1 piramidal nöronlar arasındaki bağlantı olan Schaffer kollateral yolun, mekânsal (uzamsal) belleğin kodlanması ve depolanmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Aplysia'da açıklandığı gibi, Schaffer kollateral yolundaki LTP sırasında bellek depolamanın erken ve geç olarak iki aşaması vardır. Dakikalar süren ve tek bir uyarılma ile indüklenebilen erken, kısa süreli bir aşama (erken LTP), çok daha uzun süren ve dört veya daha fazla tekrarlanan uyarılarla oluşan uzun vadeli bir aşama (geç LTP)'dir. Son araştırmalar, bu iki bellek biçiminin bazı molekülleri ortak paylaştığını ve benzer moleküler olaylar dizisine dayandığını ortaya çıkarmıştır (Kandel, 2001).

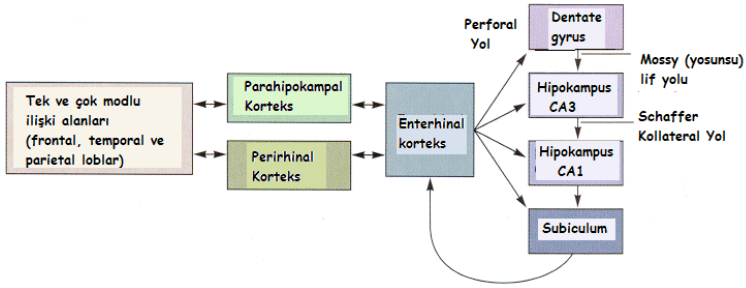
Ekspilist bellek, epizodik (olaysal) ve semantik (anlamsal) bellek olarak adlandırılan iki alt sisteme ayrılmaktadır. Epizodik bellek; kişisel

deneyimleri depolamaktadır. Anlamsal bellek ise gerçekler hakkındaki bilgileri depolamaktadır. Genel tek bir anlamsal (olgusal) bellek deposu yoktur. Daha ziyade tek bir olayın anıları birden fazla yerde saklanmaktadır. Çünkü tek bir belleğin birden fazla yönü vardır. Her olay, sesleri, kokuları, tatları, somatosensoriyel deneyimleri, görsel görüntüleri gibi farklı içerikleri birleştirilerek hatırlandığında anlamlıdır. Epizodik (olay) anıların uzun süreli depolanması, prefrontal çağrışım korteksinde meydana geldiği düşünülmektedir (Tulving, 1972).

3.1.1. Epizodik Bellek

Epizodik (olaysal) bellek, geçmiş deneyimlerin zamansal ve mekansal bağlamını hatırlama yeteneğini yansıtır. Epizodik bellek hipokampa bağlıdır. Ancak uyku gibi durumlarda uzun süreli depolama için neokortikal alanlarda konsolide edilmedikçe unutulmaya maruz kaldıkları öne sürülmüştür. Epizodik bellek, belirli bir zaman ve yerde meydana gelen belirli kişisel deneyimlerle ilgili bilgileri içerir. Epizodik bellek, "kardeşimin" başka bir şehre taşınmadan önce son kez sohbet ettiğimiz aile toplantısı, uzaktan balinaları "gördüğüm" tatil gezisi, ya da ilk bisikletimi "aldığım" gibi, bireyin yaşamının belirli bir aşamasıyla ilgili herhangi bir deneyimidir. Olaysal bellek uzun sürelidir. Böylece yaşamın ilk yıllarına geri dönülebilir. Burada önemli olan, yaşanan deneyimden belleğin çağrılmasına kadar geçen süre değil, bu çağrışıma izin veren psikonöral sistemin gelişimidir. Epizodik bellek, günlük yaşamda meydana gelen benzersiz kişisel deneyimler hakkında bilgi edinme, saklama ve bilgi alma yeteneğini içermektedir. Bu anılar tipik olarak bir olayın zamanı ve yeri ile ilgili bilgilerin yanı sıra olayın kendisi hakkında ayrıntılı bilgiler içermektedir (Dickerson & Eichenbaum, 2010). Epizodik bellek içerisinde retrospektif (Geriye dönük) ve prospektif (ileriye yönelik) bellek yer almaktadır. Epizodik bellek, deneyimlerin uzamsal ve zamansal bağlamını içermektedir. Epizodik belleğin düzgün işleyişi ile yakından ilişkili bir dizi nöral bileşenler; hipokampusa yakın korteks perirhinal korteks (PRC), entorhinal korteks, parahipokampal korteks (PHC), kortikal-subkortikal yapılar, medial temporal lob ve hipokampus içindeki devrelerdir (Şekil 8). Hipokampüsün yakınındaki korteksler, bir dizi kortikal ve subkortikal yapı ile kapsamlı bir şekilde etkileşime girmektedir. Kortikal bileşenler, algı ve bilişin çeşitli yönlerinde kilit rollere sahipken, medial temporal lob, kortikal alanlarda depolanan belleğin organizasyonuna ve kalıcılığına aracılık etmektedir (Dickerson & Eichenbaum, 2010). Hipokampus, anıların oluşumundan ve geri çağrılmasından sorumludur.

Yani, yukarıda açıklanan üç korteksin işlediği bilgi, yeni anıların üretildiği ve daha sonra geri çağrılabilen hipokampusa ulaşır.



Şekil 8: Limbik Sistem'in Bellek Ve Öğrenme İle İlgili Bölümleri (Kandel vd., 2000)

3.1.2. Semantik (Anlamsal) Bellek

Anlamsal bellek dış dünya hakkında edindiğimiz gerçeklerin, anlamların, kavramların ve bilgilerin daha yapılandırılmış bir kaydıdır. Başkalarıyla paylaşılan, kişisel deneyimden ve edinildiği uzamsal/zamansal bağlamdan bağımsız genel olgusal bilgiye atıfta bulunur. Bu nedenle yemek türleri, başkentler, sosyal gelenekler, nesnelerin işlevleri, kelime dağarcığı, matematik anlayışı vb. gibi şeyleri içermektedir. Semantik belleğin çoğu soyut ve sözlü sembollerin anlamı ile ilişkilidir. Genellikle epizodik bellekten türetilmektedir. Çünkü deneyimlerden yeni olgular ve kavramlar öğrenilir. Böylece epizodik belleğin semantik belleği desteklediği düşünülmektedir. Epizodik bellekten anlamsal belleğe kademeli bir geçiş gerçekleşebilir. Burada epizodik bellek duyarlılığını ve belirli olaylarla ilişkisini azaltır. Böylece bilgi anlamsal bellek olarak genelleştirilebilir. İnsan, kavramları dilde temsil etme yeteneğine sahiptir. Bu yetenek, yalnızca kavramsal bilgiyi başkalarına yaymaya değil, aynı zamanda bu kavramları manipüle etmeye, ilişkilendirmeye ve birleştirmeye de izin vermektedir. Bu nedenle, Binder ve Desai'nin gösterdiği gibi, insanlar kavramsal bilgiyi yalnızca nesnelerle etkileşim kurmak için kullanmazlar. Bilim, edebiyat, sosyal kurumlar, din ve sanat da dahil olmak üzere tüm insan kültürü, kavramsal bilgiden inşa edilmektedir (Binder & Desai, 2011). Akıl yürütme, geleceği planlama ya da geçmişi hatırlama gibi etkinlikler anlamsal bellekte depolanan kavramların harekete geçirilmesine bağlıdır (Mahon & Caramazza, 2008; Jeffrey vd., 2011).

Anlamsal bellek, nesnelerle, olgularla, kavramlarla, sözcüklerle, nesnelerin adları, sözcüklerin tanımları ve dolayısıyla sözel akıcılık dahil olmak üzere anlamlarla ilgilidir. Burada, belirli bir görsel imaj, diğer ilgili bilgilerle

ilişkilendirilir. Öyle ki, görseli tanımlayan kelimenin temsiline dayalı olarak ne kadar çok ilişkilendirme kurulursa, kodlama o kadar iyi olmaktadır. Sonuç olarak, o görüntünün özellikleri daha sonra daha iyi hatırlamayı sağlamaktadır. Örneğin bir aslan resmini gördüğünüzü düşünün. Aslanın görsel imajı ile ilgili bilgiler ilişkilendirilerek, ne kadar çok çağrışım kurulursa, görüntünün kodlaması o kadar iyi olmakta ve daha iyi hatırlanması sağlanmaktadır. Kurulan ilişkiler bir canlı, bir hayvan, yaşadığı yerler, habitatının koşulları, beslenmesi veya yaydığı seslerin türünü içerebilir. Bu nedenle, "aslan" görüntüsü (veya kelimesi) tüm bu bilgi parçalarıyla ilişkilendirilmektedir. Söz konusu görüntünün veya kelimenin zihinsel karakterizasyonunda ne kadar çok öğe ilişkilendirilirse, hatırlanması o kadar sağlam ve kalıcı (uzun süreli bellek) olmaktadır. Uzun süreli depolamadan bilgiyi uyandırmak (geri almak) için gereken bilişsel verimlilik, kurulan çağrışımların, depolanan bilgilerle ne kadar iç içe geçmiş olduğuna bağlıdır. Bu sonuçlar, anlamsal belleğin tek bir bölgede değil, multimodal duyusal birlikteliğin çeşitli neokortikal bölgeleri arasında oluşturulan karmaşık devrelerde depolandığını göstermektedir (Vigliocco, 2009).

Hem olaysal bellek hem de anlamsal bellek benzer bir kodlama işlemi gerektirmektedir. Bununla birlikte, semantik bellek esas olarak frontal ve temporal korteksleri aktive ederken, epizodik bellek aktivitesi en azından başlangıçta hipokampusta yoğunlaşır. Hipokampusta işlendikten sonra, epizodik anılar daha sonra konsolide edilir ve neokortekste saklanmaktadır. Belirli bir olayın farklı öğelerinin anıları beynin çeşitli görsel, koku alma ve işitsel alanlarına dağıtılır, ancak hepsi ayrı bir anılar topluluğu olarak kalmaktan ziyade bir bölüm oluşturmak için hipokampus tarafından birbirine bağlanmaktadır. Hipokampus uzamsal bellek olarak da bilinmektedir. Burada zihinsel uzamsal harita ve şemalar oluşturulmaktadır (Pause, 2013).

3.2. İmplisit (Nondeklaratif/ Örtük) Bellek

İmplisit bellek, bilinç düzeyine ulaşmayan, açıklayamadığımız ama bildiğimizi bildiğimiz bilgileri içermektedir. Buna refleksif bellek de denilmektedir. Örneğin yüzmeyi ilk öğrenirken yüzme bilgisi deklaratif (açık/ eksplisit) bellektedir. Su üstünde durmak için ellerin ve ayakları sürekli hareket ettirmek gerektiğini öğrenmek. Bilinçli olarak tekrarlayarak öğrenilir. Daha sonra yüzerken bu bilginin bilinç düzeyine ulaşmadan uygulamaya devam edilmesidir. İmplisit belleğin bir özelliği de, onu meydana getiren eylemlerin tekrarına dayalı olarak yavaş yavaş oluşmasıdır. Bu nedenle, implisit belleğin kelimelerin kullanımıyla değil, motor eylemlerle ifade edildiği varsayılmaktadır.

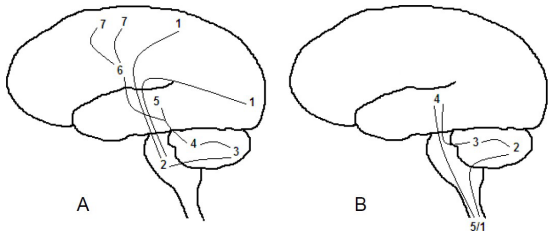
İmplisit bellek, beceriler, alışkanlıklar ve bazı klasik koşullanma biçimleri dahil olmak üzere heterojen bir yetenekler koleksiyonundan oluşmaktadır. İmplisit bellek, uyaranlar ve tepkiler arasında bir ilişki gerektirmez (Kandel vd., 2000; Squire vd., 2003).

Bildirimsel (Eksplisit) bellek gerçeğe dayalı bilgilerin bilinçli olarak erişilebilir anılarını depolarken (yani, "ne"yi bilmek), bir şeyin "nasıl" yapıldığı bilgisi bildirimsel olmayan bellekte depolanmaktadır. Bildirimsel olmayan (implisit) anıların çoğu, dil bileşeni olmayan kas hareketlerinin nasıl yapılacağı bilgisidir. Bu tür anılar, bilinçli bir düşünce olmaksızın otomatik olarak gerçekleştirebilecekleri noktaya kadar ayrı ayrı uygulanan motor becerilerle özünde aynıdır. Piyano çalmak, bisiklete binmeyi bilmek, ip atlamayı bilmek ve benzerleri bildirimsel olmayan belleğe örnektir. Bu anılar, tıpkı bildirimsel anılar gibi, deneyim ve öğrenme yoluyla edinilir. Bununla birlikte, bildirimsel belleğin öğrenme olaylarını bilinçli olarak hatırlamasının ve bilinenlerin farkındalığının aksine, bildirimsel olmayan belleğe bilinçli farkındalık ile erişilemez. Kişi bir enstrümanda nasıl net bir ses çıkaracağını bilir, ancak bunu nasıl yapacağını başkasına söyleyemez. Bildirimsel olmayan bellek bilinçaltı olarak çalıştığından, işlevleri dikkat kaynakları ve çalışan bellek kapasitesi gerektirmez. Bu anıları işleyen nöron grupları muhtemelen dili işleyen nöron gruplarıyla bağlantılı değildir; bildirimsel olmayan ve bildirimsel belleğin beynin farklı bölümlerinde yer aldığı düşünülmektedir. İmplisit bellek sistemi assosiyatif bellek, nonassosiyatif bellek, prosedurel bellek ve priming alt sistemlerinden oluşmaktadır (Kandel vd., 2000).

3.2.1. Prosedurel (İşlemsel) Bellek

Beceri, alışkanlık, bilginin kullanımı ile ilgili bilgileri kapsar. Sözel değildir ve bilinçdışıdır. İşlemsel (procedural) belleğe "motor bellek" de denilmektedir. Hareketsel beceri öğrenmelerini içermektedir. Yürümek, bir alet kullanmak, ayakkabı veya fiyonk bağlamak, bisiklete binmeyi öğrenmek, hatta araba kullanmak işlemsel bellek kapsamındadır. İşlemsel belleğin özelliği, yavaş yavaş, tekrarlaya tekrarlaya, yapa yapa kazanılmasıdır. Bazal gangliyonlar uyaran ile motor tepki arasında otomatik bağlantı kurulmasını sağlamaktır. İşlemsel bellek, bir görevi yerine getirmek için gerekli olan motor ve yürütme becerilerinin geri çağrılmasına katılan belleğin bir parçasıdır. İşlemsel bellek temel olarak, kasıtlı olarak planlanmış davranışın psikonöral temelinde meydana gelen alışkanlıkların, becerilerin ve duyusal-motor adaptasyonların edinilmesidir (Squire, 2004). Aktiviteye rehberlik eden ve genellikle bilinçsiz düzeyde çalışan

bir yürütme sistemidir. Gerektiğinde, motor ve entelektüel becerilerle ilgili karmaşık prosedürlerin uygulanmasında kullanılmak üzere işlemsel bellek otomatik olarak alınmaktadır. Bu ezberci kapasitelerin gelişimi, prosedürel öğrenme yoluyla, tüm sinir sistemlerinin kapasitesini elde edene ve otomatikleştirene kadar karmaşık bir aktiviteyi sistematik olarak tekrarlayarak gerçekleşmektedir. Becerilerin kazanılması pratik yapma gerektirmektedir. Ancak, bir görevin basit tekrarı beceri kazanımını sağlamaz. Deneyim veya uygulama sonucunda davranış değiştiğinde bir becerinin kazanıldığı düşünülmektedir. Prosedürel (işlemsel) belleğin hem oluşumu hem de çağrışımı, günlük planlı, kasıtlı faaliyetlerdir. Bu tür bellek, kompleks problem çözmeye yardımcı olmak için çalışan prefrontal aktivitenin aracılık ettiği istemli aktivitelerdir. İşlemsel belleğin karakteristik becerileri, bisiklete binmek, piyano çalmak veya araba kullanmak gibi motor veya metin okumak veya yazmak gibi bilişsel olabilir (Quam vd., 2018; Lum & Conti-Ramsden, 2013). Bu beceriler sürekli veya süreksiz olabilir (Başar, 2004). İlk durumda, öğrenilen becerinin her bir bileşeni, araba kullanma durumunda olduğu gibi, bir sonrakine öncül olarak hizmet etmektedir. İkincisinde, aksine, bileşenler birbirinden nispeten bağımsızdır; yani, belirli bir eylemi bir sonrakine bağlama olasılıkları çoktur. Tıpkı çeşitli sözcükleri arka arkaya yapılandırarak mektup yazma gibi.



Şekil 9: Prosedurel Belleğin Nöral Devreleri (González-Burgos, 2022; Gaytán-Tocavén & Olvera-Cortés, 2004).

Şekil A: Yeni alışkanlıkları ve becerileri öğrenmede kortiko-pontin-serebellum-talamus-kortikal devre 1) birincil duyusal neokorteks; 2) pontin çekirdekler; 3) serebellumun neokorteksi; 4) neocerebellar dentat çekirdek; 5) kırmızı çekirdek; 6) talamusun çekirdekleri; 7) premotor ve motor neokorteks. Şekil B: Hali hazırda kazanılmış olan alışkanlıklara veya öğrenilmiş becerilere duyusal-motor adaptasyonlarda yer alan spinoserebellum-rubrospinal devre. 1) omurilik; 2) serebellumun paleokorteksi; 3) paleoserebellar küresel ve emboliform nukleus; 4) red nukleus; 5) omurilik.

Prosedürel belleğin organizasyonundaki nöroanatomik katılımcılar çeşitlidir. Bu alanlar alışkanlıkların ve becerilerin hem oluşumuna hem de geliştirilmesine katılmaktadır. Serebellumun, prosedürel belleğin performansı için gerekli olan alışkanlıkların ve becerilerin yürütülmesiyle bağlantılı motor

becerilerin öğrenilmesi ve uyarlanmasında rol oynadığına inanılmaktadır (Gaytán-Tocavén & Olvera-Cortés, 2004). Striatum öğrenilmiş bilgiler için bütünleştirici bir merkez olarak önemlidir (Packard & Knowlton, 2002). Beyincik, dengeyi koruma, duruş değişikliği, kaba ve ince hareketlerin koordinasyonu ve motor öğrenme gibi motor becerilerle ilgili bir beyin bölgesidir (González-Tapia vd., 2016). Tüm omurgalı organizmalarda bulunur. Prefrontal korteks, doğrulayıcı rolü sayesinde ortaya çıkan, prosedürel belleğe özgü basmakalıp motor kalıplar düzeltildikten sonra, doğal faaliyetlerine hızlı bir şekilde devam edebilir. Bu açıklama, bisiklete binmek veya banyo yapmak (elbette önceden öğrenilmesi gereken otomatik psikomotor süreçler) gibi belirli günlük aktivitelerin çözülmesi gereken bir sorunu düşünürken nasıl gerçekleştirilebileceğini anlamayı sağlamaktadır (bilinçli süreç). Örneğin, işe gittiğimde ne yapacağım? Dün gece eve geç gelmeyi nasıl haklı çıkarırım? Bu iki psikonöral sürecin basit bir bütünleyici örneği, trafiğin yoğun ve karmaşık olduğu bir günde (prosedürel hafıza süreci) araba kullanırken hareketli bir sohbeti (yüksek bilişsel içerik ve çeşitliliğe sahip bilinçli bir süreç) sürdürmekten oluşabilir (González-Burgos, 2022; González-Tapia vd., 2016).

Beceri Kazanmada Fitts Modeli: İlk model Fitts›in ekibinden gelmiştir (Fitts & Posner, 1967). Bu bilim insanları, üç aşamada bir süreç olarak öğrenme fikrine dayanan açıklayıcı bir beceri edinme modeli önermişlerdir.

(a) Bilişsel aşama: Süreç, gözlemlenen belirli bir davranışı oluşturan faktörler hakkında bilgi edinme ile başlar. Bu noktada dikkatin psikolojik süreci önemlidir. Kazanılacak beceri, temel bileşenlerine ayrılmalı ve görevin doğru yürütülmesinde bu bileşenlerin nasıl bir bütün oluşturacak şekilde birleştirildiğini anlamalıdır (Fitts & Posner, 1967).

(b) İlişkilendirme aşaması: Otomatik bir yanıt modeli oluşana kadar bireysel tekrarlanan uygulama gerçekleşir. Bu noktada ilerledikçe, bir becerinin uygulanması için önemli olan eylemler öğrenilir ve otomatik hale gelir. Tıpkı herhangi gereksiz veya etkisiz bir eylemin ortadan kalkması gibi. Bireysel duyusal sistem, becerinin uygun şekilde yürütülmesi için gereken tam sembolik ve uzamsal verileri elde etmektedir (Fitts & Posner, 1967).

(c) Özerk/işlemsel aşama: Bu son aşamadır ve kazanılan becerilerin mükemmelleşmesidir. Hangi uyaranın önemli ve önemsiz olduğuna karar verme yeteneği gelişmektedir. Beceri otomatik hale geldiği için daha düşük bir bilinçli düşünce düzeyi gereklidir (Fitts & Posner, 1967). İşlemsel bellekte, dikkat ve uygulama önemlidir.

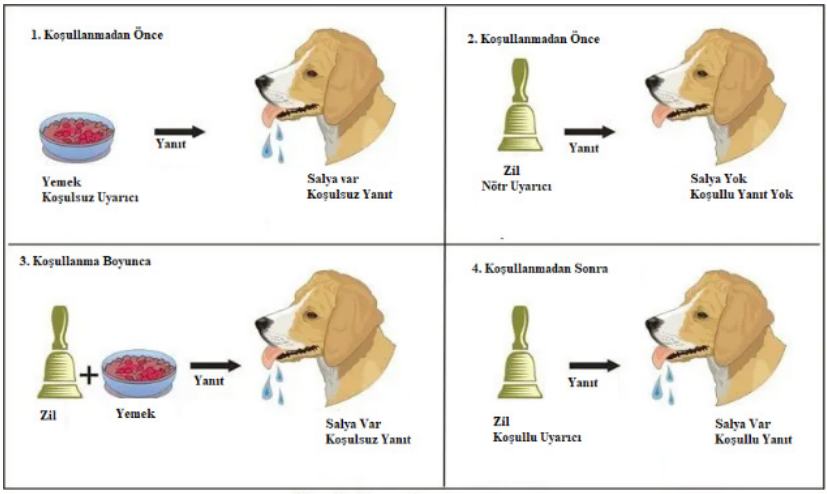
Bazal ganglionlar, serebellum ve limbik sistem dahil olmak üzere yeni beceri ve alışkanlıkların kazanılmasında rol oynayan beyin bileşenleridir. Nöronal plastisite, bazal gangliyon devrelerinin diğer yapılarla etkileşime girmesini sağlar ve böylece prosedürel belleğin işlenmesine katkıda bulunmaktadır. Beyincik, hareketlerin yürütülmesinde ve gerekli prosedürel becerilerin motor çevikliğinin mükemmelleştirilmesinde rol oynar. Bu alanın hasar görmesi, kişinin motor becerileri yeniden öğrenmesini engelleyebilir ve son çalışmalar, onu öğrenme aşamasında bilinçsiz becerileri otomatikleştirme süreciyle ilişkilendirmiştir (Kreitzer, 2009).

3.2.2. Assosiyatif (İlişkisel) Bellek

Assosiyatif (ilişkisel) bellek, diğer bilgilerle ilişkilendirme yoluyla bilginin depolanması ve geri alınması anlamına gelir. Assosiyatif belleğin kazanılması klasik koşullanma ve operant koşullanma olarak iki tür koşullandırma ile gerçekleşmektedir. Bu arada, edimsel koşullanma, sonuçları açısından yeni davranışların geliştiği bir öğrenme şeklidir. Zaman içinde önce koşullu bir uyarıcı ve sonra koşulsuz bir uyarıcının olduğu iki uyaran arasındaki yakın ilişki, klasik koşullanmaya neden olmaktadır. Assosiyatif bellek, iki uyaran arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir. Assosiyatif bellek, klasik koşullanma ve edimsel (veya araçsal) koşullandırma olarak iki gruba ayrılarak incelenmektedir (Suzuki, 2005; Matzen vd., 2015; Dennis vd., 2015).

a. Klasik Koşullanma

Klasik koşullanmada organizma bir uyaranı diğeriyle eşleştirmeyi öğrenmektedir. İlk olarak Ivan Pavlov tarafından tanımlanmıştır. Davranışsal olarak nötral bir uyaran (şartlı uyaran) destekleyici bir uyaranla (şartsız uyaran) birlikte uygulandığında oluşmaktadır. Klasik koşullanma öğrenmenin daha karmaşık bir formudur. Tek bir uyarının özelliklerinin öğrenildiği habituasyon ve sensitizasyonun aksine, hayvan bir uyarıyı diğeri ile ilişkilendirmeyi öğrenmektedir. Klasik koşullanmanın temeli iki uyarıyı birbirine eşlemeye dayanmaktadır. Koşullu uyaran belirli bir cevap uyandırmayacak ya da bazen uyaran ile ilgili olmayan zayıf bir cevap ortaya çıkaracak ışık, ses veya dokunma gibi bir uyaran seçilir. Koşulsuz uyaran ise yiyecek veya şok gibi güçlü, tutarlı ve tahmin edilebilir bir cevap uyandıracak bir uyaran seçilir. Koşullu uyaranın, koşulsuz uyaran tarafından takip edilerek tekrarlı olarak sunulmasıyla yeni ve koşullu bir cevap ortaya çıkar. Böylece klasik koşullanma ortaya çıkarılmış olur. Uygulamadan önce hayvanda şartsız uyaran refleks bir cevap oluşturmaktadır. Salya salınımının uyarılması klasik koşullanmaya bir örnektir (Hollanda & Bouton, 1999).



Şekil 10: Klasik Koşullanma Teorisi (McLeod, 2018)

Yapılan deneyde et, salya ilişkisi kullanılmıştır. Köpek için herhangi bir salya salgılama tepkisi yaratmayan nötr uyarıcı zil ve et uyarıcısı eşleştirilmiştir. Bu uygulama sonucunda köpek koşullanma yoluyla salya salgılamayı öğrenmiştir. Klasik koşullanmada beyinde çeşitli alanlar birlikte görev almaktadır. Bu alanlar, uyarıların algılandığı neokortikal bölgeler, işitsel duyuların işlendiği talamus ve omurilikten gelen uyarılara karşı motor tepkilerin oluşmasını sağlayan beyincik öne çıkmaktadır (Correa, 2007; LeDoux vd., 1986). Amigdala yemeğin beğenilmesi veya beğenilmemesine karşı duygusal anlam kazandırmaktan sorumludur (Holland & Gallagher, 2004). Amigdala klasik koşullanma ile ilişkili duygusal durumların motor, otonomik ve endokrin tepkilerin üretimini kontrol ettiği ana yolu oluşturduğu varsayılmaktadır (Correa, 2007, Torras vd., 2001).

Amigdala kompleksinin hem koşullu hem de koşulsuz uyaranların özellikleriyle ilgili duyusal ve bağlamsal bilgilerin entegrasyonu ve kodlanmasındaki baskın rolü ve çeşitli beyin bölgelerinde meydana gelen yanıtların entegrasyonu için çıktısı gözlemlenebilir.



Şekil 11: Klasik Koşullanmanın Nöronal İlişkileri (Correa, 2007)

b. Operant (Edimsel) Koşullanma

1938'de Skinner, Edgar Thorndike'ın başlangıçta "etki yasası" olarak adlandırdığı davranışa atıfta bulunmak için "edimsel koşullanma" terimini önermiştir. Ayrıca "araçsal" veya "deneme-yanılma yoluyla öğrenme" olarak da adlandırılan bu öğrenme türü, davranışsal bir tepki ile sonuçları arasındaki ilişkilerin güçlendirilmesini içermektedir. Operant koşullanma olarak da bilinen edimsel koşullanma, bir yanıtın tekrarlanma olasılığının belirlediği bir öğrenme yaklaşımıdır. Edimsel koşullanma yoluyla pekiştirilen (ödüllendirilen) davranış büyük olasılıkla tekrarlanacak ve cezalandırılan davranış daha az sıklıkta ortaya çıkacaktır. Aslında, koşullu davranış ve pekiştireç zaman içinde ne kadar yakınsa, koşullanma o kadar güçlü ve yok olması o kadar zor olmaktadır. Pekiştireçler aralıklı olabilir ve aralığa (sabite karşı değişken) ve orana (ayrıca sabite karşı değişken) göre sınıflandırılabilir. Sabit aralıklı pekiştireç, ilk tepkinin belirlenmiş bir süreden (aralık) sonra gerçekleşmesinin beklendiği şekilde sağlandığı (pekiştirici veya ödül) bir durumu içerir. Değişken aralıklı pekiştirmede ise pekiştireç deney deneğine çok kısadan çok uzuna rastgele zaman aralıklarında ve değişken bir sırayla gösterilir. Sabit oranlı pekiştirmede pekiştireç, önceden belirlenmiş sayıda tepkiden sonra verilir. Değişken oranlı pekiştirmede, son olarak, pekiştireç, belirli sayıda (azdan çoğa) yanıtın ortaya çıkmasından sonra rastgele verilmektedir (Bower & Hilgard, 1992).

Çocukların yetiştirilme biçimleri, bir tür edimsel koşullamayı temsil etmektedir. Bu durumda, bir anne çocuğun başka bir kişiden bir şey aldığı her seferinde "teşekkür etmesini" önerdiğinde, uyarılmış davranış temsil edilmiş olmaktadır. Bu, çocuğu, sosyal kabulünü bir dereceye kadar etkileyecek bir ödül (bir takdir hareketi; pekiştirici) almak için bir nezaket jesti ("teşekkür etme", şartlı bir davranış) ifade etmeye teşvik eder. Bu özel durumda, koşullu davranış sonuçla ne kadar açık bir şekilde ilişkilendirilirse, talebin karşılanması o kadar sisteyerek olmaktadır. Aynı şekilde çocuk ne kadar küçükse, koşullanma o kadar güçlü ve sağlam olacak ve sonunda yok olması o kadar zor olmaktadır. Dopamin sistemi, operant koşullanmanın yapılandırılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Amigdala bellekten motivasyonel, hipokampustan uzamsal-bağlam ve dikkati prefrontal korteksten bilgileri alarak entegre etmektedir. Bu olayda yer alan nörotransmiter dopamindir. Korku koşullanmasına da amigdala'nın aktivitesi aracılık etmektedir. Amigdala, anımsatıcı bilgileri sürdürmekten ve almaktan çok, öznenin duygusal olarak stresli koşullara maruz kalması sırasında

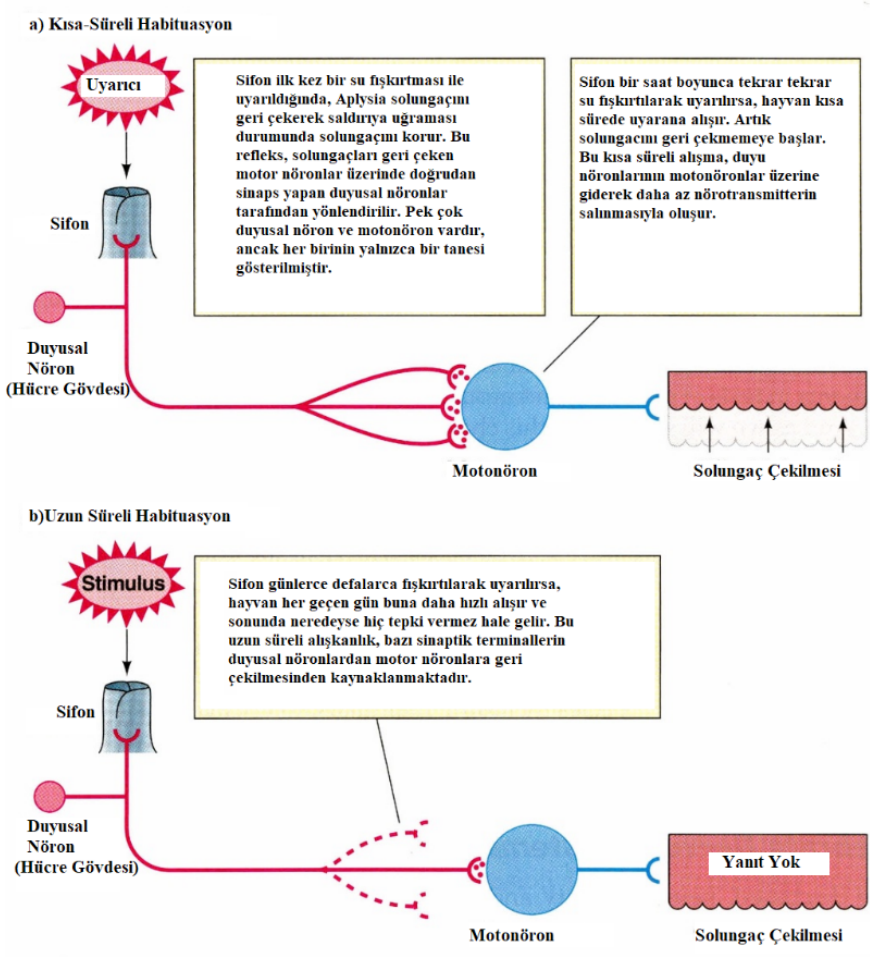
ve sonrasında bilginin depolanmasını modüle etmede önemlidir (Squire vd., 2003).

3.2.3. Nonassasiyatif (İlişkisel Olmayan) Bellek

İlişkisel olmayan implisit bellekte, uyaranlar ve tepkiler arasında bir ilişki gerektirmez. Daha ziyade, belirli bir uyarana yol açan duruma benzer bir duruma maruz kalma koşulları altında tekrarlanabilir bir bellek izi üretebilen belirli bir uyarana tek veya tekrarlanan maruziyetten kaynaklanır. Bu tür bellekle ilgili bilgilerin edinilmesi bilinçli olsa da, çağrılması böyle değildir (Kandel vd., 2000). Temel olarak, ilişkisel olmayan bellek Habituasyon ve sensitizasyon süreçlerinden oluşmaktadır.

a. Habituasyon (Alışma)

Habituasyon implisit belleğin en basit formudur. Habitüasyonda, hayvan zararsız bir uyaranın özelliklerini ve tekrarlayan uygulamalar sonucunda ona aldırış etmemeyi öğrenmektedir. Uyaran yinelendiğinde, duyusal nöronlarca oluşturulan monosinaptik uyarıcı potansiyeller giderek azalmaktadır. Sinaptik geçişteki bu azalmanın ise duyusal nöronların presinaptik terminallerinden salınan nörotransmitter miktarındaki azalmaya bağlı olduğu bulunmuştur. Habituasyon, bir uyaranın tekrarlanmasından sonra ortaya çıkan ilişkilendirilmemiş örtük bir bellek biçimidir (Squire, 1987). Örneğin gürültülü bir ortamda bir süre sonra gürültüye karşı hoşnutsuzluğun zamanla azalmasıdır. Haftalar veya aylar sonra da gürültüye alışılmaktadır. İmplisit belleğin en basit formu olan habitüasyonda, hayvan zararsız bir uyaranın özelliklerini ve tekrarlayan uygulamalar sonucunda ona aldırış etmemeyi öğrenmektedir. Sinaptik aksiyon potansiyeli giderek azalmaktadır. Sinaptik potansiyeldeki bu azalma presinaptik terminallerinden salınan nörotransmitter miktarındaki azalmaya bağlıdır (Coppola, 2013).



Şekil 12: Aplysia'da Habituasyon (Kandel vd., 2000)

b. Sensitizasyon

Sensitizasyonda habitüasyonun tersidir. Organizma zararlı bir uyarana maruz kaldığında hem o uyarana hem de zararsız başka uyaranlara daha güçlü cevap vermeyi öğrenmektedir. Hayvanlar zararlı bir uyaran ile karşılaştığında korkuyu öğrenir. Daha sonra zararsız olan uyaranlara da duyarlı hale gelir. Örneğin Aplysia'da solungaç-geri çekme refleksi daha güçlü hale gelir. Bu sürece sensitizasyon denir. Sensitizasyon davranışsal olarak refleksin güçlenmesini, fasilitasyon ise nöral devre seviyesinin güçlenmesini ifade etmektedir. Habituasyonda olduğu gibi geri çekme refleksinin sensitizasyonu da derecelidir. Kuyruğa uygulanacak tek bir elektrik şoku dakikalar süren kısa-dönem bir

sensitizasyona yol açarken, aralıklı uygulanmış 5 şok birkaç haftaya kadar süren uzun-dönem sensitizasyona yol açar. Kuyruğa uygulanan bir şok daha önceden oluşturulan habituasyonun ortadan kalkmasına neden olur. Buna dishabituasyon denir. Sensitizasyon heterosinaptik bir süreçtir. Sinaptik gücün artması zararlı uyaranla aktive olan modülatör internöronlarla tetiklenmektedir. Modülatör internöronlar duyusal nöronların presinaptik terminalleri üzerinde akso-aksonik sinapslar oluşturmaktadır. Zararlı uyaran sonrası internöronlardan serotonin ve diğer nörotransmitterler salınmaktadır. Bu nörotransmitterler presinaptik bölgedeki reseptörlerine bağlandıktan sonra gen ifadesini değiştirerek dakikalar süresince duyusal nöronun terminallerinden transmitter salınımını artırmaktadır. Tekrarlayan uyaranlar ise bağlantılarda günler süren güçlenmeye neden olmaktadır (Kandel vd., 2000).

c. Klasik Koşullanma

Klasik koşullanma habituasyon ve sensitizasyona kıyasla daha karmaşık bir öğrenme şeklidir. Habituasyon ve sensitizasyonda tek bir uyarının özellikleri öğrenilirken, klasik koşullanmada bir uyarının diğeri ile ilişkilendirilmesi öğrenilmektedir. Klasik koşullanma ile öğrenme iki uyarının birbiriyle eşlemesiyle gerçekleşmektedir. Koşullu uyaran (CS) belirli bir cevap uyandırmayacak ya da zayıf bir cevap ortaya çıkaracak ışık, ses, dokunma gibi bir uyaran seçilir. Koşulsuz uyaran (US) ise yiyecek veya şok gibi güçlü, tutarlı ve tahmin edilebilir bir cevap uyandıracak bir uyaran seçilir. CS'ın US tarafından takip edilerek tekrarlı olarak sunulmasıyla yeni ve farklı koşullu bir cevap ortaya çıkar. Böylece klasik koşullanma ortaya çıkarılmış olur. Aplysia'da solungaç-geri çekme refleksi klasik koşullanmaya örnektir (Kandel vd., 2000; Carew, 1981).

3.2.4. Priming (Çağrışımsal Hazırlama)

İmplisit belleğin dördüncü çeşidi olan çağrışımsal hazırlama, belirli uyaranlara maruz kalmanın daha sonra sunulan uyaranlara verilen yanıtı etkilediği bir bellek türüdür. Bu bellek bilinçaltı bir seviyede çalışmaktadır. Örneğin bir kişiye ‹top› kelimesini içeren bir kelime listesi sunulursa ve daha sonra kişiden kelimeleri tamamlama görevine katılması istenirse, kase kelimesini daha önce orijinal listede görmemiş olmalarına rağmen top kelimesiyle cevap vermeleri daha olasıdır. Bu nedenle, hazırlama kapasitesi, hazırlanan kelimelerin bilinçli olarak hatırlanması unutulduktan çok sonra bile,

kelimeleri tamamlamak için bir testte belirli bir kelimenin seçimini etkileyebilir. Bunun görülebileceği başka bir bağlam, bir katılımcıdan küçük bir parçadan bir görüntü tanımlamasını istemektir. Katılımcıya zaman içinde görüntünün daha büyük bir kısmı gösterilir ve onlara sonunda görüntüyü tanımlama yeteneği verilir. Katılımcı, ilk kez görüyorsa, görüntüyü tanıması daha uzun sürecektir. Ancak daha önceki bir denemede görmüşse daha az zaman almaktadır (Kolb & Whishaw, 2003).

Özet**le;** Hem implisit hem de ekspilisit süreçler için iki genel depolama mekanizması tanımlanmıştır. Dakikalar ve saatler süren kısa süreli bellek, önceden var olan proteinlerin kovalent modifikasyonunun bir sonucu olarak önceden var olan sinaptik bağlantıların etkinliğinde bir değişiklik içermektedir. Buna karşılık, günler, haftalar veya yıllar süren uzun süreli bellek, cAMP ile indüklenebilir bir gen ekspresyonu programı tarafından başlatılan yeni sinaptik bağlantıların büyümesi ve yeni proteinlerin sentezi ile ilişkilidir. Bu bulgular, kısa ve uzun süreli belleğin depolanmasının altında yatan mekanizmalar arasındaki ilişkinin anlaşılmasında merkezi iki soruyu gündeme getirmektedir: (1) Önceden var olan proteinlerin kovalent modifikasyonları ve proteinlerin gücünün değişimleri nasıldır? Kısa süreli bellek sırasında önceden var olan bağlantılar, yeni işlevsel sinaptik bağlantıların büyümesine ve uzun süreli bellekte kalıcılığa dönüşüyor mu? (2) Bu dönüşümde presinaptik ve postsinaptik nöronun göreceli katkıları nelerdir?

Öğrenmeyle ilgili sinaptik plastisitenin uzun süreli biçimleri genellikle sinapsların hem sayısı hem de yapısındaki değişikliklerle ilişkilidir (Bailey & Kandel, 1993). Sinaps sayısındaki değişikliklere ilişkin en iyi kanıtlardan bazıları, Aplysia›daki uzun süreli plastisite çalışmalarından elde edilmiştir. Burada in vivo ve LTF›nin in vitro uzun süreli duyarlılığına presinaptik duyusal nöron varikozit sayısındaki artışlar eşlik etmektedir (Bailey & Chen, 1988b; Glanzman vd., 1990). Aplysia›da öğrenme kaynaklı yeni sinaptik bağlantıların büyümesinin kalıcılığı, hem belleğin davranışsal süresi hem de sinaptik gücün arttırılması ile paralellik göstermektedir. Sinaptik büyüme yeni makromoleküler sentez gerektirmektedir. Ayrıca hücresel bir gen ekspresyonu programı, hücre adezyon moleküllerinin modülasyonu ve presinaptik aktin ağının yeniden düzenlenmesi ile ilişkilidir. Hipokampal LTP›nin geç protein sentezine bağımlı fazına, hem postsinaptik hem de presinaptik yapılarda, sinaps sayısındaki artışlar eşlik etmektedir. Buna karşılık, Aplysia ve hipokampustaki kısa vadeli plastisite ve uzun vadeli plastisitenin erken evrelerinin, presinaptik (Aplysia) veya postsinaptik (hipokampus) yapılardaki mevcut proteinlerin tamamen farklı

bir mekanizma kovalent modifikasyonunu içerdiği düşünülmüştür (Kandel, 2001; Malinow & Malenka, 2002).

Bununla birlikte, hem Aplysia hem de hipokampusta kısa süreli ve uzun süreli mekanizmaların unsurlarını içeren ara (2-3 saat) plastisite formu keşfedilmiştir. Hipokampusta erken faz LTP'ye postsinaptik mekanizmaların yanı sıra pre-sinaptik mekanizmaların da katkıda bulunduğu bulunmuştur. Pre- ve postsinaptik mekanizmalar bağımsız değildir, aksine sinerjistik olarak hareket etmektedir. Ayrıca, bazı durumlarda, postsinaptik inhibitörlerin presinaptik özellikleri etkilediği de gösterilmiştir. Bu da transinaptik (sinaptik yarık boyunca her iki yönde sinyal hareketi) sinyalleşmeyi düşündürmektedir. Hipokampal LTP'nin en erken evrelerin de bile pre ve post sinaptik yapısal değişikliklerin olduğu görülmüştür. LTP'nin indüklenmesinden onlarca dakika sonra, yeni pre ve postsinaptik süreçlerin büyümesi gerçekleşmektedir. Diken boyutunda, postsinaptik glutamat reseptör kümelerinde, presinaptik vezikül ile ilişkili protein kümelerinde, pre ve postsinaptik kümelerin birlikte yerleştiği bölgelerde artışlar oluşmaktadır. Ayrıca, presinaptik değişikliklerin, postsinaptik hücrelerden gelen retrograd sinyalleşmeye bağlı olduğu da görülmüştür. Aplysia'da LTP ara dönem kolaylaştırma sırasında sinaptik proteinlerin kümelenmesine benzer şekilde, önceden var olan boş presinaptik varikozitlerin sinaptik veziküllerle doldurulması eşlik etmektedir (Kim vd., 2003; Li vd., 2005). Öğrenme ile ilgili sinaptik plastisitenin erken evrelerinin bile, sinaptik gelişim sırasında meydana geldiği gibi yeni fonksiyonel sinapsların oluşumuna yol açabilecek hızlı ve koordineli pre ve post sinaptik mikroyapısal değişiklikleri içerebileceğini göstermektedir. Kimyasal sinapsların bilgiyi yalnızca bir yönde presinaptikten postsinaptik nörona ilettiği düşünülürken, sinaptik iletimin iki yönlü ve kendi kendini değiştirebilen bir hücre-hücre iletişim biçimi olduğu artık açıktır.

KAYNAKÇA

Alberini, CM. 2005. Mechanisms of memory stabilization: Are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci. 28*, 51–56

Atkinson, R. C., and Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. *Psychol. Learn. Motiv. 2*, 89–195. doi: 10.1016/S0079-7421(08)60422-3

Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American, 225*(2), 82–90. https://doi.org/10.1038/scientificamerican0871-82

Bacskai, B.J, Hochner, B., Mahaut-Smith, M., Adams, S.R., Kaang, B.K., Kandel, E.R., Tsien, R.Y. (1993). Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in Aplysia sensory neurons. *Science, 260,* 222–226.

Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory.* London: Oxford University Press.

Baddeley, A. D. (1992). Working memory. *Science 255*, 556–559. doi: 10.1126/science.1736359

Baddeley, A. D., Gathercole, S., and Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychol. Rev. 105*, 158–173. doi: 10.1037/0033-295X.105.1.158

Baddeley, A. D., and Logie, R. (1999). *Working memory: the multiple component model, in Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*, eds A. Miyake and P. Shah (New York: Cambridge University Press), 28–61.

Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci. 4,* 417–423. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01538-2

Baddeley, A. D. (2007). *Working Memory, Thought, and Action.* London: Oxford University Press. doi: 10.1093/acprof:oso/9780198528012.001.0001

Baddeley, A. D., and Hitch, G. (2010). Working memory. *Scholarpedia 5*, 3015. doi: 10.4249/scholarpedia.3015

Bailey C. H. and Chen M. (1988a). Long-term memory in Aplysia modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proc. Natl Acad. Sci. USA 85*, 2373–2377.

Bailey C. H. and Kandel E. R. (1993). Structural changes accompanying memory storage. *Annu. Rev. Physiol. 55*, 397–426.

Başar, E., (2004). *Memory and brain Dynamics. Oscillations integrating attention, perception, learning, and memory.* CRC Press. USA.

Binder, J.R., Desai, R.H.(2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci. 15*(11), 527-36. doi: 10.1016/j.tics.2011.10.001.

Bliss TV, Lomo T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. 232*, 331–356.

Bower, G. H., Hilgard, E., (1992). *El condicionamiento operante de Skiner*. in: Bower, G. H. (Ed.), Teorías del aprendizaje. 2nd ed. Trillas. México. pp. 16-267.

Camina, E. and Güell, F. (2017). The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. *Front. Pharmacol. 8*, 438. doi: 10.3389/fphar.2017.00438

Carew T.J., Walters E.T., Kandel E.R.(1981). Classical conditioning in a simple withdrawal reflex in Aplysia californica. *J. Neurosci. 1*, 1426–1437.

Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J. and Pierelli, F. (2013). Habituation and sensitization in primary Headaches. *The Journal of Headache and Pain 14* (65), 2-13

Correa, M., (2007). Neuroanatomía funcional de los aprendizajes implícitos: asociativos, motores y de hábito. *Rev. Neurol. 44*, 234-242.

Cowan, N. (1999). *An Embedded-Processes Model of working memory. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (pp. 62–101). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9781139174909.006

Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog. Brain. Res. 169*, 323-38.

Dennis, N. A., Turney, I.C., Webb,C.E. and Overman, A.A. (2015). The Effects of Item Familiarity on the Neural Correlates of Successful Associative Memory Encoding. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience. 15*(4), 889-900.

Dickerson, B. C. and Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology. 35*(1), 86-104. doi: 10.1038/npp.2009.126.

Di Lollo, V. (1980). Temporal integration in visual memory. *J. Exp. Psychol. Gen. 109*, 75–97. doi: 10.1037/0096-3445.109.1.75

Engle, R. W., Kane, M. J., and Tuholski, S. W. (1999). *Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of the prefrontal cortex, in Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control,* eds A. Miyake and P. Shah (New York, NY: Cambridge University Press), 102–134. doi: 10.1017/CBO9781139174909.007

Ericsson, K.A, Kintsch, W. (1995). Long-term working memory. *Psychol. Rev.102*, 211–245.

Fitts, P.M., & Posner, M.I. (1967). *Human performance*. Oxford, England: Brooks/Cole.

Gaytán-Tocavén, L. and Olvera-Cortés, M. E., (2004). Bilateral lesion of the cerebellar-dentate nucleus impairs egocentric sequential learning but not egocentric navigation in the rat. *Neurobiol. Learn. Mem. 82,* 120-127.

Ge, Y. et al. (2010). Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. 107*, 16697–16702

Glanzman D. L., Kandel E. R. and Schacher S. (1990). Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic facilitation in Aplysia neurons. *Science, 249*, 799–802.

González-Tapia, D., Martínez-Torres, N. I., Hernández-González, M., Guevara, M. A., González-Burgos, I., (2016). Plastic changes to dendritic spines on layer V pyramidal neurons are involved in the rectifying role of the prefrontal cortex during the fast period of motor learning. *Behav. Brain Res. 298,* 261-267

González-Burgos, I. (2022). *Psychobiological Principles of the Memory Process*. Nova Science Publishers, Inc. https://doi.org/10.52305/GHET8304

Graf, P., and Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn. 11*, 501–518. doi: 10.1037/0278-7393.11.3.501

Granger, A. J. & Nicoll, R. A. (2014). Expression mechanisms underlying long-term potentiation: a postsynaptic view, 10 years on. Philos. *Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 369*, 20130136

Hollanda, P.C. and Bouton, M.E. (1999). Hippocampus and context in classical conditioning. *Current Opinion in Neurobiology. 9*(2), 195-202

Holland, P. C., Gallagher, M., (2004). Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr. Opin. Neurobiol. 14*, 148-155

Incontro, S. et al.(2018). Te CaMKII/NMDA receptor complex controls hippocampal synaptic transmission by kinase-dependent and independent mechanisms. *Nat. Commun. 9*, 2069–2121

Jeffrey, R., Binder, J. B. and Desai, R.H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn. Sci. 15*(11), 527-36. doi: 10.1016/j. tics.2011.10.001.

Kamel, N., and Malik, A. S. (2014). *EEG/ERP Analysis: Methods and Applications.* Boca Raton, FL: CRC Press. doi: 10.1201/b17605

Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jessell, T.M. (2000). *Principles of neural science.* 4th Edition, McGraw-Hill, New York, 515-520.

Kandel, E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science, 294* (5544),1030-8. doi: 10.1126/ science.1067020.

Kim J. H., Udo H., Li H. L., Youn T. Y., Chen M., Kandel E. R. and Bailey C. H. (2003). Presynaptic activation of silent synapses and growth of new synapses contribute to intermediate and long-term facilitation in Aplysia. *Neuron, 40*, 151–165.

Kolb, B. and Whishaw, I.Q. (2003). *Fundamentals of Human Neuropsychology*. 6th Edition, Worth Publishers, New York, 502, 505, 511.

Kreitzer, A.C.(2009). Physiology and Pharmacology of Striatal Neurons. *Annu. Rev. Neurosci. 32*, 127–47

Lechner, H.A, Squire, L.R, Byrne J.H. (1999). 100 years of consolidation—Remembering Mu¨ller and Pilzecker. *Learn Mem 2*, 77–87

LeDoux, J. E., Sakaguchi, A., Iwata, J., Reis, D. J., (1986). Interruption of projections from the medial geniculate body to an archi-neostriatal field disrupts the classical conditioning of emotional responses to acoustic stimuli. *Neuroscience 17,* 615-627.

Li Q., Roberts A. C. and Glanzman D. L. (2005). Synaptic facilitation and behavioral dishabituation in Aplysia: dependence on release of Ca2+ from postsynaptic intracellular stores, postsynaptic exocytosis, and modulation of postsynaptic AMPA receptor efficacy. *J. Neurosci. 25,* 5623–5637.

Logie, R. H., Cocchini, G., Delia Sala, S., and Baddeley, A. D. (2004). Is there a Specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology 18*, 504–513. doi: 10.1037/0894-4105.18.3.504

Lum, J. A. G., and Conti-Ramsden, G. (2013). Long-term memory: a review and meta-analysis of studies of declarative and procedural memory in specific language impairment. *Top. Lang. Disord. 33*, 282–297. doi: 10.1097/01.TLD. 0000437939.01237.6a

Lynch, M.A.(2004). Long-term potentiation and memory. *Physiol. Rev. 84*(1), 87-136.

Mahon, B.Z, Caramazza, A. A. (2008). critical look at the embodied cognition hypothesis and a new proposal for grounding conceptual content. *J. Physiol. (Paris). 102*, 59–70.

Malinow R. and Malenka R. C. (2002). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci. 25,* 103–126.

Matzen, Laura, E.M., Trumbo, M.C., Leach, R.C. and Leshikar, E.D. (2015). Effects of Non-invasive Brain Stimulation on Associative Memory. *Brain Research. 1624*, 286-296.

McAfoose, J. & Baune, B.T. (2008). Exploring Visual–Spatial Working Memory: A Critical Review of Concepts and Models. *Neuropsychol. Rev.19*, 130–142 DOI 10.1007/s11065-008-9063-0

McLeod, S. A. (2018). Pavlov's dogs. Simply Psychology. www.simplypsychology.org/pavlov.html

Milner, B., Squire, L.R. and Kandel, E.R. (1998). Cognitive Neuroscience and the Study of Memory. *Neuron, 20*, 445–468

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., and Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn. Psychol. 41*, 49–100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734

Morris RG. (2003). Long-term potentiation and memory. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. *Biol. Sci. 358*(1432), 643-7.

Norman, D. A., and Shallice, T. (1986). *Attention to action, in Consciousness and Self-Regulation,* eds R. J. Davidson, G. E. Schwartz, and D. Shapiro (Boston, MA: Springer), 1–18. doi: 10.1007/978-1-4757-0629-1_1

Nguyen, P.V., Abel, T. And Kandel, E.R. (1994). Requirement of a Critical Period of Transcription for Induction of a Late Phase of LTP. *Science. 265* (5175), 1104-1107. DOI: 10.1126/science.806645

O'Keefe, J. and Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford University Press: Oxford, UK

Packard, M., & Knowlton, B. (2002). Learning and Memory Functions of the Basal Ganglia. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 563-593. http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937

Pause, B.M., Zlomuzica, A., Kinugawa, K., Mariani, J., Pietrowsky, R., Dere, E. (2013). Perspectives on episodic-like and episodic memory. *Front Behav Neurosci. 18*(7), 33. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00033.

Prera, A. (2021). *Echoic memory. Simply Psychology*. www.simplypsychology.org/echoic-memory.html

Quam, C., Wang, A., Maddox, W.T., Golisch, K. and Lotto, A. (2018). Procedural-Memory, Working-Memory, and Declarative-Memory Skills Are Each Associated With Dimensional Integration in Sound-Category Learning. *Front. Psychol. 9*, 1828. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01828

Ranganath, C. C., Michael, B.X., Craig, J.B. (2005). Working Memory Maintenance Contributes to Long-term Memory Formation: Neural and Behavioral Evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience. 17* (7), 994–1010. doi:10.1162/0898929054475118. PMID 16102232

Richmond. J, Nelson. C.A.(2007). Accounting for change in declarative memory: A cognitive neuroscience perspective. *Dev Rev. 27*(3), 349-373.

Rizzo M, et al.(2000). Visual attention impairments in Alzheimer's disease. Neurology, 54,1954–9.

Schlichting, M.L., Mumford, J.A., Preston, A.R. (2015). Learning-related representational changes reveal dissociable integration and separation signatures in the hippocampus and prefrontal cortex, *Nat. Commun. 6*, 8151.

Shallice, T. (2002). *Fractionation of the supervisory system, in Principles of Frontal Lobe Function*, eds D. T. Stuss and R. T. Knight (London: Oxford University Press), 261–277. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0017

Siegler, R. S., and Alibali, M. W. (2005). *Children Thinking.* Upper saddle river, NJ: Prentice Hall.

Squire, L. R., 1987. *Memory and Brain.* Oxford University Press. New York

Squire, L. R., Bloom, F. E., McConnell, S. K., Roberts, J. L., Spitzer, N. C., Zigmond, M. J., (2003). *Fundamental neuroscience*. Academic Press, 2nd ed. China.

Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn. Mem. 82*, 171–177. doi: 10.1016/j.nlm.2004.06.005

Strange, B.A., Witter, M.P., Lein, E.S., and Moser, E.I. (2014). Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat. Rev. Neurosci. 15*, 655–669.

Sugiyama, S., Kinukawa, T., Takeuchi, N., Nishihara, M., Shioiri, T. and Inui, K. (2020). Assessment of haptic memory using somatosensory change-related cortical responses. *Hum. Brain Mapp. 41*(17), 4892–4900. doi: 10.1002/hbm.25165

Suzuki W. A. (2005). *Associative Learning and the hippocampus. Washington, Dc, United States: American Psychological Association.* http://www.apa.org/science/about/psa/2005/02/suzuki.

Tononi, G. & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron. 81*,12–34

Torras, M., Portell, I., Morgado, I., (2001). La amígdala: implicaciones funcionales. *Rev. Neurol. 33*, 471-476.

Tulving, E. (1972). *Episodic and semantic memory*. In E. Tulving & W. Donaldson, Organization of memory. Academic Press.

Vallar, G.(2006). Memory systems: The case of phonological short-term memory. A festschrift for Cognitive Neuropsychology. *Cogn. Neuropsychol. 23*(1),135-55.

Vigliocco, G, et al. (2009). Toward a theory of semantic representation. *Lang. Cogn. 1*, 219–248.

BÖLÜM 6

BELLEK SİSTEMLERİ VE TEORİLERİ

"Beynimiz, yaşam boyunca daha önce mümkün olmadığı kadar kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir."
Michael S. Gazzaniga

GİRİŞ

Bellek sistemleri kavramı, "ilişkili süreçler" olarak tanımlanmıştır. Bu tanım kısa ve basit olmasına rağmen, içeriği bakımından çok kapsamlıdır. Bu tanım davranışın beyne yansıyan nöroanatomik, fonksiyonel ve nöropsikolojik işlevlerini kapsamaktadır. Bilgilerin edinilmesi, saklanması ve geri çağrılmasının belleğin oluşumu için temel adımları oluşturmaktadır. Bellek sistemleri işleyen dinamik süreçlerdir. Dinamizm, yalnızca farklı beyin bölgelerini içeren devreler arasında kurulan etkileşime değil, aynı zamanda işlenen bilgi türünü de içermektedir. Bellekle ilgili ilk teorik yaklaşımlar 19. yüzyıldan gelmiştir. Daha sonra farklı bellek sistemleri ve teorileri geliştirilmiştir. Bu bölümde bellek teorilerine yer verilmiştir. Bunlardan bazıları Atkinson ve Shiffrin'in, ikili kodlama, Baddeley'in çalışma belleği, Bilişsel yük teorisi, Çoklu bellek sistem teorisi, İndirgemeci ve Holistik yaklaşım modelleridir.

1. BELLEK SİSTEMLERİ

Bellek sistemleri kavramı, "ilişkili süreçler" olarak tanımlanmıştır. Bu tanım kısa ve basit olmasına rağmen, içeriği bakımından çok kapsamlıdır. Bu tanım davranışın beyne yansıyan nöroanatomik, fonksiyonel ve nöropsikolojik işlevlerini kapsamaktadır. Tulving (2000) bellek türlerinin beyinde hangi bölgeler tarafından işlendiği ile ilgili öneriler getirmiştir (Tulving, 2000). Sherry & Schacter (1987), de bellek sistemlerinin bilgi edinme, saklama ve geri alma sistemleri arasındaki etkileşimi temsil ettiğini öne sürmüşlerdir. Bilgilerin edinilmesi, saklanması ve geri çağrılmasının belleğin oluşumu için temel adımları oluşturmaktadır (Schacter vd., 2000). Bellek sistemlerinin zamanın geçmesine bağlı olan, işleyen dinamik süreçlerdir. Bu anlamda dinamizm,

yalnızca farklı beyin bölgelerini içeren devreler arasında kurulan etkileşime değil, aynı zamanda işlenen bilgi türüne de dönüşmektedir (Tulving, 2005).

Squire'ın (2004) belirttiği gibi, bellekle ilgili ilk teorik yaklaşımlar 19. yüzyıldan gelmektedir. Maine de Birand (1804/1929) belleği; bağımsız olarak çalışabilen gerçeklerin veya olayların bilinçli olarak hatırlanmasına atıfta bulunan temsili bellek; alışkanlıkların ve beceriler ile ilgili mekanik bellek; ve duygusal-duygusal alanla ilişkili duysal bellek olarak üç bellek türüne ayırarak incelemiştir (Maine de Biran, 1929). James (1890) yılında "Psikolojinin Temelleri" adlı kitabında birincil ve ikincil bellek arasında ayrım yaparak kısa ve uzun süreli belleğe atıfta bulunmuştur. Pavlov (1927) ve Fitts & Posner (1967)'ın bellekle ilgili çalışmaları dikkat çekicidir. Pavlov'un çalışmaları, daha sonra çağrışımsal bellek olarak adlandırılacak olan bellekle ilgilidir. Bu arada, Fitts & Posner (1967)'ın çalışmaları işlemsel belleği açıklayan ilk model olarak kabul edilmiştir. 60'lardan önce bellek, becerilerin kazanılmasıyla ilgili daha mekanik bir bellek türü ile ilgiliydi. Bu dönemdeki tartışmalar çoğunlukla felsefi veya psikolojik sezgiye dayanmaktadır (Ribot, 1881).

1960'lardan başlayarak beynin bilgiyi nasıl depoladığı üzerine bir dizi deneysel çalışma yapılmıştır. Bu dönemde Atkinson & Shiffrin (1968)'in çalışmaları önemlidir. Deneysel modern çağ, muhtemelen, Milner (1962)'in, bir hastanın, daha önce karşılaştığını hatırlamadığı bir işle ilgili yeni bir beceri kazanabildiğini göstermesiyle başlamıştır. Bu bulgu belleğin tekil olmadığını gösterirken, daha az bilişsel bellek biçimini temsil eden motor becerileri bir kenara bırakma eğilimindeydi. Belleğin geri kalanının tek parça olduğu ve medial temporal lob yapılarına bağlı olduğu belirtilmiştir (Squire & Wixted, 2011). Birkaç yıl sonra, Atkinson & Shiffrin (1968), bellek sistemindeki farklı bileşenlerin varlığı için en etkili açıklamalardan birini oluşturan bir bellek modeli önermişlerdir. Bu model, uzun süreli bellekte işlenmek üzere duyusal bilgileri alan kısa süreli depolamanın varlığını belirlemiştir.

Yetmişlerde, Tulving, Baddeley, Hitch ve Kandel'in araştırmaları özellikle dikkate değerdir. Olaysal bellek ile anlamsal bellek arasındaki ayrımı ilk olarak Tulving (2000) önermiştir. Çalışan belleğin çok bileşenli modelini Baddeley & Hitch (1974) de ortaya atmışlardır. Bu "görsel-uzamsal kopyalama", "merkezi yürütme" ve "fonolojik döngü (seslendirme döngüsü)'den oluşan üç bileşenli bir modeldir. Merkezi yürütmenin, fonolojik, görsel-uzamsal ve fonolojik döngü bileşenler arasında dikkati, bilgiyi yönlendiren ve yöneten bir kontrol merkezi olduğu açıklanmıştır. 1980'lerde bildirimsel (deklaratif) ve bildirimsel olmayan (nondeklaratif) bellekler arasındaki farklar açıklanmıştır. Tulving, Di

Lollo ve Graf gibi araştırmacıların katkılarıyla birlikte, farklı bellek türlerinin daha kesin bir şekilde sınıflandırılması sağlanmıştır (Camina & Guell, 2017). Bugüne kadar, Di Lollo'nun ikonik bellek modeli (Di Lollo, 1980), mevcut üç duyusal bellek türü arasında en çok kabul gören ve çalışılan model olmuştur. Di Lollo ikonik belleğin iki ana bileşeni olan görünür kalıcılık ve bilgi kalıcılığı açıklamıştır. Birincisi, duyu organları tarafından oluşturulan görüntünün görsel temsilidir. Bu, bireyin baktığı ve algıladığı şeyin "anlık görüntüsü" olmaktadır. İkinci bileşen, görsel görüntünün daha uzun ömürlü bir bellek deposudur. Bu, beyin tarafından alınan ve işlenen ham verilerdir. Nöral kalıcılık olan üçüncü bir bileşen de fiziksel aktivite ve görsel sistemin kayıtları olarak düşünülmektedir. Graf & Schacter (1985), bildirimsel (eksplisit/açık) bellek ve bildirimsel olmayan (implisit/örtük/işlemsel) bellek arasındaki temel bir farka dikkat çekmiştir.

Tulving (1972)'in olaysal bellek ile anlamsal bellek arasında önerdiği ayrımdan kaynaklanmaktadır. 90'larda, bellek türlerinin yeni sınıflandırılması ortaya çıkmış, ancak bunların nasıl hareket ettiği ve aralarındaki ilişki hala belirlememiştir. Packard & McGaugh (1996), işleyişini netleştirmek için bellek sistemlerinin bağımsız ve paralel olarak çalıştığını öne sürmüşlerdir. Örneğin, çocukluktaki olumsuz bir olay (örneğin, büyükbabanızın bir biçerdöver tarafından ezildiğini görmek) bir yandan olayın kendisi için sabit bir bildirimsel bellek olarak konsolide edebilir (bir birleştirmenin sesi her zaman o anlık olaysal anıyı hatırlamanızı sağlar), diğer yandan, bildirimsel olmayan bellekte bir fobiyle sonuçlanabilir (bir kombine yakın olmak her zaman paniğe neden olur ve bu durumla ilişkili bellekten kaçma arzusunu tetikler). Bazı yazarlar (Tulving vd., 1982) ayrı bir bellek türü olarak hazırlama (priming) fikrinden bahsetmiştir (Hamann & Squire, 1997; Stark & Squire, 2000; Levy vd., 2004).

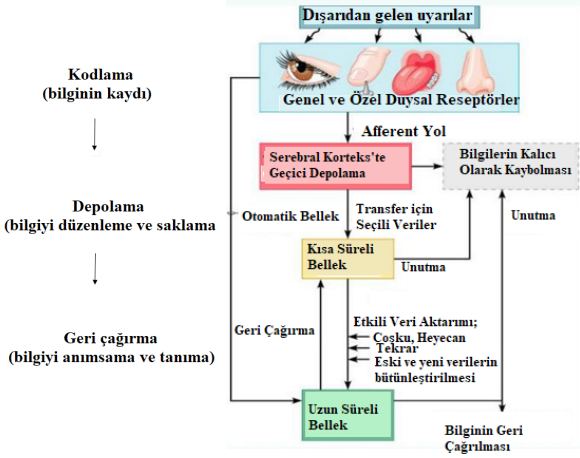
2000 yılında Baddeley, görsel-uzamsal ve fonolojik bilgileri bütünleştiren dördüncü bir bileşen olan "epizodik tampon"'u eklemiştir (Baddeley, 2000). Epizodik tampon'un uzun süreli bellek ile çalışma belleği arasında bağlantıyı oluşturduğu açıklanmıştır. Kandel (1976), habituasyon (alışma) ve sensitizasyon (duyarlılık)'un çalışma mekanizmasını açıklamak için bir model önermiştir. Bu modelde implisit belleğin (bildirimsel olmayan) dört türünden biri olan, tek bir uyarana tekrar tekrar maruz kalma yoluyla öğrenilen yeni davranışlara atıfta bulunan ilişkisel olmayan (nonassosiyatif) bellek kavramını kullanmıştır. Kandel'e göre, yeni davranışlar habituasyon ve sensitizasyon olarak iki süreçte sınıflandırılabilmektedir. Bir yandan, habituasyon için asetilkolin kademeli olarak uygulanır. Böylece uyaranın etkinliğini ve motor tepkisi azaltılır. Öte yandan, başka bir duyusal nöronun sensitizasyonu sırasında salınan serotoninin,

asetilkolin artışına neden olur. Böylece gelişmiş bir motor tepkisi ortaya çıkmaktadır.

Yeni tekniklerin gelişmesiyle bellek depolamayı anlamada önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ergorul & Eichenbaum (2004) yaptıkları deneyle hayvanların belirli uyaranları deneyimledikleri bağlamı hatırlayabildiklerini ve bu kapasitenin hipokampusa bağlı olduğunu göstermişlerdir (Dickerson & Eichenbaum, 2010). Bu süreç, epizodik belleğin oluşumu ile yakından ilgilidir. Binder & Desai (2011) yaptıkları nörogörüntüleme çalışmaları ile anlamsal belleği mod ve supramodal model olmak üzere iki temsilden oluştuğunu iddia etmişlerdir. Anlamsal bellek, öğrenilen bilgiler, kurallar, genellemeler, prensipler, kavramlar, dilbilgisi gibi bilgileri ve bunlar arasındaki ilişkileri kodlar, depolar ve geri çağırmaktadır. Lomo (1966)'nun 60'larda "deneyime bağlı plastisite uzun süreli güçlenmenin (LTP) hücresel bir modelini" (Kandel vd., 2014) tanımlamasından bu yana belleğin hücresel ve alt moleküler düzeyde araştırılması büyük ilgi görmüştür. Lisman vd. (2012), uzun süreli güçlenme (LTP)'yi, nöronlar arasında uzun süreli sinyal iletiminde artışa sebep olarak, sinapsların kalıcı olarak güçlenmesini sağlayan süreç olarak tanımlamıştır.

2. BELLEĞİN YAPISI

Yukarıda özeti yer alan bellek çalışmaları sonucunda bu gün öğrenme ve bellek kavramları şöyle tanımlanabilir. Öğrenme, çevreyle etkileşimi sonucu nöral ve davranış mekanizmalarında meydana gelen uzun süreli davranış değişikliğidir. Bellek; bilgiyi tutabilme ve ihtiyaç duyulduğunda geri getirebilme yeteneğidir. Bellek bu işlevini kodlama, depolama ve geri getirme ile yapabilmektedir (Şekil 1). Bireyin bilgiye ihtiyacı olduğu zaman zihnindeki depodan çıkarılıp, kullanılmasıdır (McLeod, 2007). Kodlama;



Şekil 1: Belleğin İşlevleri (McLeod, 2007)

insanlar bilgiyi hedef materyali fiziksel, duygusal ve anlayış benzerlik bağlamında kodlarlar. Kaydetme 3 şekilde yapılmaktadır (Baddeley, 1999).

1. Ayrıntılandırmak; yeni bağlantılar aracılığı ile varolan bilgiye yeni bilgilerin eklenmesi.

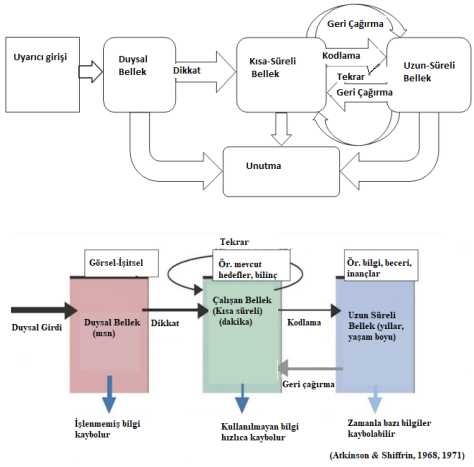
2. Düzenlemek; iyi sınıflandırılmış ve düzenlenmiş bilgi daha kolay öğrenilir ve hatırlanır.

3. Bağlam; duygusal ve fiziksel yönleri olan bilgi daha kolay öğrenilir ve hatırlanır.

3. BELLEK MODELLERİ

3.1. Atkinson Ve Shiffrin'in Bellek Modeli (1968)

Atkinson ve Shiffrin, belleği üç farklı depoya ayıran, çok depolu bir bellek modeli önermiştir. Çoklu-depo modeli, Atkinson ve Shiffrin tarafından önerilen ve üç üniter bellek deposu olduğunu ve bilgilerin bu depolar arasında doğrusal bir sırayla aktarıldığını varsayan bir bellek modelidir. Üç ana depo, duyusal bellek, kısa süreli bellek ve uzun süreli bellektir (Şekil 2). Bellek depolarının her biri, kodlama (bilginin işlenme), kapasite (ne kadar bilginin saklanabileceği) ve süre (ne kadar süre) açısından farklılık göstermektedir. Bilgi, depodan depoya doğrusal bir şekilde geçer. Girdisi, süreci ve çıktısı olan bir bilgi işleme modeli (bilgisayar gibi) olarak tanımlanır. Bilgi, duyu organları tarafından algılanır ve duyusal uyaranların geçici bir izlenimini depolayan duyusal belleğe girer. Bu bilgilere dikkat edilirse kısa süreli bellğe girer ve bilgilere anlam verilirse (tekrarlar ile) uzun süreli belleğe iletilir. Her depo üniter bir yapıdır, kodlama, kapasite ve süre açısından kendine has özellikleri vardır. Kodlama, bilginin bellekte saklanabilmesi için değiştirilme şeklidir. Bilgilerin kodlanabileceği

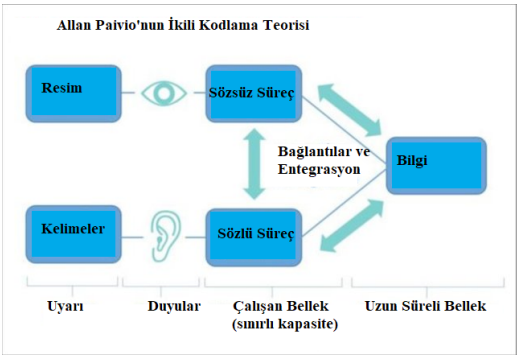


Şekil 2: Atkinson ve Shiffrin Bellek Modeli (Atkinson & Shiffrin, 1968, 1971)

(değiştirilebileceği) üç ana yol vardır:1. görsel (resim), 2. akustik (ses), 3. anlamsal (anlam). Kapasite, ne kadar bilginin saklanabileceği ile ilgilidir. Süre, bilgilerin bellek depolarında kalabileceği süreyi ifade etmektedir (Atkinson & Shiffrin, 1968).

3.2. Belleğin İkili Kodlama Kuramı

Paivio tarafından önerilen ikili kodlama teorisi, kısa süreli belleğe gelen uyarıların sözel ve sözel olmayan (görsel) eşit olarak, iki alt birimde işlem gördüğü düşüncesine dayanmaktadır (Paivio, 1971). Paivio (1986) "İnsan bilişi, sözel ve sözel olmayan nesneler ve olaylarla eşzamanlı olarak ilgilenmek için özelleşmiş olması bakımından benzersizdir" diyerek ikili kodlama teorisine atıfta bulunmuştur. Sözel sistem, doğrudan sözel girdi ve çıktılarla (konuşma veya yazma biçiminde) ilgilenirken, sözel olmayan sistem, nesneler, olaylar ve davranışlarla ilgili olarak sembolik bir işlevlerle ilgilenmektedir. Kurama göre bir yazının görüntüsü ya da sesi, sözel kanal yolu ile kısa süreli belleğe sözel kanal ile iletilip, sözel alt biriminde işlenmektedir (Şekil 3).



Şekil 3: Allan Paivio'nun İkili Kodlama Teorisi (Paivio, 2007)

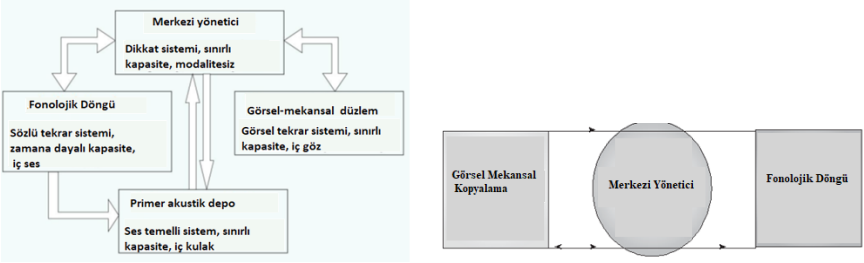
Diğer taraftan görüntüler ise kısa süreli belleğe sözel olmayan görsel kanal ile iletilip, görsel alt biriminde işlenmektedir. Teori, biri nesnelerin/olayların (yani görsellerin) temsili ve işlenmesi için sözel olmayan diğeri ise sözel olarak uzmanlaşmış iki bilişsel alt sistem olduğunu varsaymaktadır. Paivio ayrıca iki farklı temsil birimi türünü önermiştir: Zihinsel imgeler için "imgeler" ve sözel varlıklar için "logogenler". Logogenler, çağrışımlar ve hiyerarşiler açısından düzenlenirken, imgeler parça-bütün ilişkileri açısından düzenlenmektedir. İkili Kodlama teorisinde üç tür işlem tanımlanmıştır: (1) temsili, sözlü veya sözlü olmayan temsillerin doğrudan aktivasyonu, (2) sözlü sistemin sözlü olmayan sistem tarafından aktivasyonu veya tam tersi ve (3) aynı sözlü veya sözsüz sistem içindeki görsellerin aktivasyonu. Belirli bir görev, üç tür işlemden herhangi birini veya tümünü gerektirebilir (Paivio, 2007).

İkili kodlama teorisi, problem çözme, kavram öğrenme ve dil olmak üzere birçok bilişsel olaya uygulanmıştır. İkili kodlama teorisi, zeka teorilerinde

(örneğin, Guilford) uzamsal yeteneklerin önemini de açıklamaktadır. İkili kodlama kuramına göre; sözel ve görsel bilginin birlikte verilen öğretim materyalleri, yalnızca sözel ya da görsel materyallerden daha etkili olduğu düşünülmektedir. Bu teori, kavramsal olarak şiddetle eleştirilmesine ve deneysel olarak çürütülmesine rağmen, bellek üzerindeki sözel ve görsel etkiler üzerine araştırmaları başlatmıştır (Paivio,1994).

3.3. Baddeley'in Çalışma Belleği Modeli (1974)

Baddeley & Hitch (1974), Atkinson ve Shiffrin'in bellek modelinde yer alan kısa süreli sistem kavramını ve modelini daha net bir şekilde tanımlamak için çalışan bellek modelini önermişlerdir. Bu model üç ana bölümden oluşur: (1) merkezi yönetici, (2) fonolojik döngü ve (3) görsel-uzamsal kopyalama. Sözlü bilgi depolaması için fonolojik döngü ve görsel-uzaysal bilgi depolaması için görsel-uzamsal eskiz defteri olarak iki bağımsız kısa süreli bellek depolama alt sistemini önermektedir.



Şekil 4: Baddeley Ve Hitch Çalışma Belleği Modeli (Baddeley & Hitch, 1974)

Merkezi yönetici, hem alt sistemleri kontrol eder hem de problem çözme ve zihinsel aritmetik gibi bilişsel işlevlerle ilgilenmektedir. Baddeley ve Hitch'in orijinal çalışan bellek modeli de çok eleştiri almıştır. Bu da orijinal çalışan bellek modelinde epizodik tamponun keşfedilmesine yol açmıştır. Bu model, insan zihninin problem çözme, akıl yürütme ve düşünme sırasında bilgiyi nasıl manipüle ettiğini ve sakladığını anlamak için çok önemlidir (Baddeley & Hitch, 1974, Baddeley, 1999, 2000).

3.4. Nairne'nin Özellik Modeli

Nairne (1990), Baddeley'in çalışma belleği modeline farklı yaklaşımlar getirilmiştir. Farklı görüşlerden biri Baddeley'in belirttiği gibi sınırlı bir fonolojik kapasitenin olmadığıdır. Bu modelde bellek sistemine giren materyalin kendisi de önemlidir. Çalışan bellekte materyallerin sahip oldukları fiziksel özellikler

de önemlidir. James Nairne bunu Özellik Modeli olarak açıklamıştır (Nairne, 1988). Nairne'ye göre hatırlama bellekteki "iz"lerin analiz edilmesi sürecidir. Bu izler bellek sisteminde kodlanan materyallerin özelliklerinin sentezi olarak tanımlanmıştır (Bower, 1967). Bu modele göre izler ve sıra bilgisi bellekte korunmaktadır. Bu korunma kodlama şemasına uygun biçimde yapılmaktadır (Nairne, 1988). Her bir iz yerleştirildiği sıra ile hatırlanmaya çalışılarak yeniden bir sıra oluşturulmaktadır. Bellekte özellik modeli bazı açılardan daha önceki modellerle benzerlik göstermektedir. Nairne, belleği birincil ve ikincil bellek olarak ayırmıştır (Nairne, 1990). Birincil bellekteki izler aktif temsillerden oluşmaktadır. Başka izler ile bir araya geldiğinde bu izlerin kaybolabileceği belirtilmiştir. İkincil bellek ise daha kalıcı bir deneyim deposudur. Özellik modeline göre listelerdeki materyaller birincil ve ikincil bellek içinde özelliklerine göre temsil edilmektedirler. Fonolojik benzerlik, semantik ya da fonolojik bilgi gibi farklı özellikler de olabilir. Bu özellikler birincil bellek içinde yer alırlar ve başka materyallerin sisteme girişi ile karışıklık sonucu kaybolmaktadırlar. Birincil bellek içerisindeki izlerden oluşan ikincil bellek sayesinde hatırlama gerçekleşmektedir. Fonolojik benzerlik gibi özellikler, bellekte kodlanan materyallerin birbiri ile örtüşen izler oluşturmaktadır (Nairne, 1990).

3.5. Algısal Model

Jones vd. (2004), bellek ile ilgili algısal modeli ortaya koymuşlardır. Bu modelde kısa süreli bellek işlevlerinin hatırlanması için gereken materyallerin nasıl kodlandığını ve geri çağrıldığını açıklamaya çalışılmıştır. Bireyler listedeki maddeleri hatırlamak için işitsel algıya dayanan işlem ile sonuca ulaşmaktadır. Bu modele göre kişiler, fonolojik kodlama yerine akustik temelli kodlama kullanmaktadırlar. Bu model sınırlı ve süre açısından kısıtlı bir fonolojik kodlama varsayımını kabul etmemektedir. Algısal model ile çalışma belleği modeli'nden bazı farkları vardır. Bu model, bellek depoları kavramını kullanmaz. Bunun yerine algısal organizasyon ya da işleme dayalı terimler kullanmaktadır. Bu model içinde bellekte tutulması gereken materyallerin hatırlanması için yapılan sözel tekrarlar içermesidir (Jones vd., 2006).

Fonolojik Benzerlik Etkisi: Fonolojik döngü, sözlü ve yazılı materyalle ilgilenen çalışma belleği modelinin bir bileşenidir. Fonolojik depo (bilgiyi konuşmaya dayalı bir biçimde tutan) ve artikülatör süreç (bir döngüde sözlü bilgiyi tekrarlamaya izin veren) olarak alt bölümlere ayrılmıştır. Fonolojik Depo, konuşma algısını işler ve duyduğumuz konuşulan kelimeleri 1-2 saniye

saklar. Artikülasyon kontrol süreci, konuşmayı işler ve fonolojik depodan sözlü bilgileri saklamaktadır. Baddeley (1986) tarafından geliştirilen, kısa süreli bir depolama ve gerigetirme sürecinden oluşan fonolojik döngü modeli, sözel kısa süreli belleğin en etkili güncel açıklamasıdır. Araştırmalar fonolojik döngünün kelime kazanımında anahtar bir rol oynadığını göstermektedir (Baddeley vd., 2000; Gathercole, 2005).

3.6. Bilişsel Yük Teorisi (Sweller vd., 1998)

Bilişsel yük, çalışan belleğin herhangi bir zamanda tutabileceği bilgi miktarını ifade etmektedir (Sweller vd., 1998). Bilişsel yük teorisi öğrencilerin sınırlı olan bilişsel kapasitelerini verimli bir şekilde kullanmalarını sağlayacak öğretim ortamlarının geliştirilmesi ile ilgilenmektedir. Clark (2006)'a göre, karmaşık ders içeriği, ön bilgi ve deneyim eksikliği, öğretim yöntemi, bilginin sunulma hızı ve kontrolü öğrenme ortamında bilişsel yükü oluşturan faktörlerdir. Sözü edilen bu yolların yanı sıra tasarımcıların da bilişsel yük konusunda dikkate almaları gereken noktalar vardır. Öğretim tasarımında bilgi anlamlı parçalara bölünerek, birbiriyle ya da var olan bilgilerle iliskilendirilerek ve etkileşim artırılarak verilmelidir. Bununla ilgili olarak, Sweller vd. (2011) ögretim materyali tasarımında dikkate alınması gereken üç farklı yükten söz etmektedir. Bunlar; 1. Asıl yük (içsel/ intrinsic load), 2. Konu dışı yük (dışsal/ extranous load/ineffective load), 3. Etkili yük (germane load/effective load)'tür (Sweller vd., 1998).

Asıl yük: Sunulan bilginin karmaşıklığından dolayı bireyde oluşan yüktür. Asıl bilişsel yük, bilginin kendisinden gelen zorluğu ifade etmektedir. Örneğin, Palyaço Balığının anemonlarla birlikte (simbiyoz) yaşadığını hatırlamak düşük içsel yük olurken, her iki türün de birbirinden nasıl yararlandığını açıklamak daha yüksek düzeyde içsel yük oluşturmaktadır. Karmaşık bir bilgiden kaynaklanan bilişsel yükü azaltmak için, bilginin daha küçük, basit parça ve adımlara bölünebilir (Paas vd., 2003).

Etkili Bilişsel Yük: Öğrenme sürecinde önemli bir role sahip olan şemaların oluşturulması sürecinde ortaya çıkan yüke denilmektedir. Aslında olmasını istediğimiz şeydir, çalışan belleğin uzun süreli bellekteki yeni fikirlerle bilgi arasında bağlantı kurma kapasitesidir. Ön bilgi ne kadar fazlaysa etkili bilişsel yük o kadar etkilidir. Etkili bilişsel yük üstbilişsel stratejilerin devreye girdiği, öğrencilerin düşünme süreçlerinin farkında olduğu ve yeni bilgileri buna göre uyarlayabildiği yerdir. İlgili bilişsel yükün diğer iki bilişsel yükten en önemli farkı öğrenmeyi olumlu etkilemesidir. Öğrencilere daha karmaşık

bir görevi üstlenmeden önce önkoşul olan becerileri öğretmek, çalışan belleği güçlendiren yeni şemalar oluşturmalarına yardımcı olmaktadır. Bu, ön eğitim ve önkoşul olan becerilerin öğretilmesi, çalışma belleğini genişleten şemalar oluşturmalarına yardımcı olmaktadır. Bu da daha zor bilgileri anlamayı ve öğrenmeyi sağlamaktadır (Paas & van Merriënboer, 2020).

Konu Dışı (Dışsal) Bilişsel Yük: Öğretmenlerin en fazla kontrole sahip olduğu yerdir. Dışsal bilişsel yük, öğrencilere uygulanan materyal ve çevre ile ilgilidir. Dış bilişsel yük genellikle kötü öğretim tasarımından kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda kalabalık sınıf ortamları, bölünmüş dikkat etkisine yol açabilir ve dışsal bilişsel yükü arttıtabilir. Birbiriyle çelişen çok sayıda ilkenin kullanılmasından kaynaklanan dikkat dağınıklığı dışsal bilişsel yükü arttırmaktadır. Materyallerin yalnızca gerekli öğeleri içerecek şekilde azaltılması çok önemlidir. Alakasız görüntüler, dikkat dağıtıcı sesler, animasyonlar, okunması zor olan yazı tipleri, monoton bir ses ve karmaşık kelime dağarcığı, tüm bunlar dışsal yüke katkıda bulunmaktadır (Vogel-Walcutt vd., 2010).

Dış bilişsel yük öğrenme sürecini olumsuz yönde etkilemektedir. Öğrencileri bir dersi tekrar etmek ve hatırlamak konusunda serbest bırakmaktansa etkili sunum metotları kullanmak, onlara yüklenen konu dışı yükün azalmasına yardım etmektedir. Mayer (2010)'in bilişsel yükü azaltabilmek amacıyla sunduğu çözüm önerileri;

1. Görsel kanalın esas işlem ile aşırı bilişsel yüklenmesi durumuna karşı, yükü boşaltma,

2. Kanalların her ikisinin de (görsel ve işitsel) esas yük ile aşırı bilişsel yüklenmesi durumuna karşı, bölümlere ayırma ve ön öğrenme,

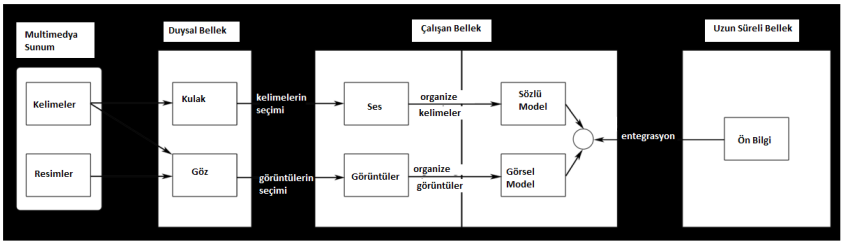
3. Konu dışı materyalden dolayı aşırı bilişsel yüklenme durumuna karşı, ayıklama ve işaretlendirme,

4. Karmaşık sunumdan dolayı aşırı bilişsel yüklenme durumuna karşı, kelime ve görselleri hizalama ve fazlalıkları eleme,

5. Kısa süreli belleğe bağlı aşırı yüklenme durumuna karşı eş zamanlı hale getirme ve bireyselleştirme'dir (Taşkın, 2011).

3.7. Çoklu Ortam Öğrenmenin Bilişsel Teorisi (Moreno & Mayer, 1999)

Mayer (2009), öğrenciye sözel ve görsel içerik birlikte sunulduğunda, söz ve görselin iki farklı kanal boyunca işlendiğini açıklayan modalite ilkelerini önermiştir (Şekil 5). Çoklu ortam; içeriğinde birden fazla duyu organına hitap eden öğeleri (resim, ses, grafik, canlandırma vb.) birleştirerek sunan ortamlardır.



Şekil 5: Multimedya Öğrenmenin Bilişsel Teorisi (Moreno & Mayer 1999).

Mayer (2002) çoklu ortamı, bir materyalin resim ve metinle desteklenerek, bir başka deyişle birden çok formda (biçimde) sunulması seklinde tanımlamıştır. Mayer, çoklu ortam öğrenmede bilişsel kuramı geliştirirken; Baddeley'in Çalışma Belleği Modeli'nden, Paivio'nun İkili Kodlama Kuramı'ndan ve Sweller'in Bilişsel Yük Kuramı'ndan yola çıkmıştır. Çoklu ortam öğrenmede bilişsel kuramın, "İkili Kodlama, Sınırlı Kapasite ve Aktif İşlemci" olmak üzere 3 temel varsayımı bulunmaktadır (Mayer, 2002; Mayer, 2010). Çoklu ortam materyalleri tasarlanırken bahsedilen aşağıdaki ilkelerin yol gösterici olduğunu ileri sürmüştür. Bunlar; çoklu ortam ilkesi, bölünmüş dikkat etkisi, kanal ilkesi, aşırılık ilkesi, özlülük/tutarlılık ilkesi, birliktelik ilkesi, bölümlere ayırma ilkesi, sinyal ilkesi ve bireysel farklılıklar ilkesidir. Çoklu ortam tasarımlarının etkisi, bireyden bireye farklılık göstermektedir (Mayer & Moreno, 2003).

Çoklu Bellek Sistem Teorisi: Bellek; bireyin geçmişi, kimliği için bir depodur ve davranışları da değiştirebilmektedir. Bellek büyüyüp değişebilecek bir güce sahiptir. Bellek sistemine ve çeşitli bellek türlerine aracılık eden nöral ağlar, bireylerin düşüncelerinde, duygularında, seçimlerinde, eylemlerinde ve hatta kişiliklerinde çok önemli bir rolü vardır. Memelilerde belleğin organizasyonuna ilişkin modern görüşlerin temeli Pavlov, Hull, Tolman ve arkadaşlarının çalışmaları üzerine inşa edilmiştir (Guthrie, 1935; Hull, 1943; Pavlov, 1927; Thorndike, 1932; Tolman, 1948). Memeli beyninde çoklu bellek sistemleri olduğu fikrine yönelik ilk kanıt, Scoville & Milner'ın (1957) medial temporal lob hasarı olan hastaların bazı öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozuklukları gösterdiği keşfinden gelmiştir. Çoklu bellek sistem teorisi, beynin, her biri farklı özelliklere, dinamiklere ve nöronal temele sahip bir dizi modülün bağımsız ve paralel aktivitesine dayalı olarak bilgilerin depoladığı varsayımına dayanmaktadır. Bu görüşe göre, bellek ağları çevresel taleplere yanıt olarak yeniden yapılandırılabilir veya geçici olarak birleştirilebilir. Bu bağlamda, belirli bir bellek sisteminin altında yatan sinir ağı, bağımsız bir birim veya daha yüksek dereceli bir meta-ağın entegre bir bileşeni olarak hareket etmektedir.

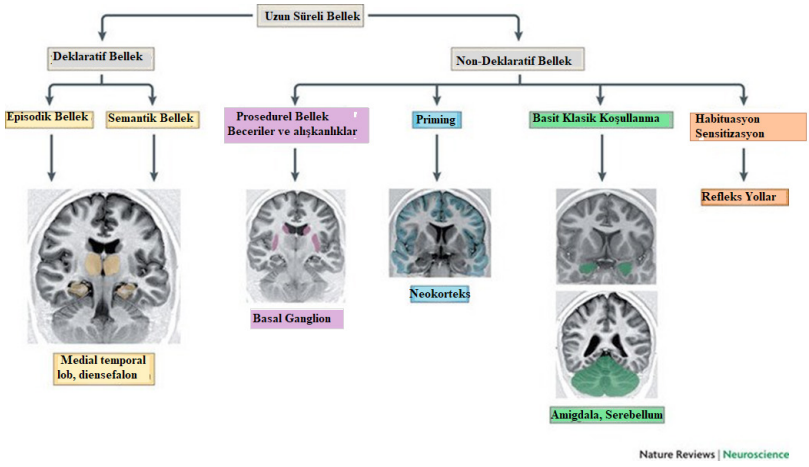
Çoklu bellek sistem teorisi, beynin farklı bölümlerinde farklı türde bilgilerin işlendiği ve depolandığına dair kanıtlara dayanmaktadır.

Bu yapısal farklılıklar, farklı işleyiş prensiplerini ve görevleri de beraberinde getirmektedir (Gasbarri vd., 2014). Buna göre; beynin hipokampus bölgesi kavramlar ve olaylar arasında ilişki kurmaya yarayan açık bellek sistemini düzenlerken (bilişsel öğrenme), striatum bölgesi bisiklete binme becerisinde olduğu gibi otomatikleşen becerileri öğrenmeyi sağlayan (etki-tepki yollu öğrenme) örtük bellek sistemini düzenlemektedir (Bohil vd., 2011; Gasbarri vd., 2014; Graf & Schacter, 1985). Her bir bellek türü, birden fazla beyin alanını kapsamaktadır. Örneğin, entorhinal korteks, hem hipokampusa hem de amigdalaya bilgi sağlar, bunların her biri farklı bellek sisteminin nukleuslarını içermektedir. Memeli beyninde çoklu bellek sistemleri olduğu fikrine yönelik ilk doğrudan kanıt, Scoville & Milner (1957)'ın medial temporal lob hasarı olan hastaların bazı öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozukluklar gösterdiğini keşfetmesi sonrasında gelmiştir. Henry Gustav Molaison (H. M.) adlı hastanın beyin yapısının ve bellek sisteminin incelenmesidir (Scoville & Milner, 1957). Bu hastanın şikâyeti epilepsi nöbetleridir. Epilepsinin tedavisi için epileptik nöbetlerin odağı olan ve hipokampusu da içeren medial tempotal lob bölgeleri iki beyin yarımküresinden de ameliyatla alınmıştır. Ameliyat sonrasında bellek performansıyla ilgili bazı durumlar gözlemlenmiştir. H. M., ameliyat sonrasında yeni olgusal bilgileri edinmekte zorlandığı ve "ileriye dönük hafıza kaybı" yaşadığı görülmüştür. Ancak H.M.'nin örtük bellek işlevi gerektiren becerileri sağlıklı bireyler kadar iyi yapabilmektedir (Poldrack & Packard, 2003; Scoville & Milner, 1957). Bu sonuçlar araştırmacıları çoklu bellek teorisine yönlendirmiştir. Bu gözlemler, bildirimsel belleğin medial temporal loblara bağlı olduğunu, ancak diğer bellek türlerinin beynin farklı bölümlerine bağlı olduğunu göstermektedir. Hem hayvan hem de insanlarda yapılan çalışmaların sonuçları bellek işlevlerinde "ikili ayrışma" olduğunu göstermektedir (Packard & McGaugh, 1996; Packard & Teather, 2012). İkili ayrışma; birbiriyle bağlantılı olan farklı iki beyin bölgesinin farklı bilişsel işlevlerden sorumlu olduğunun deneysel yöntemlerle ortaya konmasını ifade etmektedir (Davies & Wright, 2010).

Daha sonra Hipokampus ve Striatumun bellek sistemindeki rollerinin tanımlanmasını takip eden süreçte, bir üçüncü sistem olan amigdalanın da bellekteki rolü ortaya koyulmuştur (McDonald vd., 2004). Amigdala nötr olaylarla duygu yükü yüksek olayların ilişkilendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Amigdaladaki hücresel ve sinaptik değişimler nötr durumlara da

duygusal tepkiler verilmesine sebep olmaktadır (Maren, 2013). Amigdalanın diğer bellek sistemleri üzerindeki modülatör etkisi üzerine olan çalışmalar da literatürde önemli bir yer edinmiştir (McGaugh, 2004). Buna göre, yoğun duygular yaşatan anılar uzun süreli bellekte amigdalanın modülatör rolü sayesinde depolanmaktadır (Schwabe & Wolf, 2013). Bellek sisteminde hipokampus, amigdala ve striatum arasında "üçlü ayrışma" olduğu söylenebilir (McDonald vd., 2004). Bu ayrışmada amigdala, çoklu bellek sistemi içerisinde hipokampus ve striatumun aktivitesini hem doğrudan (amigdala girdilerinin bu bölgelerde yaptığı plastisite değişimleri) hem de dolaylı (amigdala aktivasyonun endokrin sistem üzerinden beyni etkilemesi) olarak modüle eden bir konumda yer almaktadır (Packard & Goodman, 2012). Olay ve durumlara karşı verilen duygusal tepkilerde kişiler arası gözlemlenen farklılıklar ise genetik özellikler, gelişimsel süreç ve önceden yaşanan deneyimler ile yakından ilişkilidir (McDonald vd., 2004).

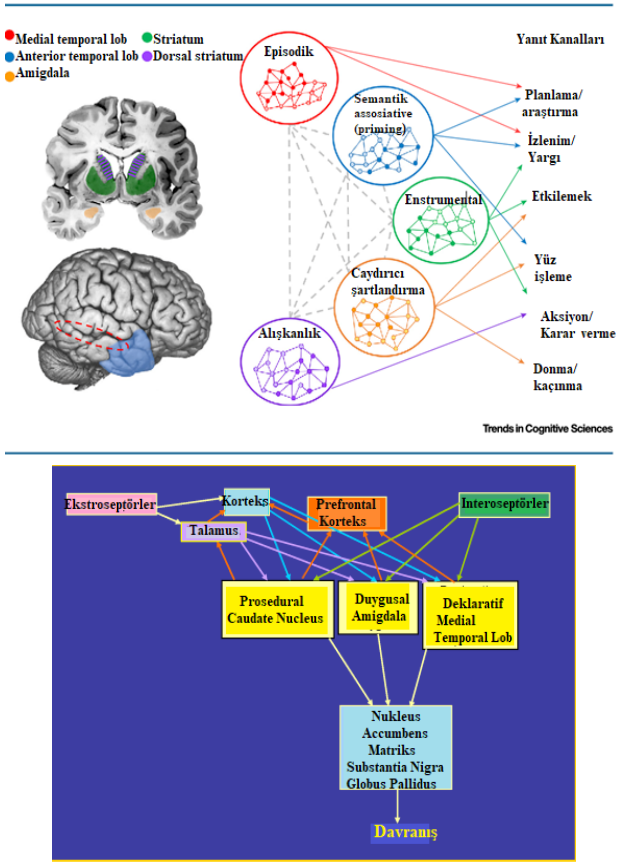
Son çalışmalar çoklu paralel bellek sistemleri teorisi, beynin en az üç ana öğrenme ve bellek sistemine sahip olduğunu öne sürmüştür. Her sistem bir "merkezi yapı" ve birbirine bağlı bir dizi sinirsel yapıdan oluşmaktadır. Bu farklı devrelerin "merkezi yapıları" arasında hipokampus, amigdala ve striatum bulunmaktadır (Konaç & Ünal, 2022). Üç merkezi bellek sisteminden biriolan hipokampus, çeşitli öğeler içeren karmaşık bir durum veya olayın temsilinin oluşturulduğu epizodik belleğin oluşumunda görev aldığı düşünülmektedir (Sutherland & Rudy, 1989). Amigdala, duygusal anıların oluşumunda ve depolanmasında rol oynamaktadır (Bagshaw & Benzies, 1968; Cador vd., 1989). Bu duygusal anılar, deneyimin öznel değerini olumlu veya olumsuz



Şekil 6: Beyinde Uzun Süreli Bellek İle İlgili Alanları (Henke, 2010)

benzersiz bir şekilde kodlamaktadır. Striatum, uyaran-tepki alışkanlığı öğrenme ve bellek süreçlerine dahil edilmiştir (Packard vd., 1989). Bu tür öğrenme, özne tekrarlayan davranışlarda bulunduğunda gerçekleşir. Örneğin, sürücü tarafından defalarca katedilen bir rotada araba kullanırken ortaya çıkan istemli davranışların, alışkanlık sisteminin kontrolü altında olduğu düşünülmektedir.

Bilişsel sinirbilim, farklı nöral substratlarla ilişkili çoklu öğrenme ve bellek biçimlerini ortaya çıkarmıştır. Bu sistemlerin bir alt kümesinden biri epizodik bellek, anlamsal ilişkisel bellek (yani, kavramsal hazırlama), araçsal (hedefe yönelik) öğrenme, alışkanlık ve Pavlov'un koşullandırma ve bunların ilgili varsayılan nöral substratları gösterilmektedir. Bu bellek sistemleri, farklı ancak tamamlayıcı çalışma parametreleri ve işlevleriyle uyum içinde çalışabilir ve yanıt kanallarının farklı alt kümeleri (burada gösterilen bir alt küme) aracılığıyla ifade edilmektedir. Bu model, insanlar hakkında birden çok sistem aracılığıyla bilgi



Şekil 7: Bellek Alanları ve Birbirleriyle Etkileşimleri
(Amodio, 2018)

edindiğimizi, bilgiyi birden çok temsilde, genellikle aynı anda kodladığımızı ve bu sistemlerin yargılar, kararlar ve eylemler üzerinde tamamlayıcı etkileri olduğunu öne sürmektedir. Dolayısıyla bellek sisteminin bir beyin alandan çok bir beyin ağı olduğu kabul edilmiştir. Şekil 6'da uzun süreli belleğin farklı türlerinin beyinde gerçekleştiği bölgeler yer almaktadır.

3.8. Bellek Ve Öğrenmede Radikal İndirmeci Yaklaşım

Hipokampusun piramidal hücrelerin sinyal iletim özellikleri tüm sinir hücreleriyle benzerdir. Nöronların sinyal iletme özellikleri, bellek depolaması hakkında önemli bilgiler vermektedir. Dolayısıyla hipokampusun piramidal hücreleri bellek depolamada kilit hücreler olduğu düşünülmektedir. Hipokampüsün bellek depolama işlevi, piramidal nöronların yapısal özelliklerinden çok nöronlararası bağlantılardan etkilenmektedir (Kandel & Spencer, 1961). Öğrenmenin nasıl gerçekleştiğini anlamak için, duysal uyarıların hipokampusa nasıl ulaştığı ve bilginin hipokampus tarafından işlenip, davranışa nasıl dönüştüğünün bilinmesi gerekmektedir. Hipokampusta çok sayıda nöron ve çok sayıda karşılıklı bağlantı bulunduğundan, hipokampusun sinir ağlarının davranışa nasıl dönüştüğü ve bu ağların öğrenmeden nasıl etkilendiğini açıklamak zor bir süreçtir. Bu nedenle, çok farklı bir yaklaşım olan radikal olarak indirgemeci bir yaklaşım benimsenmiştir (Kandel & Spencer, 1968).

İndirgemeci Yaklaşım: En karmaşık vakaları incelemek yerine, en basit bellek depolama örneklerini ve bunları deneysel olarak en kolay izlenebilen hayvanlarda incelemektir. Öğrenme yoluyla değiştirilebilen basit bir davranışın mekanizmasını anlayabilmek için, az sayıda, büyük ve erişilebilir sinir hücreleri olan bir canlıda deneyler yapılması gereklidir. Bu şekilde, hayvanların davranışlarındaki değişiklikler tanımlanabilir ve nöronlardaki moleküler olaylarla ilişkilendirebilir. Ayrıca duysal uyarıların beyinde anıları nasıl oluşturduğu ve öğrenerek bu anıları nasıl değiştirdiği incelenebilecektir. Böyle bir indirgemeci yaklaşım pek yeni sayılmaz. Drosophila genetikte, bakteri ve bakteriyofajlar moleküler biyolojide, kalamar dev aksonu sinirsel uyarı iletiminin incelenmesinde kullanılmıştır. 1950'lerde ve 1960'larda birçok biyolog ve psikolog, davranışın açıklanmasında hayvanların özellikle omurgasız hayvanların kullanımının başarılı olacağına inanmazdı. Sadece yüksek hayvanların ilginç öğrenme biçimleri sergilediğini ve bu biçimlerin basit hayvanlarda bulunanlardan niteliksel olarak farklı nöronal organizasyonlar ve nöronal mekanizmalar gerektirdiği savunulmaktaydı.

Sonuç olarak, basit omurgasızlara dayalı bir öğrenme yaklaşımının başarısız olması kaçınılmazdı. Çünkü memeliler ve özellikle insan davranışlarıyla ilgisinin olmadığı düşünülmekteydi (Frazier, 1967; Kupfermann & Kandel, 1969) .

İnsan beyni ve insan davranışının, daha basit hayvanların sinir sistemi ve davranışlarıyla ortak bir yanı olup olmadığı tartışılan bir konuydu. Eğer ortak özellik varsa, nöronal organizasyonun bu temel, ortak ilkeleri, basit hayvanlarda daha kolay bir şekilde incelenebilecekti. 1960'a gelindiğinde, araştırmacıların karşılaştırmalı davranış ile ilgili yaptıkları çalışmalar, insanların basit hayvanlarla birçok davranış modelini ve hatta basit öğrenme biçimlerini paylaştığını göstermiştir. İnsanların sinir hücreleri ve sinapsları ile aplysia, solucan ve sinek arasında temel işlevsel veya biyokimyasal farklılıklar olmadığı iddia edilmiştir. Davranış ve öğrenme, sinir hücresi aktivitesinin bir ifadesi olduğuna göre, insanların öğrenme yeteneğinin aplysia, solucan veya sinek öğrenmesiyle ortak bazı temel özelliklere sahip olmaması şaşırtıcı olurdu (Squire & Kandel, 1999).

3.9. BELLEK ve ÖĞRENMEDE HOLİSTİK YAKLAŞIM

3.9.1. Eğitimde Disiplinlerarası Arayış

Eğitimsel nörobilim nörobiliş, nörobilim, nöropsikoloji ve bilişsel nörobilim gibi disiplinlerin bir araya getirilmesini içeren disiplinler arası bir alandır. Beynin öğrenme ile ilgili alanların yapısını ve işlevini bilmeye çalışır. Öğrenmeyi geliştirmek için algı, bellek, çağrışım ve hatırlama ile ilgilenir (Dolors, 2007; Anderson, 2009). Nörobilim ve eğitim beyni çok farklı seviyelerde inceler. Bu nedenle, iki alanın (eğitim ve nörobilim) bağlantısının "çok uzak bir köprü" olduğu söylense de öğrenme, davranış ve belleği açıklayabilmek için bu alanların entegrasyonu önemlidir (Bruer, 1997). Hatta bu iki disipline üçüncü bir disiplin olan bilişsel psikoloji de eklenmiştir. Nörobilim, insan sinir sisteminin incelenmesini sağlayan bir bilim alanıdır. Eğitim, bireyin bilişsel sistemini şekillendirmenin ve zenginleştirmenin optimal yollarını keşfetmeyi amaçlar. Psikoloji ise bireysel bilişsel sistemleri analiz etmek için araçlar sağlar. Dolayısıyla bilişsel psikoloji, nörobilim ve eğitim arasında gerekli bir aracıdır. Nörobilimden elde edilen kanıtlar, modern öğrenme ortamları için geçerli ve pratik uygulamalar geliştirmek için güçlü teorik temeller sağlayabileceği ümit edilmektedir (Corcoran vd., 2009; NRC, 2011; Duncan & Rivet, 2013). Nöroeğitim teorisi, bilimsel ve sosyo-bilişsel araştırma bulgularının, anlamlı

öğrenmeyi açıklamak için disiplinler arası bir sentezdir. Disiplinler arası kaynaklar, bütünsel beyin/organizma düzeyi işlevlerine ilişkin nörobilimsel bilgiler, sosyo-duygusal-bilişsel insan işleyişini ve çeşitli öğrenme alanlarındaki en iyi uygulamalar nöroeğitimsel teoriye katkı sağlamaktadır. Nörobilimsel sorgulama ve öğrenme araştırmalarının nihai amacının sadece beynin kendisinin nasıl çalıştığını anlamak değil, aynı zamanda tüm organizmanın öğrenmesindeki rolünü anlamaktır (Bennett & Hacker, 2008). Yani beynin organizma düzeyinde öğrenmeyi teşvik etmek için beyne giren (afferent) ve beyinden çıkan (efferent) bilgi akışı ile nasıl etkileşime girdiğinin açıklanmasıdır. Bu teoride nörobilimsel ve sosyo-bilişsel disiplinlerden elde edilen bulguların birleştirmesi gerekmektedir.

3.9.2. Holistik (Bütüncül) Yaklaşım

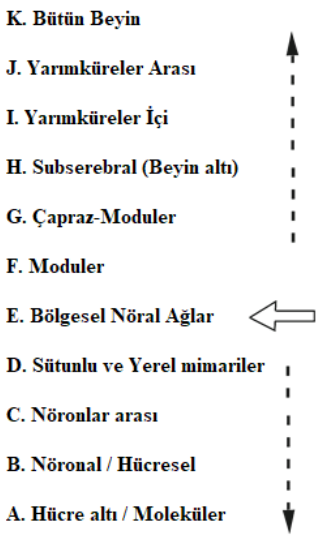
Nöroeğitimsel teori anlamlı bilginin ve belleğin oluşmasında tüm beynin işbirliği içinde holistik (bütüncül) çalıştığını kabul etmektedir. Holistik yaklaşımdan çok önceleri öğrenme, davranış ve bellek oluşumunu bilimsel olarak açıklamada İndirgemeci yaklaşım kullanılmıştır. Bu nedenle holistik yaklaşım indirgemeci yaklaşımı reddetmemektedir. Felsefi psikoloji, holistik ve indirgemeci yaklaşımın birleştirilerek kullanılmasının daha uygun olacağını gerektiğini belirtmiştir. Bütüncül beyin yaklaşımında, beynin hiyerarşik birimlerinin bir fonksiyonu yapmak için birbirleriyle entegre olması gerektiğini kabul etmektedir. Ancak bu entegrasyondan önce beynin her bir hiyerarşik organizasyonel birimi hakkında ayrıntılı bilgi gereklidir. Ancak nörobilimsel yöntemlerin tamamen indirgemeci veya tamamen bütünleştirici olarak nitelendirilemeyeceği dair felsefi kanıtlar bulunmaktadır.

Duyguların ve bilişsel işlevlerin beyinde dar bir şekilde lokalize edilmek yerine sinir ağlarında dağıtıldığına dair artan kanıtlar olmasına rağmen, hala aktif bir araştırma sorusudur (Lindquist vd., 2012; Quiroga vd., 2013). Hipokampüste olduğu gibi daha lokalize bellek ağları, üst düzey ve alt düzeydeki nöron kümeleriyle hiyerarşik olarak organize olmaktadır (Tsien, 2007). Bu, hiyerarşik organizasyon kalıplarının, beyin mimarisinin alttan üst kademeye uzanan genelleştirilmiş, tekrarlanan bir özelliği olabileceğini akla getirmektedir. Beyin, koordineli ve bütünsel bir sistemdir. Sinir yolları ile birbirine bağlanan her iki yarım küre, öğrenmeyi ve uyumu teşvik etmek için uygun şekilde koordine edilmiştir.

3.9.3. Holistik Yaklaşımda Yapı-İşlev Sistem ve Süreç Analizi

Sinir sistemiyle ilgili modern bilgilerin çoğu, insan beynini daha ayrıntılı inceleyen ve organizmanın işlevlerini ortaya çıkaran yapı-işlev paradigmalarını kullanan araştırmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmalar, organ seviyesinden molekül düzeyine kadar uzanan, fonksiyonel anatomi hakkında birçok bilginin kaynağı olmuştur. Modern görüntüleme ve analitik teknikler sayesinde, farklı nörofizyolojik durumlarda ve bilgi işleme işlevlerinde beynin hangi bölgelerinin aktif olduğu belirlenebilmektedir. Bununla birlikte, beynin fonksiyonel anatomisinin (A-D katmanları) daha ince ayrıntılı yönleri ile ilgili bilgiler mikroelektrot teknolojisinin ve diğer nörofizyolojik izleme tekniklerinin hassas uygulanması yoluyla elde edilmiştir. Son zamanlarda, beynin önemli fonksiyonel bölgeleri (örneğin, F ve H seviyeleri) ve bu bölgeleri birbirine bağlayan bazı ana lif yolları (I ve J) dahil olmak üzere, modern görüntüleme ve elektroensefalografik teknikler aracılığıyla üst düzey katmanların giderek daha detaylı analizleri gerçekleştirilmiştir. (Fernandez-Miranda vd., 2010, 2012). Bununla birlikte, tüm beyin fonksiyonlarının orta ve en yüksek kademelerindeki (K kademe) beyin fonksiyonlarına ilişkin bilgiler yeni ortaya çıkmaya başlamıştır.

Beynin bu bölgesinin açıklanması nöroeğitim teorisini sentezlemek için gerekli olabilir. Küçük nöron ağlarının, özellikle deniz yumuşakçaları gibi model organizmalarda, öğrenme ve bellek gibi temel beyin fonksiyonlarına dair çok fazla bilgi bulunmaktadır (Kandel, 2001). Bu bilgiler omurgalı öğrenmesinin mekanizmasına benzer olduğuna dair sinaptik düzeyde kanıtlar vardır (Roberts & Glanzman, 2003). Bu araştırmaların bazıları, Hebb'in (1949) nöral sinaptik bağlantıların, bağlı nöronlar aynı anda etkinleştirildiğinde güçlendiği varsayımını desteklemektedir. Bununla birlikte, nöronal ve doku düzeylerindeki araştırmaların, yüksek düzeyli düşünme ve öğrenme süreçlerinde beynin rolünün açıklanması gereklidir (Şekil 8). Bu, bölgesel nöronal ağların (E) daha



Şekil 8: Beynin Hiyerarşik Organizasyonu

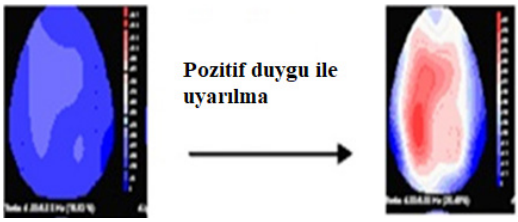
büyük işlevsel modüller (F) ile nasıl birbirine bağlandığı ve karmaşık bilgi işlemesine aracılık etmek için bunların ara bağlantılarının (G) nasıl olduğu bulunmalıdır.

Klasik yapı-işlev analizleri, beynin sınırlı anatomik alanları hakkında oldukça kesin bilgiler verebilir. Ancak bazı durumlarda, bileşen parçaların sistem düzeyinde karmaşık bilgi işleme ve yanıt verme sürecine nasıl entegre edildiğine odaklanmayı kaçırabilir. Artan kanıtlar, bütün beynin görüntülemesinden beynin çeşitli işlevsel bölgelerini birbirine bağlayan son derece karmaşık transkortikal lif sistemlerinin haritalanmasına kadar çeşitli kanıtlar, beynin bütünsel bir işleve sahip olduğuna işaret etmektedir. Öğrenmede yer alan üst düzey bilgi işlemede, merkezi sinir sistemi hem kendisi hem de tüm organizmanın aktivite ve işlevsel durumlarıyla ilgili gelen ve çıkan sinyalleri birlikte koordine eden sistemik bir işleyişe sahiptir (Damasio, 1994).

Beynin yapı ve fonksiyonlarının detaylı analizlerinden önemli bilgiler edinilse de, bütüncül olarak beynin sistem ve süreçlerini analiz etmeye yönelik büyük bir paradigma değişimine ihtiyaç duyulmaktadır (Levi-Montalcini & Calissano, 2006). İnsan beyninin karmaşık bilgileri işleme ve bunlara yanıt verme konusunda (modüler tabanlı olsa da) işlevsel bir sistemik birim olduğu varsayılmaktadır. Böyle bir sistem perspektifi, disiplinler arası ve güçlü bir öngörüye sahip nöroeğitimsel teori oluşturmak için verimli görünmektedir. Bu yaklaşımda bireysel ve modüler birimlerin birbirine bağlanmasını sağlayan ağlar tarafından nasıl koordine edildiği algoritmalar kullanılarak tanımlanmıştır. Böylece beyin modüllerinin uyumlu işlevsel birimler halinde birleştiği açıklanmıştır. Bu işlevsel analizin odak noktası, bilginin işlemesini ve üst düzey düşünmeyi temsil eden sosyo-duygusal-bilişsel yapılarla bağıntılı olan süreçlerin zamana bağlı değişimidir.

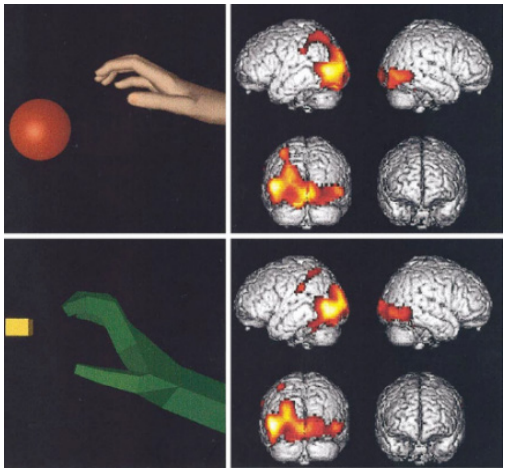
3.9.4. Beynin Holistik Analizinde Görüntüleme Tekniklerinin Önemi

Sinir sisteminin moleküler düzeyden, beyin gibi en üst düzeye kadar yapı ve fonksiyonunu açıklamada laboratuvar çalışmaları (örneğin nöronlarda ve sinapslarda uyarı iletimi), hayvanlar ile yapılan deneyler (klasik ve edinimsel koşullanma, habituasyon, sensitizasyon gibi) ile görüntüleme (bir uygulamanın beyinde aktifleştirdiği bölgeler gibi) tekniklerinden gelen veriler ile açıklanabilmektedir.



Şekil 9: Pozitif duygusal uyarıların Beyindeki Etkisi (Liu, 2005–2008)

Nörobilimsel görüntüleme tekniklerinin en çok kullanılanlardan bazıları şunlarıdır; Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), pozitron emisyon tomografisi (PET), transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), Elektroensefalografi (EEG), magnetoensefalografi (MEG) ve fonksiyonel beyin MR (fNIRS)'dir (Posner vd., 2012; (Dietrich & Kanso, 2010). Araştırmacıların insan davranışları ve bilişi hakkında fikir edinmek için daha çok EEG ve fMRI'yı kullanmaktadır (Campbell, 2011). ERP ve fMRI beyin görüntüleme teknolojilerinin ortaya çıkışı, beyin işlevi hakkındaki bilgileri artırmıştır. Şekil 9 pozitif duygusal uyarılar verilen bir denekte beyinde aktifleşen bölgeler EEG görüntüleme tekniği ile gösterilmiştir.



Şekil 10: 3D ve 2D Sanal Gerçeklik Uygulamaları Esnasında Aktifleşen Beyin Bölgeleri (Perani vd., 2001)

Görüntüleme tekniklerinden elde edilen bulgular, her yarımkürenin özel uyarlanabilir işlevleri olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar göz önüne alındığında, merkezi sinir sisteminin bütünleşik kaynaklarını harekete geçirmek için öğretme ve öğrenmeye yönelik yaklaşımların çeşitlendirilmesi önerilmiştir. Bunlar arasında yapılandırmacı yaklaşım, sorgulama temelli, problem temelli öğrenme ve aktif uygulamalar (hands-on) gelmektedir (Anderson, 2009). Örneğin kavramsal öğrenmeyi ve problem çözme esnasında serebral frontal lobun aktif olduğu nörogörüntüleme teknikleriyle belirlenmiştir (Anderson, 2009). Yapılan bir deneyde deneklere 3D (yüksek sanal gerçeklik) ve 2D (düşük sanal gerçeklik) sanal gerçeklik uygulamaları sonucunda aktifleşen beyin bölgeleri şekil 10'da görülmektedir (Perani vd., 2001).

Tablo 1'de bazı bellek modellerinin güçlü ve zayıf yönleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 1: Bazı Bellek Modellerinin Karşılaştırılması

Model	Ana hedef	Güçlü Yönler	Zayıf yönler
Atkinson ve Shiffrin Bellek Modeli	Çoklu bellek sistemi	Diğer teoriler için temel sağlar. Kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek depoları arasındaki farkı araştırır. Provanın hafıza hatırlama üzerindeki etkisini vurgular.	Bilinçsiz süreçlere vurgu eksikliği vardır. Kısa süreli ve uzun süreli bellek arasında orta düzey etkinleştirme eksik; bellek alt sistemlerinin yokluğu. Provanın etkisi abartılıyor.
İkili kodlamalı bellek teorisi	Sözlü ve sözsüz bilgi işleme	İnsan davranışını ve deneyimini sözel ve imgesel temsillerle açıklar.	Bilişin kelimeler ve görüntüler dışındaki yolların aracılık etme olasılığını dikkate almaz.
Baddeley'in çalışan bellek modeli	Çalışan bellek kavramı	Problem çözme sırasında günlük bilgi işleme deneyiminde uygulanabilir. Her türlü bilgiyi hatırlamak ve hatırlamak için prova gerekli değildir.	Merkezi yürütme sisteminin işlevleri ve kapasitesi net olarak tanımlanmamakta ve uygulamada tespit edilmesi güçtür.
Bilişsel yük teorisi	Problem çözme sırasında çalışan belleğin verimli kullanımı	Öğrenmede yabancı bilişsel yükü azaltmak için yöntemleri tanımlar. Etkili öğretim tasarımı stratejileri üzerine araştırmalar başlatır.	Materyal, gerçek performansla ilgisi olmayan bir şekilde sunulduğunda, öğrenmenin aktarımı daha zor olacaktır.
Multimedya öğrenmenin bilişsel teorisi	Multimedya içeriğinden öğrenme	Daha etkili öğrenmeye yol açan çoklu ortam talimatlarını tasarlamak için beş ilke önerir.	Beyni bunaltma eğilimi olan ve daha etkili bir şekilde tasarlanması gereken multimedya teknolojisine dayanmaktadır.

KAYNAKÇA

Amodioa, D.M. and Berg, J. J. (2018). Toward a Multiple Memory Systems Model of Attitudes and Social Cognition. *Psychologıcal Inquıry. 29* (1), 14–19. https://doi.org/10.1080/1047840X.2018.1435620

Anderson, O. R. (2009). Neurocognitive theory and constructivism in science education: A review of neurobiological, cognitive and cultural perspectives. *Brunei International Journal of Mathematics and Science Education, 1*, 1–32.

Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence and J. T. Spence (eds.), The psychology of learning and motivation: *Advances in research and theory, 2*, 89–195). New York: Academic Press

Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American, 225*, 82–90. http://dx.doi.org/10.1038/scientificamerican0871-82

Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). *Working memory.* In G. H. Bower (Ed.), The psychology of learning and motivation 8 (pp. 47–89). New York: Academic Press.

Baddeley, A. D. (1986). *Working memory.* Oxford: Oxford University Press

Baddeley, A.D. (1999). *Essentials of Human Memory*. Hove: Psychology Press.

Baddeley, A.D. (2000). Development of Working Memory: Should the PascualLeone and the Baddeley and Hitch Models Be Merged? *Journal of Experimental Child Psychology. 77*, 128–137, doi:10.1006/jecp.2000.2592, available online at http://www.idealibrary.com on

Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci. 4,* 417–423. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01538-2

Bagshaw, M., & Benzies, S. (1968). Multiple measures of the orienting reaction and their dissociation after amygdalectomy in monkeys. *Experimental Neurology, 20*, 175–187.

Bennett, M. R. & Hacker, P. M. S. (2008). *History of cognitive neuroscience*. Hoboken: Wiley Blackwell.

Binder, J. R., and Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn. Sci. 15*, 527–536. doi: 10.1016/j.tics.2011.10.001

Bohil, Corey & Alicea, Bradly & Biocca, Frank. (2011). Virtual reality in neuroscience research and therapy. Nature reviews. *Neuroscience. 12*. 752-62. 10.1038/nrn3122.

Bower, G. H. (1967). A multicomponenttheory of the memory trace. In K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *The psychology oflearning and motivation 1*, 230-325. New York: Academic Press.

Bruer, J. T. (1997). Education and the Brain: A Bridge Too Far. *Educational Researcher, 26*, 4-16. http://dx.doi.org/10.3102/0013189X026008004

Cador, M., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1989). Involvement of the amygdala in stimulus–reward associations: Interaction with the ventral striatum. *Neuroscience, 30*, 77–86.

Camina, E. and Güell, F. (2017). The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. *Front. Pharmacol. 8,* 438. doi: 10.3389/fphar.2017.00438

Campbell, S.R. (2011). Educational Neuroscience: Motivations, methodology, and implications. *Educational Philosophy and Theory, 43*(1), 7-16

Clark, R. C., Nguyen, F., & Sweller, J. (2006). *Efficiency in learning: Evidence-based guidelines to manage cognitive load.* San Francisco: Pfeiffer.

Corcoran, T., Mosher, F.A. & Rogat, A. (2009). *Learning progressions in science: An evidence-based approach to reform.* Teachers College, Columbia Univ., New York: Center on Continuous Instructional Improvement

Damasio, A. R. (1994). *Descartes error: Emotion, reason, and the human brain.* New York: G. P. Putnam's Sons.

Davies, G. M., & Wright, D. B. (Eds.). (2010). *Current issues in applied memory research*. Psychology Press.

Dickerson, B. C., and Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology 35,* 86–104. doi: 10.1038/npp.2009.126

Dietrich, A. & Kanso, R. (2010). A review of EEG, ERP, and neuroimaging studies of creativity and insight. *Psychological Bulletin, 136*, 822–848.

Di Lollo, V. (1980). Temporal integration in visual memory. *J. Exp. Psychol. Gen. 109,* 75–97. doi: 10.1037/0096-3445.109.1.75

Dolors G. (2007). Neurocognitive Approach to the Study of Private Speech. *The Spanish Journal of Psychology, 10*(1), 41-51.

Duncan, R. G. & Rivet, A. (2013). Science learning progressions. *Science, 339*, 396–397

Ergorul C, Eichenbaum H. (2004). The hippocampus and memory for "what," "where," and "when". *Learn Mem. 11*(4), 397-405. doi: 10.1101/lm.73304.

Fernandez-Miranda, J. C., Pathak, S. & Schneider, W. (2010). High-definition fiber tractography and language. *Journal of Neurosurgery, 113*, 156–157.

Fernandez-Miranda, J.C., Pathak, S.K., Engh, J.A., Jarbo, K., Verstynen, T.D., Yeh, F., Wang, Y., Mintz, A.H., Boada, F.E., Schneider, W., & Friedlander, R.M. (2012). High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. *Neurosurgery, 71* (2), 430-53

Frazier, W. T., Kandel, E. R., Kupfermann, I., Waziri, R., and Coggeshall, R. E. (1967). Morphological and functional properties of identified neurons in the abdominal ganglion of Aplysia californica. *J. Neurophysiol. 30*,1288–1351.

Fitts, P.M., & Posner, M.T. (1967). *Human performance.* Belmont, CA: Brooks/Cole.

Gasbarri, Antonella & Pompili, Assunta & Packard, Mark & Tomaz, Carlos. (2014). Habit learning and memory in mammals: Behavioral and neural characteristics. *Neurobiology of Learning and Memory 114* 198–208. 10.1016/j.nlm.2014.06.010.

Gathercole, S. E., Lamont, E., & Alloway, T.P. (2005). *Working memory in the classroom.* In S.Pickering (Ed.). Working memory and education. Elsevier Press

Graf, P., and Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn. 11*, 501–518. doi: 10.1037/0278-7393.11.3.501

Guthrie, E.R. (1935). Psychology of Learning. Harper.

Hamann, S. B., and Squire, L. R. (1997). Intact perceptual memory in the absence of conscious memory. *Behav. Neurosci. 111*, 850–854. doi: 10.1037/0735-7044. 111.4.850

Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. New York: Wiley.

Henke, K. A. (2010). Model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nat Rev Neurosci 11*, 523–532. https://doi.org/10.1038/nrn2850

Hull, C. L. (1943). *Principles of behavior: an introduction to behavior theory*. Appleton-Century.

James, W. (1890). *Principles of psychology*. New York: Holt.

Jones, D. M., Robert W. Hughes, R.W., William J. Macken,W. J. (2006). Perceptual organization masquerading as phonological storage: Further support

for a perceptual-gestural view of short-term memory. *Journal of Memory and Language. 54*, 265–281

Kandel, E. R. and Spencer, W. A. (1961) Electrophysiological properties of an archicortical neuron. In Problems in Electrobiology, Ann. N.Y. *Acad. Sci. 94*, 570–603.

Kandel, E. R. and Spencer, W. A. (1968) Cellular neurophysiological approaches in the study of learning. *Physiol. Reû. 48*, 65–134

Kandel, E. R. (1976). *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*. San Francisco, CA: W. H. Freeman.

Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science, 294*, 1030–1038.

Kandel, E. R., Dudai, Y., and Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell, 157*, 163–186. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.001

Konaç, A., Ünal, Ç.T. (2022). Çoklu Bellek Sistemleri Bakış Açısı ile Nörogelişimsel Bozuklukların, Stres ve Ergenlik Dönemi ile İlişkili Psikopatolojilerin İncelenmesi: Bir Derleme Çalışması. *Ayna Klinik Psikoloji Dergisi, 9*(1), 34 – 55

Kupfermann, I. and Kandel, E. R. (1969) Neuronal controls of a behavioral response mediated by the abdominal ganglion of Aplysia. *Science, 164,* 847–850.

Levy, D. A., Stark, C. E. L., and Squire, L. R. (2004). Intact conceptual priming in the absence of declarative memory. *Psychol. Sci. 15*, 680–686. doi: 10.1111/j.0956-7976.2004.00740.x

Levi-Montalcini, R. & Calissano, P. (2006). The scientific challenge of the 21st century: From a reductionist to a holistic approach via systems biology. BMC. *Neurosci. 7*(Suppl 1), S1. doi: 10.1186/1471-2202-7-S1-S1.

Lindquist, K. A., Wager, T. D., Kober, H., Bliss-Moreau, E. & Barrett, L. F. (2012). The brain basis of emotion: A meta-analytic review. *Behavioral and Brain Sciences, 35*, 121–202.

Lisman, J., Yasuda, R., and Raghavachari, S. (2012). Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat. Rev. Neurosci. 13*, 169–182. doi: 10.1038/nrn3192 doi: 10.1038/nrn3192

Liu, C.J. (2005–2008). *Evaluation and development of creativity sub-program 10: The study composed of elements of the scientific creativity researched by the brain signals*. Taiwan (R.O.C.): National Science Council.

Lomo, T. (1966). Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in dentate area of hippocampal formation. *Acta Physiol. Scand. 68*,128

Maine de Biran, F. P. G. (1929). *The influence of habit on the faculty of thinking.* Baltimore: Williams & Wilkins (first published in 1804).

Mayer, R. E. (2002). Multimedia learning. *Psychology of learning and motivation, 41*, 85-139.

Mayer, R. E. (2009). *Multimedia Learning*. Cambridge University Press.

Mayer, R. E., & Moreno, R. (2003). Nine ways to reduce cognitive load in multimedia learning. *Educational psychologist, 38* (1), 43-52.

Mayer, R. E. (2010). *Techniques that reduce extraneous cognitive load and manage intrinsic cognitive load during multimedia learning (R. Moreno, Ed.). In J. L. Plass, R. Moreno, & R. Brünken (Eds.), Cognitive load theory* (pp. 131–152). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9780511844744.009

Maren S, Phan KL, Liberzon I.(2013). The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci. 14*(6), 417-28. doi: 10.1038/nrn3492.

McDonald, R. J., & Hong, N. S. (2004). A dissociation of dorso-lateral striatum and amygdala function on the same stimulus-response habit task. *Neuroscience, 124*, 507–513. doi:10.1016/j.neuroscience.2003.11.041

McGaugh, J. L. (2004). The Amygdala Modulates The Consolıdatıon Of Memorıes Of Emotıonally Arousıng Experıences. *Annu. Rev. Neurosci. 27,* 1–28 doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157

McLeod, S. A. (2007). *Stages of memory - encoding storage and retrieval.* Retrieved from https://www.simplypsychology.org/memory.html

Milner, B. (1962). *Physiologie de l'hippocampe.* Passouant, P., editor. Centre National de la Recherche Scientifique; Paris, 257-272.

Moreno, R. and Mayer, R.E.(1999). Cognitive Principles of Multimedia Learning: The Role of Modality and Contiguity. *Journal of Educational Psychology, 91*(2), 358-368

Naırne, J.S.(1990). A feature model of immediate memory. *Memory & Cognition. 18* (3), 251-269

Naırne, J. S. (1988). A framework for interpreting recency effects in immediate serial recall. *Memory & Cognition, 16*, 343-352.

National Research Council (2011). *A framework for K-12 science education: Practices, crosscutting concepts, and core ideas.* Washington: National Research Council.

Paas, F. and van Merriënboer, J.J.G. (2020). Cognitive-Load Theory: Methods to Manage Working Memory Load in the Learning of Complex

Tasks. *Current Directions in Psychological Science. 29*(4) 394–398. https://doi.org/10.1177/0963721420922183

Packard, M. G., Hirsh, R., & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: Evidence for multiple memory systems. *Journal of Neuroscience, 9*, 1465–1472.

Packard, M. G., and McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol. Learn. Mem. 65,* 65–72. doi: 10.1006/nlme.1996.0007

Packard, M.G. and Jarid Goodman, J. (2012). Emotional arousal and multiple memory systems in the mammalian brain. *Front. Behav. Neurosci. 6*(14), 1-9 https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00014

Paivio, A. (1971). *Imagery and Verbal Processes*. New York: Holt, Rinehart and Winston.

Paivio, A. (1986). *Mental Representations: A Dual-Coding Approach*, Oxford University Press, New York.

Paivio, A. & Walsh, M. Bons, T. (1994). Concreteness effects on memory: when and why? *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition, 20*, 1196-204.

Paivio, A. (2007). *Mind and Its Evolution, A Dual Coding Theoretical Approach*.1st Edition. Pub. LocationNew York, Imprint Psychology Press, DOIhttps://doi.org/10.4324/9781315785233

Perani, D., Fazio, F., Borghese, N. A., Tettamanti, M., Ferrari, S., Decety, J. & Gilardi, M. C. (2001). Different brain correlates for watching real and virtual hand actions. *Neuroimage, 14(*3), 749–758. doi:10.1006/nimg.2001.0872

Pavlov, I.P. (1927). *Conditioned reflexes* (trans: Anrep GV). Oxford University Press, London

Poldrack, R. A. and Packard, M. G. (2003). Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia, 41*(3), 245-251, https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00157-4.

Posner, M. I.(2012). *The Attention System of the Human Brain, Attention in a Social World, Social Cognition and Social Neuroscience* (online edn, Oxford Academic), https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199791217.003.0001, accessed 28 Nov. 2022.

Quiroga, R. Q., Fried, I. & Koch, C. (2013). Brain cells for grandmother. *Scientific American, 308*, 30–35.

Ribot, T. (1881). *Les maladies de la memoire* [Diseases of memory]. Paris: Germer Bailliere

Roberts, A. C. & Glanzman, D. L. (2003). Learning in Aplysia: Looking at synaptic plasticity from both sides. *Trends in Neuroscience, 26*, 662–667.

Schacter, D. L., Wagner, A. D., & Buckner, R. L. (2000). *Memory systems of 1999*. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), The Oxford handbook of memory (pp. 627–643). Oxford University Press.

Schwabe L, Wolf O.T. (2013). Stress and multiple memory systems: from 'thinking' to 'doing'. *Trends Cogn Sci. 17*(2), 60-8. doi: 10.1016/j.tics.2012.12.001.

Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 20*, 11–21. https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11

Sherry, D.F. and Schacter, D.L. (1987). The Evolution of Multiple Memory Systems. *Psychological Review, 94*(4),439-454

Squire, L.R.& Kandel, E.R.(1999). *Memory: from mind to molecules, Scientific American Library.* New York: Scientific American

Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory. 82,* 171–177

Squire, L.R. and Wixted, J.T. (2011). The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu. Rev. Neurosci. 34,*259-88. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113720.

Stark, C. E. L., and Squire, L. R. (2000). Recognition memory and familiarity judgments in severe amnesia: no evidence for a contribution of repetition priming. *Behav. Neurosci. 114,* 459–467. doi: 10.1037/0735-7044.114.3.459

Sweller, J., van Merrienboer, J. J. G., & Paas, F. G. W. C. (1998). Cognitive architecture and instructional design. *Educational Psychology Review, 10*, 251–296.

Sweller, J., Ayres, P., & Kalyuga, S. (2011). *Cognitive load theory.* New York, NY: Springer.

Sutherland, R. J., & Rudy, J. W. (1989). Configural association theory: The role of the hippocampal formation in learning, memory, and amnesia. *Psychobiology, 17*(2), 129–144.

Taşkın, B. (2011). *E-öğrenme Ortamlarında Tasarım Özelliklerinin Öğrencilerin Başarısı ve Bilişsel Yüklenme Düzeylerine Etkisi.* Yayımlanmamış yüksek lisans tezi. Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü.

Thorndike, E. L. (1932). *The fundamentals of learning.* Teachers College Bureau of Publications. Columbia University, Institute of Educational Research, Division of Psychology. https://doi.org/10.1037/10976-000

Tsien, J. Z. (2007). The memory code. *Scientific American, 297*, 52–59.

Tolman, E. C. (1948). Cognitive Maps in Rats and Men. *Psychological Review, 55*, 189-208. http://dx.doi.org/10.1037/h0061626

Tulving, E. (1972). *Episodic and semantic memory, in Organization of Memory.* eds E. Tulving and W. Donaldson (New York: Academic Press), 381–403.

Tulving, E., Schacter, D. L., & Stark, H. (1982). Priming effects in word-fragment completion are independent of recognition memory. *Journal of Experimental Psychology. Human Learning and Memory, 8,* 336-342.

Tulving, E., & Craik, F. I. M. (2000). *The Oxford Handbook of Memory.* New York: Oxford University Press.

Vogel-Walcutt.,J.J. Gebrim, J.B., Bowers, C.,. Carper,T. M., Nicholson, D. (2010). Cognitive load theory vs. constructivist approaches: which best leads to efficient, deep learning? *J.Computer Assisted Learning. 27*(2). https://doi.org/10.1111/j.1365-2729.2010.00381.

BÖLÜM 7

NÖROBİLİŞSEL TEORİ VE YAPILANDIRMACILIK

"İnsan eğitimi ve öğretimi ile ilgili her şey, nöroplastisite ışığında yeniden görüşülmelidir."
Norman Doidge

GİRİŞ

Bilişsel ve nöro-bilim, daha kapsamlı bir öğrenme teorisi yaratmak için yeni bir fırsat olarak görülmektedir. Bu teoride nörobilişsel öğrenme ve yapılandırmacı yaklaşım entegre edilmiştir. Yapılandırmacı fen öğrenimi ve öğretimi felsefesi, birçok konuda, özellikle fen alanında, öğretim tasarımı için önemli bir yol gösterici modeldir. Bu modelde öğrencilerin keşfetme, eleştirel düşünme, sorgulama ve problem çözme becerilerinin geliştirilmesi temel amaçtır. Bilişsel işlev, kişinin fikirlerin farkına vardığı, algıladığı veya kavradığı, algılamanın, düşünmenin, akıl yürütmenin ve hatırlamanın tüm yönlerini içeren bir süreci ifade etmektedir. Genellikle öğrencilerin daha yüksek düzeyde bilişsel işlevlere sahip olmalarına yönelik artan taleplerle bir araya gelmektedir. Bu nedenlerden dolayı yapılandırmacı yaklaşımla nörobilim bütünleşmesiyle yeni bir eğitim modeli ortaya atılmıştır. Nörobilişsel bilgi işleme modeli, öğrencilerin bilimsel fikirleri öğrenme ve sorgulama yollarına dair bütünleştirici bir yaklaşım olan disiplinlerarası yaklaşıma dikkat çekmektedir. Modern eğitim anlayışında, nörobilişsel öğrenme teorisi ve yapılandırmacı bilim öğretiminin temellerini açıklayabilmek için felsefe ve psikoloji gibi farklı disiplinlerden yararlanılması gerektiğini savunmaktadır. Bu bölümde yapılandırmacı yaklaşım, sorgulama temelli eğitim ve nörobilimin entegrasyonunu içeren nörobilişsel teoriye yer verilmiştir.

1. NÖROBİLİŞSEL TEORİ VE YAPILANDIRMACI YAKLAŞIM

Nörobilişsel bilgi işleme modeli, öğrencilerin bilimsel fikirleri öğrenme ve sorgulama yollarına dair bütünleştirici bir yaklaşım olan disiplinlerarası

yaklaşıma dikkat çekmektedir. Modern eğitim anlayışında, nörobilişsel öğrenme teorisi ve yapılandırmacı bilim öğretiminin temellerini açıklayabilmek için felsefe ve psikoloji gibi farklı disiplinlerden yararlanılması gerektiğini savunmaktadır. Bilişin nöronal temelini anlamak için biyolojik, felsefi ve psikolojik alanlardan faydalanılırken, aynı zamanda sanat ve diğer yaratıcı estetik alanlar da dahil olmak üzere beşeri bilimlerden gelen kanıtlardan da yararlanılması gerekmektedir (Eccles, 1989; Granit, 1977). Böylece kültürel ve kişisel genetik miras da işe katılmış olmaktadır. Fen öğretimi ve öğreniminin geliştirilmesi için disiplinler arası teorilerle desteklenmesinin önemi her geçen daha fazla anlaşılmaktadır. Biyolojik miras, sosyal olarak inşa edilmiş kültür ve bireysel olarak inşa edilmiş kişilikler arasında dinamik ve tamamlayıcı bir ilişki vardır. Nörobiyolojik öğrenmeyi açıklayabilmek için bu üç özellik arasındaki ilişkilerin dikkate alınması gerekmektedir. Bu üç tanımlayıcı nitelik karşılıklı olarak birbirleriyle bağlıdır. Ancak sadece bir veya birkaçına odaklanılırsa, bireylerin düşüncelerinin ve yaratıcılıklarının olağanüstü üretken kapasitesi gözden kaçırılabilir (Anderson, 1991, 1992, 2009; Bransford vd., 2000; Kwon & Lawson, 2000; Lawson, 2006).

2. MODERN NÖROBİLİŞSEL TEORİNİN FARKLI PERSPEKTİFLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

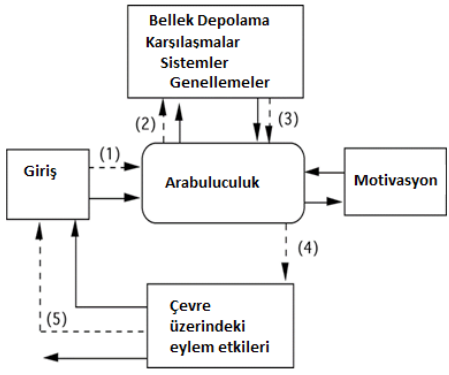
2.1. Deneysel ve Davranışçı Perspektifler Açısından Karşılaştırma

Özellikle Skinner tarafından desteklenen davranışçılık, davranışı açıklamak ve tahmin etmek için zihinsel yapı hakkındaki bilgilerin gereksiz olduğunu varsaymaktadır. Bu yaklaşım insanın doğrudan gözlenebilen davranışlarıyla ilgilenir. Doğrudan gözlenmesi mümkün olmayan davranışlar davranışçı kuramın inceleme alanına girmez. Davranışsal yaklaşım bireyin davranışlarının uyaran tepki ilişkisi içerisinde öğrenilmiş davranışlar olduğunu savunmaktadır. Davranışçı kuramda davranışın çevreden kaynaklandığı varsayılmıştır. Zihinsel temsiller, göz ardı edilmiştir. Erken dönem nörobilişsel teorisyenleri, özellikle Pavlov ve döneminin teorisyenleri de benzer görüşlere sahipti. Sechenov (1863), bilinci reddetmemekle birlikte, iki eylemin birbirini takip etmesi genellikle aralarındaki nedensel ilişkinin bir göstergesi olarak kabul edildiğinden, düşünce genellikle eylemin nedeni olarak kabul etmiştir. Modern nörobilişsel görüşler, bu modelden önemli ölçüde ayrılmıştır. Modern nörobiyolojik görüş, zihinsel düzenleyici durumların, bilişteki merkezi rolünü tanımakta daha bütünsel bilgi işleme paradigmaları olduğunu kabul etmektedir. Bununla birlikte, davranışsal

analizin modern uygulamaları, karmaşık koşullandırma süreçleri aracılığıyla nasıl öğrenildiğine dair yeni anlayışlar sağlamaya devam etmektedir (Greer & Singer-Dudek, 2008; Singer-Dudek & Greer, 2005). Mevcut nöropsikolojik araştırmalar, mantığa, üst bilişsel süreçlere, eleştirel düşünme ve iletişime dayalı öğrenim stratejilerinin, pekiştirme yoluyla koşullandırmaya dayalı öğrenme arasındaki farkı ortaya çıkarmıştır (Petri & Mishkin, 1994). Yirminci yüzyılın ortalarındaki davranışçılık, daha yüksek beyin fonksiyonlarını ve içsel bilişsel durumları bilimsel olarak keşfetmenin önemini temelden reddetmiş ve böylece araştırmalarının kapsamını sınırlandırmıştır.

2.2. Sorgulama (Inquıry) Perspektifleri Açısından Karşılaştırma

Yirminci yüzyılın sonlarında bilişsel açıklamalarda büyük bir değişim, buluşa dayalı ve sorgulamaya dayalı eğitim yaklaşımıyla ortaya çıkmıştır. Suchman (1966), sorgulama temelli öğrenmeyi "Sorgulama döngüsü" olarak bilinen beş bileşenli dinamik bir süreç olarak kavramsallaştırmıştır.



Şekil 1: Suchman›ın Sorgulama Döngüsü (Suchman, 1966).

Duyusal alım (1), öğrencinin önceki deneyimlere dayalı olarak duyusal alımı kategorize etme, (2) bellekle ilişkili bilişsel ve motivasyonel süreçler tarafından aracılık etme. Arabuluculuk merkezi (3) tarafından tespit edilen bir eşleşme varsa, çevreyi (5) etkileyen ve daha fazla duyusal alıma yol açan uygun eylem (4) yönlendirilir. Adım (2)'de bir uyumsuzluk varsa, arabuluculuk merkezi, önceki deneyimlerle uygun bir uyum bulunana kadar bir ek bilgi kaynağı olarak çevreyi manipüle etmek için eylemleri yönlendirir.

Şekil 1'de görüldüğü gibi Suchman'ın modelindeki önemli ilerleme, çevre ile dinamik etkileşimde bilişin rolünün açık bir tanımı olmasıdır. Bu yaklaşımın beş bileşeni vardır:

1. Üç bölüme ayrılmış bir bellek modülü, a) çevreyle karşılaşmalar (E), b) karşılaşmaları açıklama sistemleri (S) ve c) deneyime dayalı genelleştirilmiş kurallar ve anlamlar (G);

2. Duyusal alımı temsil eden giriş modülü;

3. Bilişin motor ve çıkış fonksiyonlarını temsil eden aktivite modülü;

4. Deneyimin duygusal modülasyonunu sağlayan motivasyon ve duygusal durum modülü; ve

5. Yukarıdaki modüller arasındaki etkileşimleri koordine eden bir arabuluculuk modülü.

Bu, yapılandırmacılığa doğru atılmış önemli bir adımdır. Çünkü öğrenenin bellekteki bilgiyi organize etmedeki aktif rolünü, saklanan bilgiyi çevrenin doğrudan keşfi için kullanmasını ve diğer bileşenlerin çalışmalarını koordine etmede arabuluculuğun yürütücü rolünü kabul etmektedir. Arabuluculuğun merkezi rolü modelde kritik öneme sahiptir. Duyum, duyguların durumları ve motivasyonu belleği geri çağırma ve eylemle bütünleştirmede yönetici rolüne hizmet eden beyin işlevinin olduğunu varsaymaktadır. Bunun, modern nörobilişsel teori ile oldukça uyumlu olduğu görülmektedir.

2.3. Yapılandırmacı Teoriler Açısından Karşılaştırma

Bir bilgi teorisi olan yapılandırmacılık (Bentley, 2007; Bodner, 1986, Fosnot, 2005; Tobin, 1993), yirminci yüzyılın ortalarındaki eleştirel sorgulama hareketiyle yakından ilişkilidir.

Yapılandırmacı yaklaşımın bazı ilkeleri aşağıda özetlenmiştir:

1. Bilgi, duyusal deneyimle etkileşim yoluyla aktif olarak yaratılır ve kısmen bireyin kültürel ve eğitim geçmişine özgüdür. Bilginin aktif inşası, yeni bilgiyi ön bilgilerle ilişkilendirerek gerçekleşmektedir. Bu nedenle, yeni deneyimleri nasıl yorumladığımız büyük ölçüde bildiklerimiz tarafından belirlenmektedir. Piaget tarafından yeni bilgi inşa etmek için özümseme ve uyumsama olmak üzere iki süreç önerilmiş ve bunlar yapılandırmacı modele dahil edilmiştir (Fosnot, 2005). Özümseme (asimilasyon), bellekteki uyumlu bilgi ağları içinde yeni bilgiyi birleştirme sürecidir. Bu, mevcut bilgi ağlarını yeni bilgiyi içerecek şekilde genişletme süreci olarak düşünülebilir. Uyumsama, önbilgiler yeni deneyimlerle yeterince uyumlu olmadığında, mevcut bilgiyi belirgin şekilde yeniden düzenleme sürecidir. Örneğin, bir çocuk gezegenlerin hareketiyle ilgili naif fikirlerin mevsimlerin oluşumunu açıklamada yetersiz olduğunu fark ettiğinde, mevsimlerin oluşumu konusundaki ön bilgilerini yeniden düzenlenmesi gerekir. Böylece yeni deneyimlerin uyumsaması sırasında değişim ve yeniden yapılanma gerçekleşir Kuhn (1970). Ancak uyumsama ve yeniden yapılandırma için ikna edici kanıtlar olmalıdır.

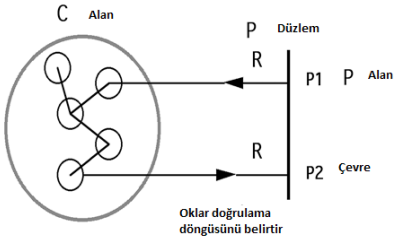
2. Bilgi inşası, genellikle ortak bir kültürel mirasa sahip olan toplumların bilgilerini paylaşması ve sosyal diyalog kurmaları yoluyla oluşmaktadır. Bu nedenle, bireyler bazı bilgileri sosyal çevrelerinden önceden biçimlendirilmiş olarak almaktadır. Bilgilerin araştırma ve keşif yoluyla keşfedildiğini iddia eden pozitivistlerin aksine, yapılandırmacılar bilginin diyalog ve fikir birliği yoluyla yaratıldığını varsaymaktadırlar. Yapılandırmacı yaklaşımın önemli araştırmacılarından olan Vygotsky (1962) sosyal bağlam, kültür ve dilin biliş üzerinde çok büyük bir rol oynadığını savunmaktadır. Aynı zamanda Vygotsky "Yakınsak Gelişim Alanı"dan bahsetmektedir. Yakınsak Gelişim Alanı, çocuğun tek başına başarabilmesi zor olan, ancak yetişkinlerle veya daha yetkin akranlarıyla etkileşim ile başarılabilmektedirler. Yakınsal gelişim alanı kavramı, daha yüksek bir bilişsel duruma geçme potansiyelinin olduğu bir gelişimsel geçiş aşamasıdır. Buna dil aracılık etmektedir.

3. Mantıksal önermeler doğru veya yanlış olarak değerlendirilirken, yapılandırılmış bilginin değeri, belirli bir çevrede uyumu ve hayatta kalmayı ne kadar iyi desteklediğine göre değerlendirilmektedir. Yani, bireyin uyumunu, doğal ve sosyal çevre problemleri ile başa çıkma becerilerini arttırıyorsa, yapılandırılmış bilgi değerli kabul edilmektedir. Yapılandırmacılık bilimsel araştırma ile tutarsız değildir. Hipotezler, çevredeki olayları tahmin etme yetenekleri açısından test edilen yapılandırılmış açıklamalar olarak yorumlanmaktadır. Bu nedenle, iyi hipotezler, bilim insanının daha iyi bir adaptasyon durumuna izin veren hipotezlerdir.

4. Bireyler sadece çevreleri tarafından şekillendirilmez, aynı zamanda kendileri de, bulundukları doğal çevre hakkında açıklamalar yaparak kim olduğunu tanımlamada aktif katılımcılarıdır. Modern eğitim felsefesi öğrencilerin kendi öğrenmelerini teşvik etme ve kendi kendilerini yönetme (öz düzenleme) kapasitesine sahip olduklarını öne çıkarmaktadır. Öz-düzenlemeli öğrenme, kişinin kendisini tanıması, kendi kendine öğrenebilmesi için kullanılan her türlü işlem, teknik, taktik ve strateji olarak tanımlanabilir. Yani kendi amaçlarını belirleme ve bu yolda kendi çalışma prensipleri doğrultusunda bilişsel olarak kendini motive etme işidir. Öz düzenleme öğrencilerin belirli bir ortamda eleştirel düşünürler ve problem çözücüler olarak daha iyi adapte olmak için davranışlarını izleme ve değerlendirme kapasitesidir. Margenau (1959), yapılandırmacılığın en eski, modern felsefi modellerinden birini önermiştir (Şekil 2).

Zihinsel- duyusal deneyim modeli birbiriyle ilişkili fikir ağlarından oluşan yapı ağları (C alanı) olarak tasvir edilmektedir. Bu yapılar, dışarıdan yönlendirilen

duyusal deneyimlerin (P alanı) algılanmasıyla oluşmaktadır. P düzlemi, dünyanın düzenli zihinsel modelleri ile ham duyusal deneyimler arasındaki ilişkilerdir. Duyusal verilerden (P1) gelen algıları C alanındaki yapılara dönüştürülmektedir. Benzer şekilde, tümdengelim yoluyla, inşa edilmiş modelin tahmin geçerliliğini belirlemek için test edilebilecek tahminler (P2) üretilir. Böylece, Suchman (1966) tarafından önerilen sorgulama döngüsünü anımsatan bir doğrulama devresi yaratılmıştır. Algı, dış gerçekliğin bellek üzerindeki basit bir izlenimi değildir, daha ziyade önceden inşa edilmiş bilgi, yaratılan algısal yorumları etkiler. Bu nedenle, P düzlemi, gelen duyusal deneyimi şekillendirmek için önceki kavramların kullanıldığı dinamik bir arayüzdür.



Şekil 2. Margenau (1959)'nun Gerçeklik Modeli.

Bu model temel olarak, kavramsal çerçeveye göre çevreyi yorumlama, teorik bilgi ağına dayalı hipotezler üretme ve bunları çevreden gelen kanıtlara karşı test etme sürecidir. Bu teori, bilişsel teori ile tutarlıdır, yani algılar, mevcut bilgi ve duyusal girdi arasındaki dinamik etkileşim tarafından oluşturulmaktadır.

2.4. Öğrenme Döngüsü Yaklaşımı Açısından Karşılaştırma

Büyük ölçüde Piaget'in yapısal yapılandırmacı bakış açısından türetilen öğrenme döngüsü, öğrencilerin bilimsel bilgiyi ve bilimsel düşünme biçimlerini öğrenmesini arttırmak için kullanılmaktadır. Bilimsel iddialar ve açıklamalar hakkında yargılarda bulunurken kanıtların sunulmasını içeren bir yoldur (Lawson vd., 1989; Marek & Methven, 1991; Marek vd., 2003; Treagust, 2007). Temel olarak, modelde üç aşama vardır: 1. Katılım ve Keşif, 2. Açıklama (kavramsal buluş) ve 3. Uygulama

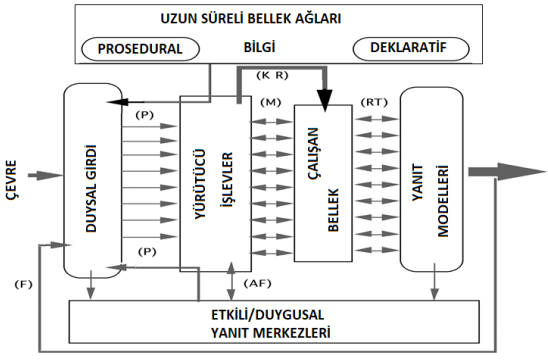
Keşif sırasında öğrenciler, oluşturulacak bilim anlayışıyla ilgili bilimsel olayları inceler. Bunu, genellikle öğretmen rehberliğinde bilimsel kavramın icat edildiği tartışma izler. Sonrasında ise öğrencilerin bilgilerini bilimsel olarak uyguladıkları laboratuvar araştırması yer almaktadır. Bu son aşama, doğal olarak yeni bir "keşif"e de yol açabilir ve yeni bir öğrenme döngüsünü başlatabilir. Keşif ve kavramsal buluş aşamaları sırasında, öğrencilerin önceki kavramları veya bilimsel olarak doğru olmayan kavramları (kavram yanılgıları) büyük olasılıkla ortaya çıkarılmaktadır. Böylece bilimsel olaylara ilişkin

kavramsal değişimi içeren bilişsel süreçler ve çeşitli yanlış anlamaları gözden geçirme fırsatı sunmaktadır (Hewson & Hewson, 1983; Posner, Strike vd., 1982; Treagust vd., 1996; West & Pines, 1985). Keşfi başlatan ilk katılım aşaması, motivasyonu artırmak için öğrencilerin yaşamları ve ilgi alanları ile ilgili bazı bağlamsal problemler veya durumsal örnekler içerebilir. Son zamanlarda, bu temel model, kavramsal buluş aşamasının sonraki uygulama aşamasında test edilen bir hipotezin oluşturulmasını içerebileceği varsayımsal tümdengelimli bir akıl yürütme adımını içerecek şekilde genişletilmiştir (Lavoie, 1999; Lawson, 2003).

Genel olarak, öğrenme döngüsü Margenau (1959) ve Suchman'ın (1966) modelleriyle uyumludur. Bilimsel bir fenomenin keşfini içeren öğrenme döngüsünün ilk aşaması, doğal çevre hakkında algısal olarak bilgiye erişmek için doğrudan duyusal deneyimin kullanıldığı Margenau'nun modelinin P düzlem aşaması (P1) ile tutarlıdır. Aynı şekilde yeni açıklamalar üretmek için ağ bağlantılı mantıksal bilgiyi kullanarak kavramsal bir anlayışın inşasına yol açtığı C alanıyla paralellik göstermektedir. İlginç bir şekilde, hem öğrenme döngüsü hem de Margenau modeli, Suchman'ın araştırma döngüsü ile tutarlıdır. Sorgulayıcı öğrenme, öğrenme döngüsü ve proje yöntemi gibi fen öğretimine ilişkin yaklaşımlar psikolojik çalışmalar tarafından da desteklenmektedir (Anderson, 2009; Lavoie, 1999; Lawson vd., 1989; (Dean & Kuhn, 2007; Kuhn, 2007; Kuhn & Pease, 2008)).

3. NÖROBİLİME DAYALI YAPILANDIRMACI TEMELLİ BİLİŞ MODELİ

Yapılandırmacı temelli biliş modeli (Şekil 3) bilişsel bilim, felsefe ve nöropsikolojinin bilgilerini birleştirmektedir (Anderson, 1991, 2009). Beş duyu aracılığıyla duyusal girdi yalnızca seri olarak değil, paralel olarak da işlenmektedir. Aslında, bilişi dairesel bir dizi eyleme indirgeyen döngüsel düşünce modelleri (nörobiyolojik geri bildirim döngüleriyle tutarlı



Şekil 3: Nörobilişsel, Yapılandırmacı Temelli Bir Bilgi İşleme Modeli (Anderson, 1999)

olsa da), merkezi sinir sisteminde meydana gelebilecek çoklu bilgi işleme yollarının karmaşıklığını çürütmektedir. Beynin yürütücü işlev modülü, uzun süreli bellekte depolanan önceki bilgilerle ilgili olarak gelen duyusal bilgileri koordine eder. Bu koordinasyon algıyı şekillendirir. Oluşturduğumuz algısal birimler ve örüntüler, algı üretmek için ön bilgi ile duyum arasındaki etkileşime bağlıdır. Ancak yürütücü işlevlerin aracılık ettiği bu yukarıdan aşağıya işlemeye ek olarak, aşağıdan yukarıya da etkiler vardır. Bu ilk algısal yapılar geçici olarak çalışan bellekte tutulur ve seçilen parçalar uzun süreli belleğe geçer. Yürütücü işlevleri işleyen bellek "etki-tepki yanıt döngüleri" ile temsil edilen iki bileşen arasındaki dinamik etkileşimi içermektedir. Önceki bellekten yeniden oluşturulan bilgiler, çalışan bellekte depolanır ve bilgi işleme sırasında geçici bir tampon görevi görür. Yürütücü modül tarafından işlenen bilgilerin uyandırdığı duyuşsal/duygusal tepkiler algımızı etkiler ve olumlu ya da olumsuz değerlik yoluyla, önceki deneyimlere dayalı olarak, düşünmeyi ve karar vermeyi etkiler (Damasio, 1998; Heilman, 1994; Meeks & Jeste, 2009).

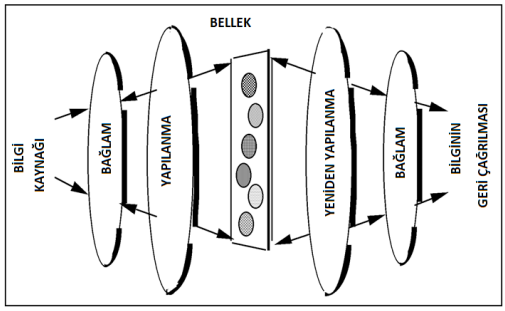
Duyusal girdinin algıları (P), beynin ön loblarında lokalize olan yönetici işlev modülleri (M) tarafından harekete geçirilen önceki deneyimler tarafından şekillendirilmektedir. Bilgi sadece seri olarak değil, paralel yollarla da beyne gider. Frontal lobda lokalize olan çalışma belleği dahil olmak üzere çeşitli beyin işleme merkezlerinde birden fazla girişi aynı anda işleyebilir. Gelen bilgi, uzun süreli bellekte önceden depolanmış bilgilere göre şekillendirilir ve yeniden işlenir (KR). Karar verme ve tepki, diğer konumların yanı sıra limbik sistemden ön loba nöronal projeksiyonların aracılık ettiği önceki deneyimlerle ilgili bilginin duygusal veya duygusal değeri (AF) tarafından değerlendirilmektedir (Aystö, 1988).

Uzun süreli bellek, burada prosedürel ve bildirimsel bilgi türleri ile örneklenen çeşitli biçimlerde bölümlere ayrılmıştır. Basit bir ifadeyle, prosedürel bilgi "nasıl" (bilgiyle başa çıkma yolları) ile ilgilidir. Bildirimsel bilgi ise "ne" (olgular ve ilkeler hakkında bilgi, vb.) ile ilgilidir. Frontal lobun bu iki işleve aracılık eden ayrı bölgeleri vardır. Çalışan bellek geçicidir ve sınırlıdır, algı ve akıl yürütmenin anlık dinamiklerinde bilginin esnek işlenmesini sağlar. Gelen bilgilere ve ön bilgilere dayalı olarak yanıt modelleri seçilir. Bir yanıt modeli seçildiğinde, vücudun motor fonksiyonları, gözlemlenebilir yanıtlar oluşturmak için kas gibi efektör organları hareket ettirir. Bunlar çevrede değişiklikler üretir. Ayrıca aktör tarafından duyusal geribildirim algılanır. Bu, duyusal alıcılar yoluyla gelen geri bildirim bilgileri ile hareketlerin çevre üzerindeki etkilerinin motor çıktısını ve geri bildirim bilgisini içeren bir "etki-tepki döngüsü " oluşur. Girdi

ve çıktı akışı basit bir seri döngünün etkinleştirildiğini ima ediyor gibi görünse de, modern nörobilişsel bilim beyindeki işlemlerin karmaşık ve paralel olduğunu kabul etmektedir. Beyindeki nöronal ağlar ile bilgi işleme modülleri arasında eşzamanlı bir koordinasyon olduğu kabul edilmektedir. Beyin, bir dereceye kadar modüler hale getirilmiş olsa da (her parça belirli bir role hizmet eder) aynı zamanda yüksek oranda birbirine bağlıdır ve bütünsel olarak bir ağ olarak işlev görür. Duyusal reseptörler yoluyla gelen geri bildirim bilgileri yoluyla çevre üzerindeki eylemlerimizin etkilerinin motor çıktısını ve geri bildirim bilgilerini içeren bir "etki-tepki döngüsü"nün başka bir örneğidir (Anderson, 2009).

3.1. Geri Çağırma (Hatırlama) Sırasında Bilginin Yeniden Yapılandırılması

Bu modeldeki önemli bir kavram, bilginin bellekten geri çağrılması sırasında bilginin yeniden yapılandırılması fikridir. Yapılandırmacı teorisyenler geleneksel olarak yeni bilgiyi oluşturmada öğrenenin aktif rolünü vurgulamışlardır. Bununla birlikte, bilgilerin bellekten geri çağrılmasının, saklanan bilgilerin işlenmek üzere çalışan bellekte basit bir okuma işlemi olarak ele alınır. Mevcut nörobilişsel teoride ise bilginin geri çağrılması sırasında bilginin dinamik bir şekilde yeniden birleştirilmesine açıkça işaret edilmektedir. Bu, hem bilgi depolama hem de geri almada bilgi inşasının dinamik rolünü gösteren modelde (Şekil 4) kavramsallaştırılmıştır (Anderson, 2009; Anderson & Demetrius, 1993). Bağlam veya bilgi işlemeyi sağlayan duyusal bilginin önemli bir rolü vardır. Duyusal bilgi, bağlamla ilgili bilgi olarak yapılandırılır ve uzun süreli bellekte şemalar olarak depolanır. Bağlam, bilginin işleyen bellekte ne ve nasıl somutlaştırılacağını ve ardından hatırlamada ifade edilen bir yanıt örüntüsü olarak hangi biçimi alacağını belirlemede önemli bir faktördür. Fen öğreniminde bağlam önemli bir faktördür. "Bağlam temelli öğrenme" alana özgü bilim içeriğini veya problemi tanıtmak için kullanılmaktadır. Bu yaklaşım nörobilişsel model tarafından da desteklenmektedir (Bransford vd., 2000; Dede, 2009; Sadler, 2009).



Şekil 4: Öğrenme ve Hatırlama Sırasında Bilginin Yeniden Yapılandırılması (Anderson & Demetrius, 1993)

Gelen bilgi, bir öğrenme ortamının bağlamsal özelliklerine göre algılanır ve önceki bilgi ağlarıyla ilişkili olarak yapılandırılır. Burada, şemalar veya içselleştirilmiş deneyim temsilleri oluşturan ağların genişletilmiş bölümleri olarak bellekte bütünleştirilir ve saklanır. Hatırlamada geri çağırma durumunun bağlamı, bilginin depolanmış bilgiden nasıl yeniden yapılandırıldığını etkiler (Anderson & Demetrius, 1993).

3.2. Bilişsel Yapılandırmacı Öğrenme Modellerinin Nörobiyolojik İlişkileri

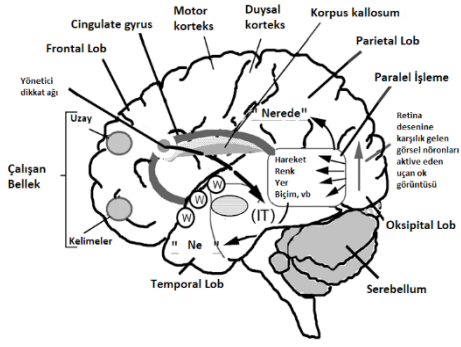
Beyin işlevlerinin nörogörüntüleme veya diğer nörobiyolojik izleme yöntemlerinden elde edilen verilerin davranış gözlemleriyle ilişkilendirilmesi bilişsel işlevlerle ilişkili bölgeleri belirlemede etkili olmuştur. Ancak hala kompleks düşünce ve eylemlerin nasıl gerçekleştiğine dair ayrıntılı açıklamalar yapılamamıştır. Eldeki bu temel bilgilerle, gelecekte nörobiliş ve bundan türetilen fen eğitimi teorisinde daha deneysel temelli çalışmaların ortaya çıkması muhtemeldir. Beyin fonksiyonlarının modern beyin görüntülemesi, özellikle bilişsel görevlerle ilişkili bölgeleri belirlemede etkili olmuştur. Ancak karmaşık düşünce ve eylemin nasıl gerçekleştiğine dair ayrıntılı açıklamaları yapmak hala mümkün değildir. Nitekim beyin işleviyle ilgili dört temel soruyu "nerede, ne, nasıl ve neden" diye sorulacak olursa, "nerede ve ne" konusu büyük ölçüde bilinirken, ana ağların "nasıl" işlediğinin ayrıntıları veya işlevleri için evrimsel ve uyarlanabilir kökenlerin ("neden") ne olduğu hakkında net bilgi yoktur. Bu belirsizlikler göz önüne alındığında, fen eğitiminde reform yapmak için geniş ve kesin reçeteler verme kapasitesi sınırlıdır. Bununla birlikte, nörobilişsel bilimden elde edilen bilgiler, fen eğitimindeki mevcut en iyi uygulamalar için daha zengin bir açıklamalar sağlayabilir (Anderson, 2009).

3.3. Nörobilişsel Modeli Destekleyen Nörobilimsel Kanıtlar

Mevcut kanıtlar, duyusal girdinin büyük ölçüde paralel bir süreç olduğunu göstermektedir. Beş duyu organından gelen sinir lifleri paralel olarak beyin sapına girer ve afferent lifler bazı bütünleştirici aktivitelerin gerçekleştiği talamustan geçerek beynin ana duyusal işlem merkezlerine doğru serebral kortekse yayılır. Bu merkezler, görme için oksipital lobu, vücut yüzeyi duyumları ve iç propriosepsiyonlar için somatosensoriyel korteksi, işitsel girdi için temporal lob ve ilişkili alanları ve bazı kavramsal bilgilerin temsilini temporal lobu içermektedir. Bu merkezler kısmen modüler olmasına rağmen,

duyusal bilginin entegre edildiği konvergent (yakınsak) bölgeler vardır (Stein & Meredith, 1993; Ojemann, 1991; Penfield & Roberts, 1959). Böylece, duyusal girdilerin ayrı yerlerde olmasına rağmen bu ayrı duyusal sinyallerin birbiriyle nasıl ilişkili olduğu temel düzeyde açıklanabilmiştir. Beş duyu arasında tutarlı bir ilişkiler haritası oluşmaktadır. Hem bilinçsiz hem de bilinçli seviyedeki bu temel mekanizmalar, bilimsel faaliyetlerde önemlidir ve modern fen eğitiminde uygulamalı, akılcı yaklaşımı desteklemektedir. Duyusal girdinin entegrasyonu aynı zamanda deneyimlerin bellekte daha bütünleşik temsillerini teşvik etmektedir. Çoklu duyusal temsillerin daha az bütünleşmesi durumunda daha zengin, daha kararlı ve muhtemelen daha erişilebilir bilgi haritası sağlar (Anderson, 2009).

Uzamsal algıların ve sözcüklerin temsili için yerelleştirilmiş bölgeler de dahil olmak üzere frontal lobda yer alan çalışma belleği, bilginin işleyen bellekte nasıl organize edildiğini ve birbiriyle ilişkili olduğunu ve ayrıca uzun süreli bellekte depolanan bilgilerle dinamik olarak nasıl ilişkili olduğunu düzenleyen yürütme modülü (kısmen singulat girusta bulunur) ile yakından ilişkilidir. Yürütücü dikkat ağı, görsel bilgiler (oksipital lob tarafından alınan ve burada depolanan) ve temporal lobda depolanan kelimeler (W) ve diğer sözlü bilgiler (kavramsal bilgiler, "Ne") dahil olmak üzere gelen bilgileri ilişkilendirerek modüle eder. Oksipital lobdaki daha derin bölgeler hareket, renk, konum, biçim vb. görsel temsillere aracılık eder. Görsel, sözel ve uzamsal bilgi (parietal lob tarafından aracılık edilir, "Nerede") kısmen temporal lobun arka kısmında, işaretli bölgenin (IT) arkasında, oksipital lob ile bir bağlantı noktasında bütünleştirilir. Corpus callosum, bu durumda sol ve sağ hemisferlerin işlevsel merkezlerini birbirine bağlayan birkaç büyük lif yolundan biridir (Anderson, 1999).



Şekil 5: Beynin Ana Fonksiyonel Bölgeleri
(Anderson, 1999)

3.4. Yürütücü İşlevler Modeli

Frontal korteks, parietal lob ile koordineli olarak planlama, strateji oluşturma ve olayları tahmin etme ve aynı zamanda, acil görevlere aracılık etmek

için uzun süreli bellek bilgilerinin geçici olarak bir araya getirildiği çalışan bellek bölgesidir (Klingberg, 2006). Frontal korteksde harekete geçirilen bilgiler, neye dikkat ettiğimizi ve duyusal girdiyi nasıl algıladığımızı etkiler. Örneğin, frontal lobdan oksipital loba doğru uzanan lif yolları ve oraya gönderilen sinyaller, oksipital lobun daha derin katmanlarından gelen görsel bilgilerin kaydını genişletebilir veya daraltabilir. Bu nedenle, öğrencilerin bilimsel bir sorgulama etkinliği yaparken ne tür zihinsel modelleri harekete geçirdiğinin farkında olmak büyük önem taşımaktadır. Çünkü bu temsil ağları öğrencilerin neyle ilgilendiklerini ve ne algıladıklarını önemli ölçüde etkileyebilir. Nöroanatomik olarak, frontal lob uzamsal ve işlevsel olarak motor korteksle ve arkada uzamsal ilişkisel düşüncenin kısmen lokalize olduğu parietal korteksle yakından ilişkilidir (Loetscher vd., 2008). Yapılandırmacı biliş modelinde gösterilen yürütücü işlevler, işleyen bellek ve motor tepki kalıpları arasındaki karmaşık bağlantıların daha fazla kanıtı vardır. Bu nedenle, "düşünce ve eylem yakından bağlantılıdır" şeklindeki ifade muhtemelen nörobiyolojik olarak doğrudur ve muhtemelen iki yönlü bir etkileşimdir.

Frontal lobların motor korteks ile yakın uzamsal ve işlevsel bağlantısı, hem biyolojik mirasla hem de bireysel olgunlaşma yoluyla frontal lobun aracılık ettiği düşünülmektedir. Ayrıca üst düzey düşünme becerilerin geliştirilmesinde motor işlevlerin olası önemi açıklanmıştır. Genel olarak, çok modlu öğrenme, özellikle görme, işitme, somatosensoriyel girdi ve psikomotor davranışı içeren karmaşık üst bilişsel bilgilerin, bellekteki sinir ağları arasında kodlamayı teşvik ettiği muhtemeldir. Uygulamalı (hands-on) sorgulamaya dayalı fen eğitimi uygulamaları, ortaya çıkan nörobilişsel teori ile tutarlı olan öğretme ve öğrenme stratejileridir. Sonuç olarak, bu tür aktif öğrenme stratejileri, hatırlama sırasında beyin işlevsel modülleri içinde ve arasında bilim bilgisini harekete geçirmek için yalnızca bir duyusal mod kullanıldığında mümkün olandan daha verimli bir kapasiteyi teşvik etmektedir. Bilgi ağları arasında yüksek oranda dağıtılmış bilgi, hatırlama sırasında seferberlik ve yeniden yapılandırma için çoklu ve çapraz referanslı yollar sağlar. Benzer şekilde, böyle bir hatırlamanın daha tek boyutlu bir şekilde elde edilen bilgiden daha yaratıcı olması muhtemeldir (Longo vd., 2002).

4. ÖĞRENMEDE FRONTAL LOB İŞLEVLERİ MODELİ

Frontal lobun diğer beyin merkezleriyle koordinasyon içinde olan önemli yürütücü işlevleri bulunmaktadır. Bilişsel temsiller bağlamsal olarak bağlı ve önceki deneyimlere gömülü olduğundan, kültürel ve sosyal miraslar da bu tür

üst beyin işlevleriyle yakından ilgilidir. Bu model, frontal korteksin en temel operasyonlarının dört katlı olduğunu ve kültürel olarak en az önyargılı olanları içerdiğini varsayar. Dört temel işlem şunlardır:

1.Anlamlandırma/sınıflandırma (temel işaret öğrenme ve deneyimlerin kategoriler halinde gruplandırılması);

2. Denklik işlemleri (algılanan veya hatırlanan iki veya daha fazla varlığın eşitliğine karar verilmesi);

3. Ordinal ilişkiler (varlıkları uzayda veya zamanda sıralama); ve

4. Orantılı ilişkiler (zamansal, uzamsal ve nihayetinde sembolik temsiller hakkında oran yargısı tahminleri yapmak).

Görsel bilgi işleme analizleri, görsel korteksin genetik olarak çok temel sınıflandırma işlevleri oluşturmaya yatkın olduğunu göstermektedir. Beynin bilgi işlemesi için temel fizyolojik gereksinimler göz önüne alındığında, bu dört işlemin muhtemelen en temel düzeyde genetik olarak belirlendiği öne sürülmüştür. Duyusal korteksin diğer bölümlerinin de duyusal girdiyi öngörülebilir kalıplara ayrıştıran şablonlar veya şemalar oluşturan temel kategorizasyon kapasitesi kazandığına dair kanıtlar vardır. Eşdeğerlik izleme işlevlerine sahip gibi görünen çeşitli temel karşılaştırıcı işlevler beyinde genetik olarak bağlantılıdır. Bunlar, örneğin iki kulak gibi iki taraflı alıcılardan gelen duyusal veriler için denkliği veya eksikliğini tespit eden modülleri içerir. Zaman algısı, duyusal girdi ve motor çıktı modellerinin sıralı koordinasyonu, beynin olayların zamansal sıralamasını izlemek için bazı temel mekanizmalara sahip olduğunu düşündürmektedir. Gelen bir sinyalin frekansının diğerinin iki katı olduğunu tespit etme kapasitesi, böylece sinyal dizilerine dengeli ve orantılı yanıt verilmesine izin verir. Bu karşılaştırıcı işlevler, beyinde mikro ölçekli işleme devreleri içinde geniş çapta dağıtılmış olabilir. Bireysel bilişsel gelişim kalıplarına ve sosyo-kültürel deneyimlere dayalı olarak, bu temel genetik temelli işlemler, öğrenme yoluyla "Ürünler" veya alttan üst sıraya kadar bilişsel sıradaki işlevler halinde toplanabilir. Yani her sosyal öğrenme ortamı, temel genetik işlemler üzerine inşa edilen bilişsel işlevlerin farklı ifadelerini üretir. Olgunlaşma ve kültürlenme yoluyla birey, genetik temelli işlemlerden ortaya çıkan uyarlanabilir uygun bilişsel işlevleri yapılandırır (Fuster, 2002; Cook, 1986).

Frontal korteksin, artan sinir miyelinasyonu da dahil olmak üzere, geç ergenliğe kadar sürekli olgunlaşmaya maruz kaldığına dair artan nörolojik kanıtlar vardır. Bu nedenle erkek ve kız öğrencilerin bilgi işleme süreçlerindeki cinsiyet farklılıklarını anlamada da daha fazla dikkat gösterilmesi gerekmektedir. Cinsiyetler arasında frontal lob sinir olgunlaşmasının hızı ve türündeki

farklılıklar gösterdiği ile ilgili nörobilimsel kanıtlar vardır. Olgunlaşma hızı ve düşünme biçimlerindeki cinsiyet farklılıklarından maksimum faydayı sağlamak için fen bilimlerinde sosyal yapılandırmacı öğrenme teorisine göre tartışma oturumlarında cinsiyet açısından karma grup ve sınıflar faydalı olabilir. Bu karma gruplar öğrencilerin üst düzey düşünme ve bilgi ağlarını geliştirmeye katkı sağlamaktadır. Ayrıca, öğrencilerin geniş kültürel ve sosyal bağlamlarla tutarlı üst düzey düşünme becerilerini geliştirmelerine yardımcı olmak için uygun kültürel bağlamlar kullanmaya özen gösterilmelidir. Bilim eğitimi etkinliklerine erken dönemlerde uygun bir zorluk seviyesinde başlayarak, bilim insanları gibi düşünme becerileri daha erken geliştirilebilir. Bu da öğrencilere ön lob işlevlerini geliştirmede erken avantaj sağlayabilir. Öğrencilerin yetişkin olarak işlev görmeleri gerekecek çeşitli sosyal ve profesyonel kültürel ortamlara uygun frontal lob gelişim modellerini en üst düzeye çıkarmak için öğrenme ortamlarının sosyal ve fiziksel özelliklerine dikkat edilmelidir (Anderson & Contino, 2009).

4.1. Nörobilişsel Perspektifte Uzun Süreli Bellek ve Çalışma Belleği

Korteksin birbirine bağlı nöronlardan oluşan karmaşık bir ağ olduğuna dair iyi bilinen deneysel kanıtlar vardır. Bazı sinir uzantıları, yerel bir devre oluşturan yakındaki nöronlarla etkileşime girerken, diğerleri korteksin diğer loblarına kadar uzun mesafelerle etkileşime girmektedir. Örneğin sağ ve sol beyin loblarını birbirine bağlayan korpus kallozumdaki yoğun nöronal ağlar ile beynin birçok farklı bölümlerinin koordinasyonunu sağlamaktadır. Daha da önemlisi, bazı sinir uzantıları yalnızca yerel alanlardan uzağa uyarı yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda yerel çıkış nöronlarına da bağlanır. Böylece gelen ve giden bilgilerin bu şekilde birleştirilmesi, beynin kendi kendini izlemesini ve gelen yeni bilgileri mevcut bilgilerle esnek bir şekilde ilişkilendirmesine fırsat sağlar. Bilgi akışının hem yakınsamasını hem de farklılaşmasını destekleyen nöronal ağlar, ilişkisel öğrenme teorileri veya basit refleks modellerinin aksine, modern yapıcı öğrenme görüşleriyle çok daha tutarlıdır. Daha 1949 gibi erken bir tarihte Hebb, öğrenmenin kortikal ağ düzenekleri içindeki nöronlar arasındaki bağlantı güçlerini değiştirme süreci olduğunu öne sürmüştür (Hebb, 1949). Bu ağlar (yerel veya daha geniş) deneyimleri kodlamak için bir birleştirme görevi görmektedir (Anderson, 2009; Baddeley, 1992).

4.2. Bilgi Ağları Ve Bilim Öğrenimi

Bilişsel bilimsel ve kavramsal öğrenme teorileri, zihinsel ağların zenginliğini gelişmiş sınıf performansı ile ilişkilendirilmesi gerektiği hipotezini

desteklemektedir (Anderson, 1992, 1997; Lavoie, 1995; West & Pines, 1985). Bu hipotezi desteklemek için ortaya çıkan bazı bilim eğitimi kanıtları vardır. Mülakatların ve yazılı anlatımların ses kayıtları, "akış haritası" adı verilen bir süreç kullanılarak, özyinelemeli mantıksal düşünceler olarak ifade edilen fikirlerin ağ oluşturması için sistematik olarak analiz edilebilir. Öğrencinin anlatımındaki bilgi akışı ve fikirler kavram haritalarındaki önerme, hiyerarşi ve çapraz ilişkiler sayılarak puanlanabilmektedir (Anderson 2009; Anderson & Demetrius, 1993; Tsai & Huang, 2002). Bilgi ağları, bilgi özümseme ve uyumsamayı açıklamada yapılandırmacı teorilerin merkezi bir bileşenidir. Düşünsel ağların bilgi inşasını geliştirdiği ve kortikal nöronal devrelerin temel örgütsel özellikleriyle tutarlı oldukları önermesini destekleyen nörobilişsel ve eğitsel araştırma kanıtları artmaktadır (Anderson, 1999; Dhindsa & Emran, 2006; Dhindsa & Makrimi- Kasım, 2007; Tsai, 1998).

4.3. Geri Çağırma Sırasında Aktif Bilgi İşleme Kanıtları

Bellekten bilginin geri çağrılmasının basit bir okuma mekanizmasının aksine aktif bir yeniden yapılandırma süreci olduğuna dair ne ölçüde kanıt var? Deneyimllenmiş olayların aktif bellek geri çağrılması sırasında beyin aktivitesinin modern pozitron emisyon tomografisi (PET) analizleri, kişinin olayların anılarını harekete geçirdiğinde, başlangıçta deneyimi kodlamaya dahil olan beynin duyusal bölümünün aktive olduğunu göstermiştir. Böylece, bir kişi görsel bilgiyi bellekten aktif olarak hatırladığında, oksipital korteksin bölgeleri aktive olmaktadır. Benzer şekilde, işitsel deneyimlerin hatırlanması gerekli ise temporal lobdaki aktivite eşlik eder. Bu nedenle, bellek, başlangıçta duyusal bilginin nöronal olarak kodlandığı beynin olay bağlantılı bölümlerinde korteks boyunca dağıtılır. O halde nasıl tutarlı bir hatırlama sağlanır? Bu bağlanma sorunu veya bellek sırasında çeşitli aktive edilmiş duyusal bölgelerin koordinasyonu tam olarak anlaşılmamıştır. Damasio (1990), kortekste temsillerin bir araya gelmesini koordine eden "yakınlaşan bölgeler" olduğunu öne sürmüştür. Günümüzde ise en azından kısmen frontal kortekste tanımlanan çalışma belleği de hatırlamaya dahil olmaktadır. Muhtemelen yürütücü işlev merkezlerinin faaliyetleriyle de desteklenmektedir. Hatırlama ilgili olayla ilgili önceki olayların tutarlı bir şekilde yeniden etkinleştirilerek bir araya getirilmesidir. Hayali veya yaratıcı düşünmede insan beyninin önceki belleğin izlerini benzersiz şekillerde yeniden oluşturmaktadır. Önceki deneyimlere dayanan yaratıcı ve hayali düşünce, muhtemelen belleğin yeniden yapılandırıcı bir süreç olabileceğine dair en iyi kanıt kaynaklarından biridir. Hatırlama, bellekte kodlanmış anlık deneyimlerin

basit bir redaksiyonuyla sınırlı değildir. Yapılandırmacı öğrenme kuramının merkezinde yer alır ve destekleyici kanıt kaynakları olarak nörobilişsel bilim ile psikolojiyi bir araya getirmektedir. Öğrenme sırasında yeni bilgiler, mevcut bilgilerle aktif olarak birleştirilmekte ve düşünce ile eylem esnek bir şekilde izlenmektedir. Hatırlamada böyle bir plastisite gereklidir (Anderson, 2009).

4.4. Nörobilişsel Bir Bakış Açısıyla Yaratıcılık ve Bilim Öğrenimi

Fen eğitimi araştırmalarında, bilgiyi analiz ederken deneyimin çeşitli duyusal ve motor temsilleri arasında esnek bir şekilde geçiş yapma kapasitesi de dahil olmak üzere, hafızadaki deneyimin çeşitli motor ve bilişsel temsillerini harekete geçirmede yaratıcılığın plastisite ile yakından bağlantılı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Nörogörüntüleme yöntemlerini kullanan bazı güncel veriler, yaratıcı düşüncelerin ve orijinal fikirlerin üretilmesinin, parietal kortikal bölgeler üzerinde yaygın bir senkronizasyon modelinin eşlik ettiği frontal beyin bölgelerindeki aktivite senkronizasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Fink vd., 2009). Bu tür senkronize yaygın etkinlik, farklı temsil yöntemleri arasında verimli geçişleri güçlendirebilir ve yaratıcı bir görev sırasında zengin ve çeşitli bilişsel temsil biçimlerinin harekete geçirilmesinde plastisiteye aracılık edebilir. Gardner (1985)'ın çoklu zeka kuramı, yaratıcı düşünme ve bilimde inovasyonu geliştirmek için entegre edilebileceği açıklanmıştır. Bu nedenle, öğrencilerin yaratıcı bilimsel düşünmeleri teşvik edilmelidir. Bunun için öğrencilerin sorgulayıcı öğrenme deneyimleri sırasında farklı zeka türlerini harekete geçirmeleri teşvik edilmelidir.

KAYNAKÇA

Anderson, O. R. (1991). Neurocognitive models of information processing and knowledge acquisition. *Progress in Sensory Physiology, 12*, 116-191.

Anderson, O. R. (1992). Some interrelationships between contsructivist models of learning and current neurobiological theory with implications for science education. *Journal of Research in Science Teaching, 29*, 1037-1058.

Anderson, O. R. (1997). A neurocognitive perspective on current learning theory and science instructional strategies. *Science Education, 81*, 67-89.

Anderson, O. R. (1999). *Neurocognitive Bases for Constructivism in Education.* Paper presented at the meeting of the International Conference on Thinking and Education, Ponce, Puerto Rico.

Anderson, O. R. (2009). *The role of knowledge network structures in learning scientific habits of mind: Higher order thinking and inquiry skills.* In I.

M. Saleh & M. S. Khine (Eds.). Fostering Scientific Habits of Mind: Pedagogical Knowledge and Best Practices in Science Education (pp. 59-82). Rotterdam: Sense Publishers.

Anderson, O. R. & Contino, J. (2009). *A study of teacher-mediated enhancement of students' organization of science knowledge using web diagrams as a teaching device and flow map analyses of students' recall narrative.* Paper presented at the annual meeting of the Association for Science Teacher Education, Hartford, CT.

Anderson, O. R. & Demetrius, O. J. (1993). A flow map method of representing cognitive structure based on respondents' narrative using science content. *Journal of Research in Science Teaching, 30*, 953-969.

Aystö, S. (1988). *Neuropsychological aspects of simultaneous and successive cognitive processes.* In J. M Williams, & C. J Long,. (Eds.), Cognitive Approaches to Neuropsychology. pp. 229-272. New York: Plenum.

Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science, 235,* 556-559.

Bentley, M. L. (2007). *Teaching constructivist science, K-8: nurturing natural investigations in the standards-based classroom.* Thousand Oaks, CA: Corwin Press.

Bodner, G. M. (1986). Constructivism: A theory of knowledge. *Journal of Chemical Education, 63*, 873-877.

Bransford, J. D., Brown, A. L. & Cocking, R. R. (Eds.), (2000). *How People Learn: Brain, Mind, Experience, and School, Expanded Edition.* Washington, D. C.: National Academies Press.

Cook, N. D. (1986). *The brain code: mechanisms of information transfer and the role of the corpus callosum.* London: Methuen.

Damasio, A. R. (1990*). Time-locked multiregional retroactivation: A systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition.* In P. D. Eimas, & A. M. Galaburda, (Eds.), Neurobiology of cognition. 25-62. Cambridge, MA: M.I.T. Press.

Damasio, A. R. (1998). *The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex.* In A. C., Roberts, T. W. Robbins, & L. Weiskrantz, (Eds.). The prefrontal cortex: executive and cognitive functions (pp. 36-50). Oxford, UK: Oxford University Press.

Dean, D., & Kuhn, D. (2007). Direct instruction vs. discovery: the long view. *Science Education, 91*, 384-397.

Dede, C. (2009). Immersive interfaces for engagement and learning. *Science, 323*, 66-69.

Dhindsa, H. S. & Emran, S. H. (2006). *Use of the interactive white board in constructivist teaching for higher student achievement.* In S. M. Stewart, J. E. Olearski, & D. Thompson, (Eds.), Proceedings of the 2nd annual conference for middle east teachers of science, mathematics and computing (pp.175-188). Abu Dhabi, UAE: METSMac.

Dhindsa, H. S. & Makrimi-Kasim. (2007). *Constructivist-visual mind mapping teaching approach and science students achievement.* In S. M. Stewart, J. E. Olearski, & D. Thompson (Eds), Proceedings of the 3rd annual conference for middle east teachers of science, mathematics and computing (pp. 357-372). Abu Dhabi, UAE: METSMaC.

Eccles, J. C. (1989). *Evolution of the brain creation of the self*. London, UK, Routledge.

Fink, A., Grabner, R. H., Benedek, M., Reishofer, G., Hauswirth, V., Fally, M., Neuper, C., Ebner, F. & Neubauer, A. C. (2009). The creative brain: Investigation of brain activity during creative problem solving by means of EEG and fMRI. *Human Brain Mapping, 30*, 734-748.

Fosnot, C. T. (Ed.), (2005). *Constructivism: Theory Perspectives and Practice*. 2nd Edition. New York: Teachers College Press.

Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology, 31,* 373-385.

Gardner, H. (1985). *Frames of mind: the theory of multiple intelligences*. New York: Harper Collins.

Granit, R. (1977). *The Purposive brain.* Cambridge, MA: MIT Press.

Greer, R. D. & Singer-Dudek, J. (2008). The emergence of conditioned reinforcement from observation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 89*, 15-29.

Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. New York JOHN WILEY if SONS, Inc.

Heilman, K. (1994). Emotion and the brain. In D. W. Zaidel,. (Ed.). *Neuropsychology,* 139-158. San Diego, CA: Academic Press.

Hewson, M. G. & Hewson, P. W. (1983). Effect of instruction using students' prior knowledge and conceptual change strategies on science learning. *Journal of Research in Science Teaching, 20,* 731-743.

Klingberg, T. (2006). Development of a superior frontal-intraparietal network for visuo- spatial working memory. *Neuropsychologia, 44*, 2171-2177.

Kuhn, T. (1970). *The structure of scientific revolutions* (2nd ed.). Chicago, IL: University of Chicago Press.

Kuhn, D. (2007). Reasoning about multiple variables: Control of variables is not the only challenge. *Science Education, 91*, 710-726.

Kuhn, D. & Pease, M. (2008). What needs to develop in the development of inquiry skills? *Cognition and Instruction, 26*, 512-559.

Kwon, Y. -J. & Lawson, A. E. (1999). Why do most science educators encourage to science teach through lab-based instruction? A neurological explanation. *Journal of Korean Association for Research in Science Education, 19*, 30-41.

Lawson, A. E. (2003). *The neurological basis of learning, development and discovery: implications for teaching science and mathematics.* Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers.

Lawson, A. E. (2006). On the implications of neuroscience research for teaching and learning: Are there any? *Cell Biology Education, 5*, 111-117.

Lawson, A. E., Abraham, M. R. & Renner, J. W. (1989). *A theory of instruction: using the learning cycle to teach science concepts and thinking skills*. NARST Monograph, Number One, Manhattan, KS: National Association for Research in Science Teaching.

Lavoie, D. R. (Ed.), (1995). *Toward a cognitive-science perspective for scientific problem solving.* Manhattan, KS: National Association for Research in Science Teaching.

Lavoie, D. R. (1999). Effects of emphasizing hypothetico-predictive reasoning within the science learning cycle on high school student's process skills and conceptual understandings in biology. *Journal of Research in Science Teaching, 36,* 1127-1147.

Loetscher, T., Bockisch, C. J. & Brugger, P. (2008). Looking for the answer: The mind's eye in number space. *Neuroscience, 151,* 725-729.

Longo, P. J., Anderson O. R. & Wicht, P. (2002). Visual thinking networking promotes problem solving achievement for 9th grade earth science students. *Electronic Journal of Science Education, 7*, 1-50.

Marek, E. A., Laubach, T. A. & Pedersen, J. (2003). Preservice elementary school teachers' understandings of theory based science education. *Journal of Science Teacher Education, 14,* 147-159.

Marek, E. A. & Methven, S. B. (1991). Effects of the learning cycle upon student and classroom teacher performance. *Journal of Research in Science Teaching, 28,* 41-53.

Margenau, H. (1959). *The nature of physical reality.* New York: McGraw-Hill.

Meeks, T. W. & Jeste, D. V. (2009). Neurobiology of wisdom a literature overview. *Archives of General Psychiatry, 66,* 355-365.

Ojemann, G. A. (1991). Cortical organization of language and verbal memory based on intraoperative investigations. *Progress in Sensory Physiology, 12*, 193-230.

Penfield, W. & Roberts, L. (1959). *Speech and brain-mechanisms.* Princeton, NJ: Princeton University Press.

Petri, H. L. & Mishkin, M. (1994). Behaviorism, cognitivism and the neuropsychology of memory. *American Scientist, 82*, 30-37.

Posner, G., Strike, K., Hewson, P. & Gertzog, W. (1982). Accommodation of a scientific conception: Toward a theory of conceptual change. *Science Education, 66*, 211-227.

Sadler, T. D. (2009). Situated learning in science education: Socio-scientific issues as contexts for practice. *Studies in Science Education, 45,* 1-42.

Sechenov, I. M. (1863). *Reflexes of the Brain.* In S. Belsky (Trans.), G. Gibbons (Ed.), Cambridge, MA: M.I.T. Press.

Singer-Dudek, J. & Greer, R. D. (2005). An analysis of the relationship between fluency and the training and maintenance of complex math skills. *The Psychological Record, 55,* 361-376.

Stein, B.E. and Meredith, M.A. (1993) The merging of the senses. MIT Press, Cambridge.

Suchman, J. R. (1966). *A model for the analysis of inquiry*. In H. Klausmeier & C. Harris, (Eds.), Analyses of concept learning (p. 179). New York: Academic Press.

Tobin, K. (Ed.). (1993). *The practice of constructivism in science education*. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum.

Treagust, D. F. (2007). *General instructional methods and strategies.* In S. K Abell & N. G. Lederman, (Eds.), Handbook on research in science education (pp. 373-392). New York: Routledge.

Treagust, D. F., Duit, R. & Fraser, B. J. (1996). *Overview: Research on students' preinstructional conceptions--The driving force for improving teaching and learning in science and mathematics*. In D. F.Treagust, R. Duit, & B. J. Fraser, (Eds.), Improving teaching and learning in science and mathematics (pp. 1-16). New York: Teachers College Press.

Tsai, C. C. (1998). An analysis of Taiwanese eighth graders' science achievement, scientific epistemological beliefs and cognitive structure outcomes

after learning basic atomic theory. *International Journal of Science Education, 20,* 413-425.

Tsai, C. C. & Huang, C. M. (2002). Exploring students' cognitive structures in learning science: a review of relevant methods. *Journal of Biological Education, 36*, 163-169.

Vygotsky, L. S. (1962). *Thought and Language.* In E. Haufman & G. Vakar (Trans.). Cambridge, MA: MIT Press.

West, L. H. T. & Pines, A. L. (Eds.), (1985). *Cognitive structure and conceptual change.* Orlando, FL: Academic Press.

BÖLÜM 8

EĞİTİMDE YENİ BİR YAKLAŞIM: NÖROEĞİTİM

"Değişim, tüm gerçek öğrenmenin nihai sonucudur."
Leo Buscaglia

GİRİŞ

Birçok kişi öğrenmenin ve zihinsel performansın beynin bir işlevi olduğunun farkındadır. Bu nedenle nörobilimciler, anıların oluşumu, yaratıcı süreçler, sosyal ve duygusal biliş ve daha fazlası gibi süreçlerin arkasındaki biyolojiyi keşfetmek için çok zaman harcıyorlar. Ancak bu bilimsel bulgular gerçek yaşama nasıl çevrilebilir? Bu soruya cevap olarak Nöroeğitim fikri ortaya atılmıştır. Nöroeğitim, eğitim ve beyin süreçleri arasındaki bağlantıları ortaya çıkarmak için bir araya getiren oldukça yeni bir disiplindir. Laboratuvardaki araştırmacılar ile gerçek yaşamdaki eğitimciler arasındaki uçurumu kapatma hedefiyle son derece heyecan verici bir alandır. Nöroeğitimin amacı, nihai olarak optimal bir öğrenme ortamı tasarlamak için çeşitli öğrenme süreçlerinin ve yaşam boyu gelişimin altında yatan nöral mekanizmalar hakkındaki bilgileri ilerletmektir. Şimdiye kadar, bazen "eğitsel nörobilim" olarak adlandırılan nöroeğitim, çoğunlukla akademik araştırmalar için uygulanmıştır. Yeni çalışmalar öğretmen ve öğrencilerin daha iyi öğretmek ve öğrenmek için nörobilim ilkelerini nasıl kullanabileceklerini araştırmaktadırlar. Bazı araştırmacılar, zorlukları olsa da, nöroeğitimin şu anda "eğitimdeki günümüzün temel sorunlarını çözmek için uygun bir yol sağladığını" iddia etmişlerdir. Bu bölümde eğitim kalitesini arttırmada nöroeğitimin önemine yer verilmiştir.

1. NÖROEĞİTİM

Son yirmi yılda, özellikle öğrenme, insan bilişi ve davranışı ile ilgili olarak beyin hakkındaki araştırma bulgularına olan ilgide hızlı bir artış olmuştur. İlerleyen araştırma yöntemleri, insan beyninin işleyişi açısından öğrenme,

düşünme, akıl yürütme ve hissetmenin altında yatan mekanizmalara ilişkin bir anlayış geliştirmiştir. Araştırmacılar beynin olgunlaşması ile biliş, duygusal işleyiş ve davranıştaki gelişimsel değişiklikler arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmışlardır (Tokuhama-Espinosa, 2014; Blakemore, 2018; Steinberg, 2019; Dehaene, 2020). Bu alandaki gelişmede nöroeğitim alanındaki çalışmaları yayınlayan "Mind, Brain and Education" ve "Trends in Neuroscience and Education." gibi bilimsel dergilerin de katkısı olmuştur. Bu çalışmalar nörobilim, davranış, bilişsel bilimler ile eğitim alanı arasındaki etkileşimi teşvik etmiştir (Ansari vd., 2017; Thomas vd., 2019). 1990'larda OECD'nin "öğrenme biliminin doğuşu" raporundan bu yana, eğitimciler ve araştırmacılar nörobilimlerden elde edilen yeni bulguları eğitim alanında kullanılmaya büyük ilgi göstermişlerdir (OECD, 2007). Yine de, nörobilimden elde edilen bilgilerin sınıfta uygulanabilirliği fikrine karşı tereddütler vardır (Bowers, 2016; Thomas vd., 2020). Bu nedenle, nörobilim bilgisinin eğitim alanına tam olarak entegre edilememiştir. Uygulamadaki en büyük engel, bu alanla ilgilenen eğitimcilerin doğru kitaplar, makaleler gibi güvenilir kaynak bulmakta zorlanmasıdır. Ayrıca, nöroeğitim alanıyla ilgili lisans ve lisansüstü derslerin olmamasıdır (OECD, 2007; Dekker vd., 2012; Howard-Jones, 2014; Macdonald vd., 2017).

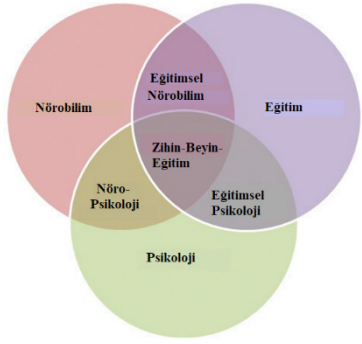
Bruer vd., (1997) nörobilimin eğitimde kullanılmasını bir metaforla açıklamışlardır. Bu metaforda eğitim ve nörobilimi ayıran bir nehir bulunmaktadır. Nehir üzerinde yeterli köprü yoktur. Var olan köprüler de eğitimciler için kolayca erişilebilir değildir. Biliş, Beyin ve Eğitim alanındaki bilim adamları arasında bile, beyin yapısı ve işlevi hakkındaki hangi bilgi ve içgörülerin eğitim alanında kullanım için uygun olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Beyin hakkındaki bilgilerin eğitim alanıyla her zaman doğrudan bir ilgisi olmayabilir. Ancak sindirim, solunum, dolaşım sistemi gibi sistemler hakkında sahip olunan temel bilgiler kadar beyin yapısı ve işlevi hakkında da temel bilgilere sahip olunması gerektiği bildirilmiştir. Buradan hareketle eğitimciler için nörobilimsel okuryazarlık önerilmiştir (Herculano-Houzel, 2002; Horvath vd., 2018). Böylece öğretmenlerin öğrencilerini daha iyi anlamalarını sağlayabileceği belirtilmektedir (Ansari vd., 2017; Goswami, 2019; Sigman vd., 2014). Bu onların pedagojik bilgilerini geliştirecektir.

Son yıllarda eğitim kalitesini arttırabilmek için öğrenen bireyin zihinsen ve beyin yapısı ve gelişimi hakkında bilgi sahibi olmanın önemini vurgulamaktadır. Buradan yola çıkılarak Zihin, Beyin ve Eğitim (ZBE)'in bütüncül olarak incelenmesi gerekmektedir (Tokuhama-Espinosa, 2011). ZBE, yeni öğrenme bilimi ile olarak ortaya atılmıştır. ZBE "Eğitimsel Nörobilim" ya da "Nöroeğitim"

olarak da bilinmektedir (OECD, 2007). Nöroeğitim; nörobilim, eğitim ve psikolojinin disiplinlerarası bütünleşmesi ile ortaya çıkan bir yaklaşımdır (Ansari vd., 2017). Nöroeğitimin amacı, optimal bir öğrenme ortamı tasarlamak için çeşitli öğrenme süreçlerinin ve yaşam boyu gelişimin altında yatan nöral mekanizmalar hakkındaki bilgiyi sunmaktır. Aynı zamanda nörobilim ve eğitim alanlarında araştırmacılar ve uygulayıcılar arasındaki diyaloğu desteklemeyi ve disiplinler arası ortaklıkları teşvik etmeyi amaçlamaktadır (Sigman vd., 2014). Nöroeğitim bilişsel psikoloji ve nörobilimin yakınsamasını temsil eden bilişsel, gelişimsel nörobilim ve nöropsikoloji ile yakından ilişkilidir (Gazzaniga vd., 2008).

Bilişsel nörobilim, dil, öğrenme, karar verme ve duygusal işleme gibi karmaşık insan davranışlarının altında yatan beyin mekanizmalarını inceler. Gelişimsel nörobilim, beyin yapısı ve işlevindeki değişikliklerle ilişkili olarak bilişsel gelişim ve öğrenmeyi inceler (Ansari vd., 2017; Thomas vd., 2019; Özüdoğru, 2014). Dikkat, çalışma belleği ve yürütme işlevi gibi bilişsel işlevlerdeki gelişimsel değişikliklerden nasıl etkilendiğini değerlendirir (Posner & Rothbart, 2013; Diamond, 2013). Ayrıca uyku ve egzersiz gibi psikolojik olmayan dış faktörlerin etkisini araştırırlar (Sharman vd., 2020; Hillman vd., 2008; Mandolesi vd., 2018)). Gelişimsel nörobilim, bilişsel işlevlerin yanı sıra, sosyal çevre ile etkileşimi ve duygusal faktörlerin ve motivasyonun etkisini de inceler (Somerville & Casey, 2010; Mills vd., 2014; Blakemore, 2018). Nöropsikoloji, insan davranışına, bilişine ve duygularına odaklanan bir davranış bilimidir (Lezak vd., 2012; Kolb & Whishaw, 2015).

Nöroeğitim alanında karşılaşılan en büyük zorluk, beyin ve davranışın farklı analiz düzeylerinde incelenmesidir (Willingham, 2009; Van Leijenhorst vd., 2017). En düşük analiz seviyelerinde, nöronal süreçler ve beyin anatomisinden elde edilen veriler kullanılmaktadır. Örneğin tek tek nöronlardaki aktivitenin kaydedilmesi veya beyin doku hücrelerinin mikroskop altında incelenmesi yoluyla incelenmesi gibi. Daha yüksek analiz seviyelerde, bilişsel yeteneklerle ilişkili olarak beyin yapıları ve hatta tüm beyin ağları incelenir. Bu bilişsel yetenekler, genellikle iyi kontrol edilen ancak nispeten yapay görevler kullanılarak, tek başına incelenir. Daha da yüksek analiz



Şekil 1: Nöroeğitimin Bileşenleri
(Tokuhama-Espinosa, 2010)

seviyelerinde sınıf ve tüm okul sistemi gibi çocuğu çevresiyle etkileşim içinde analiz eder. Analizin daha yüksek seviyelerinde, öğrenme genellikle, daha düşük analiz seviyelerindeki araştırmalarda olduğu gibi, dakikalar veya saniyeler yerine haftalar hatta aylar boyunca ortaya çıkan doğal ortamlarda incelenir. Ayrıntı, karmaşıklık ve zaman ölçeğindeki farklılıklar nedeniyle, bir analiz seviyesinden diğerine çıkarımlar yapmak genellikle zordur (Willingham, 2009). Bu nedenle, bilişsel nörobilimden elde edilen bulguları eğitim alanına transfer ederken, "bir çocuğun" "parçalarının toplamından" daha fazlası olduğunun farkına varmak önemlidir.

Farklı malzemeler arasındaki etkileşim nedeniyle benzersiz bir tat elde eden bir yemeğe benzer şekilde, çocuklar bırakın sinirsel yatkınlıkları bir yana, ayrı bilişsel işlevler, duygusal eğilimler ve kişilik özelliklerinden oluşan bir koleksiyona indirgenmemelidir. Dahası, tıpkı yemeğin beğenilmesinin hazırlanma yönteminden etkilenmesi gibi, çocuklar da aile, sınıf, öğretmen ve okul gibi yakın çevrelerinin yanı sıra içinde büyüdükleri daha geniş toplum ve kültürden etkilenirler. Bronfenbrenner'ın biyoekolojik sistemler teorisi gibi bağlamsal teoriler, çocukların çoklu etkileşim halindeki sosyal bağlamlara katıldığını ve bunlardan etkilendiğini iddia eder (Bronfenbrenner, 2005). Bağlamsal etkiler beyin düzeyine ve hatta genler düzeyine kadar gidebilir (Gottlieb, 2007). Psikobiyolojik araştırma, genler, beyin, davranış ve sosyal ve kültürel çevre dahil olmak üzere tüm analiz seviyeleri arasında çift yönlü etkileşimler olduğunu ortaya çıkarmıştır (Gottlieb, 2007; Greenberg, 2007). Bu nedenle, çocukluktan ergenliğe geçiş sırasındaki gelişimsel değişiklikleri incelerken, sosyal bağlam ve sorumluluklardaki değişikliklerin yanı sıra fiziksel, bilişsel ve duygusal değişiklikler de dahil olmak üzere tüm bu çoklu etkileşimli değişim seviyelerine dikkat edilmelidir (Dahl vd., 2018).Eğitimcilerin, çocukların işlev ve davranışlarının tüm bu farklı yönlerini bütünleştirmek gibi zor bir işi vardır.

Nöroeğitim, çocukların nasıl öğrendiğini ve geliştiğini anlamak için daha geniş bir bağlam sağlayarak kavramsal transferi hedeflemektedir (Horvath & Donoghue, 2016). Nörobilimin eğitimle ilgisine ilişkin argümanların yanı sıra, metodolojinin güvenilirliği ve bireysel bir konunun işleyişini tanımlamaya yönelik pratikliği hakkında da endişeler vardır (Thomas vd., 2019). Thomas ve meslektaşlarının tanımladığı gibi, bu eleştirilerden bazıları yalnızca işlevsel beyin görüntülemeye odaklanarak abartılıyor ve böylece nörobilimlerin davranışsal ve bilişsel bilimlerle örtüşen çok sayıda farklı alanı içerdiği gerçeği reddediliyor. Seçkin araştırmacıların yakın tarihli makaleleri, beyin

görüntüleme araştırmalarından türetilmeyen ancak eğitim için önemli etkileri olan nörobilimsel kanıt örnekleri sunmaktadır (Fuhrmann vd., 2015; Galvan, 2017; Goswami, 2019). Yine de, metodolojik sınırlamaların farkındalığı, disiplinler arası işbirliğini engellemek yerine teşvik etmelidir. Yalnızca farklı alanlardan içgörüleri entegre ederek alanı ileriye taşıyabiliriz.

2. ÖĞRENME MOTORU OLARAK BEYİN

İnsan beyni, bireyin yeni bilgileri verimli bir şekilde almasına ve sürekli değişen ortama uyum sağlamasına olanak tanıyan öğrenme mekanizmasıyla donatmıştır (Kolb & Whishaw, 2015; Kalat, 2018; Dehaene, 2020). Birincisi, beyin, çevresel taleplerle ilgili olarak biliş ve davranışın gelişimini ve organizasyonunu yönlendiren, bireylerin doğal merakından ve keşif davranışından sorumludur (Jolles, 2016, 2020). Ayrıca, dikkat mekanizmaları fiziksel, bilişsel ve sosyo-duygusal alandaki uyaranlara yönelimi yönlendirir. Mevcut veya gelecekteki kullanımla ilgili olmayan uyaranları atarken önemli sinyalleri saklamaktan sorumludurlar. Beynin yaptığı seçim, geçmiş deneyimlere ve gelecekteki olası kullanımın değerlendirilmesine dayanır. Son olarak beyin, daha sonra kullanılmak üzere bellekte birleştirilecek uyaranları seçer (Dehaene, 2020). Bilgi işleme ve dikkat ve konsolidasyon süreçleri ve bunun altında yatan nörokimyasal, nörobiyolojik ve nörofizyolojik ilkeler oldukça iyi anlaşılmıştır (Kolb & Whishaw, 2015; Kalat, 2018) . Aynısı, bellekten saklanan bilgilerin alınması işlemi için de geçerlidir. Beynin dikkat, konsolidasyon ve geri çağırma süreçlerinin geniş bir şekilde anlaşılması, yalnızca nöropsikolojik işlev bozukluğu veya beyin hastalığı olan hastaların iyileştirilmesi için değil aynı zamanda gelişim ve okul çağındaki çocuklar ve ergenler üzerindeki uygulamalar için de geçerlidir (Lezak vd., 2012). Yine de, bu süreçleri sınırlayan biyolojik ve bağlamsal faktörleri dikkate almak önemlidir.

Beyin vücudumuzun bir parçası ve enerjiye, beslenmeye ve duyusal uyarıma ihtiyaç duyan bir organ olduğu için metabolik kısıtlamalara tabidir. Bu nedenle, beynin öğrenmek için en uygun durumda olmasını sağlamak için enerji, beslenme ve duyusal bilgilere ihtiyaç vardır (Thomas vd., 2019). Dolayısıyla, beyin yetersiz çalıştığında, unutma, konsantrasyon eksikliği, akademik kayıtsızlık veya bilişsel aşırı yüklenme olarak gösterebilen öğrenme ve dikkat sorunları yaşayabilir. Pek çok bağlamsal ve içsel faktörün beynin optimal veya yetersiz işleyişini etkilediği bulunmuştur. Bunlar uykusuzluk, yorgunluk, beslenme ve metabolik problemler, ergenlik, cinsiyet farklılıkları, diyet alımı, stres ve majör duygusal problemler (saldırganlık, kaygı), alkol ve

uyuşturucu kullanımı, duyusal yetersiz veya aşırı uyarılma ve gelişimsel işlev bozukluklarıdır. Bu nedenle ve beyin işleyişi üzerindeki etkilerinden dolayı, bu dışsal ve büyük ölçüde psikolojik olmayan faktörlerin eğitim çıktıları üzerinde önemli bir etkisi olabilir (Lederbogen vd., 2011; Batenburg-Eddes & Jolles, 2013; Sharman vd., 2020). Bu nedenle ve beyin işleyişi üzerindeki etkilerinden dolayı, bu dışsal ve büyük ölçüde psikolojik olmayan faktörlerin eğitim çıktıları üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Geçmiş yıllarda MBE alanındaki araştırmacıların eğitimsel müdahaleleri ve öğrenme performansını uyku, beslenme müdahalelerinin etkisi, hareketin etkisi ve fiziksel egzersizin etkisi, farkındalık eğitimi, aksiyon video oyunu oynama, bir müzik aleti veya ikinci bir dil öğrenmek ve diğerleri (Sharman vd., 2020; Heppe vd., 2016).

Yukarıda bahsedildiği gibi eğitimsel müdahalelerin arkasındaki fikir, öğrencinin sınıfta öğretimi dinlerken, ev ödevleri üzerinde çalışırken veya bir müzeyi keşfederken gibi öğrenmeye uygun öğrenme durumuna gelmesinin sağlanmasıdır. Başka bir deyişle, beyin bilgi işleme için en uygun durumda olmalıdır (Thomas vd., 2019). Burada belirtilenler gibi müdahalelerin, aktif katılımı teşvik ederek, bilgi işlemeyi optimize ederek, dikkati odaklayarak ve konsantrasyonu sürdürerek bu amaca ulaşmada yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu, öğrencinin daha fazla çalışma motivasyonu elde etmesini ve akademik performansını geliştirmesini sağlar (Steinberg, 2014, 2019; Tokuhama-Espinosa, 2014; Blakemore, 2014; Hohnen vd., 2019).

2.1. Beynin Gelişimi

Merkezi sinir sisteminin gelişimi doğum öncesi dönemde çok erken başlar, ancak doğumdan sonra mikro ve makro mimaride hala büyük değişiklikler meydana gelir. Hem doğum öncesi hem de doğum sonrası gelişim çevresel etkilere tabidir. Doğum sonrası dönemde de beyin korteksindeki birçok bölge ile beynin daha derinlerindeki yapıları birbirine bağlayan nöronal ağların gelişimi olmaktadır. Bu dönem, özellikle bitişik hücreler arasındaki bağlantılardaki büyük değişiklikler ve nöronal devreler içindeki ve arasındaki bağlantıların ince ayarı ile karakterize edilir. Ağlar, beynin bir senfoni orkestrası gibi hareket etmesini sağlar. Bu sayede beyindeki bireysel bölgeler, başka bir görevi veya rolü olan diğer bölgelerle birlikte çalışarak toplam çıktıya katkıda bulunurlar. Belirli gelişim dönemlerinde özellikle erken çocukluk ve erken ergenlik döneminde nöronların yaptığı sinapsların ve bağlantıların sayısında bir patlama olur. Ardından bu bağlantıların ve sinapsların bazılarının ortadan kaldırıldığı "budama" adı verilen bir dönem gelir.

Sinaptik plastisite beynin deneyimin bir işlevi olarak değiştiği ve öğrenmeyle sonuçlanan birincil mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Başka bir mekanizma, belirli akson demetlerinin özel bir nöronal olmayan hücre tarafından yalıtıldığı miyelin oluşumudur ve bu, bu lifler üzerinden daha hızlı elektrik iletimi ile sonuçlanır. Beynin olgunlaşmasının, yaşamın 20. yılının çok sonrasına kadar devam ettiği düşünülmektedir (Gogtay vd., 2004; Giedd, 2015; Dahl vd., 2018; Steinberg, 2019). Sinapsların üretimi ve ortadan kaldırılması (sinaptogenez ve sinaptik budama) beyin genelinde tekdüze değildir ancak bölgelere göre farklılık gösterir. Temel motor ve duyusal işlevlerle ilişkili bölgeler, çocukluk ve ergenlik döneminde, üst düzey işlevlerle ilgili bölgelere göre daha erken olgunlaşır. Öğrenme ve eğitimden büyük ölçüde etkilenen bölgeler, nispeten geç olgunlaşır. Bu, prefrontal ve parietal kortekslerdeki bölgeler ve bunların parçası oldukları nöronal ağlar için geçerlidir (Crone & Dahl, 2012; Blakemore, 2018). Böylece beyindeki çeşitli bölgeler (ve bağlantıları) farklı bir zaman ölçeğine göre olgunlaşır.

2.2. Beyin Plastisitesi Öğrenme ve Gelişimin Anahtarıdır

Beynin temel yapısı ve işleyişi genetik yatkınlıklardan etkilense de, beyin gelişiminde yerleşik bir plastiste vardır. Bu, beynin kendine özgü çevresine uyum sağlamasına izin vererek hayatta kalma şansını ve optimal davranışsal uyumu artırmaktadır. Bu yerleşik esneklik, deneyime ve iç ve dış ortamın belirli özelliklerine tepki olarak nöral değişikliklere atıfta bulunan önemli bir nörobiyolojik süreç olan "plastisite" denir. Plastisite evde ve okulda tipik gelişim ve öğrenmenin anahtarıdır. Beynin çevresel taleplere yanıt olarak değişebilmesi, öğrenmeyi ve eğitimi mümkün kılar. Deneyime bağlı plastisite, bireylere göre farklılık gösteren deneyimlere, yani öznenin içinde büyüdüğü kültüre veya okulda veya spor alanında edindikleri becerilere yanıt olarak ortaya çıkar. Okumayı ve matematiği öğrenmek, edebiyatı, bilim ve teknoloji alanındaki ilgi alanlarını ve etkinlikleri takdir etmeyi öğrenmek, futbol oynamak veya ülke tarihini incelemek gibi akademik beceriler örnek olarak gösterilebilir. Dolayısıyla deneyime bağlı plastisite, bireyin beyninin biyolojik organizasyonunu etkileyerek bireylerin benzersiz ortamlarına uyum sağlamasına olanak tanımlanır. Daha da önemlisi, deneyime bağlı plastisite kesinlikle yaşa bağlı değildir ve yaşam boyu değişikliklere izin verir. Bununla birlikte, plastisitenin genellikle yaşamın erken dönemlerinde daha fazla olduğunu ve erken çevresel etkilerin gelecekteki gelişimsel yörüngeleri etkileyebileceğini akılda tutmak önemlidir. Bu, bireyler arasındaki tercihler, bilgi işleme yetenekleri veya erken yaştaki bağlamsal

girdilerdeki küçük farklılıkların daha sonra nasıl daha büyük farklılıklara dönüşebileceğini açıklar (Bjorklund, 2020; Dehaene, 2020).

Örnekler beyni şekillendiren bağlam olduğunu göstermektedir (Jolles, 2016). Doğuştan gelen algısal, bilişsel veya davranışsal özelliklerden genetik yatkınlıklar sorumluyken, öğrencilerin sosyo-kültürel çevresi bu özelliklerin nasıl ifade edildiğini belirler ve daha karmaşık psikolojik mekanizmalara dönüşmesini sağlar (Bjorklund, 2020). Bu nedenle, Gene, Ortam ve Geliştirme etkileşimleri öğrenme sürecinin özüdür. Öğrenme için en uygun koşulları sağlama ve öğretimin zamanlamasına karar verme görevine sahip oldukları için öğretmenler için kilit öneme sahiptir. Öğretmen tarafından seçilen öğretim ve pedagojik yaklaşım, öğrencilerin bilgiyi kodlamasını, farklı bilgi parçaları arasında yaratıcı bağlantılar kurmasını, temel akademik beceriler kazanmasını ve dünya hakkındaki bilgilerini genişletmesini sağlayacaktır (Thomas & Knowland, 2009).

2.3. Deneyim Beyni Nasıl Şekillendirir?

Beyin, makro ve mikro mimarisinin bir uyarlamasıyla çevresel uyarıma tepki verir. Hayvan ve insan deneylerinden elde edilen araştırma kanıtları, beyindeki karmaşık nöronal ağların organizasyonunun duyusal uyarım, basit ve karmaşık motor eylemler ve diğer deneyim türleri ile ilişkili olarak değişebileceğini göstermiştir. Parmaklardan biri sürekli olarak diğerlerinden daha fazla uyarıldığında, beyin korteksindeki özelleşmiş temsili, diğer parmakların kortikal temsiline göre daha fazla genişleyeceği belirtilmiştir (Jolles & Crone, 2012; Ansari vd., 2017; Dehaene, 2020). Yaylı çalgı çalan ve müzik öğrenimi alanlarda da benzer bulgular gösterilmiştir (Pantev vd., 2003). Ayrıca, okumayı öğrenme, aritmetik yapmayı öğrenme ve diğer işitsel, görsel ve dil becerilerini öğrenme ile ilgili olarak beynin nasıl değiştiği gösterilmiştir (Dehaene, 2020 & Ansari vd., 2017). Daha da önemlisi, öğrenmeyle ilgili değişiklikler yalnızca bireysel beyin bölgelerinde değil, aynı zamanda beyin bölgeleri arasındaki etkileşimlerde de gözlemlenmiştir (Jolles vd., 2016; Jolles vd., 2020). Bu, beyin devrelerinin fonksiyonel uzmanlaşmasının, farklı beyin bölgeleri arasındaki aktiviteye bağlı etkileşim ve rekabet yoluyla gerçekleştiği fikriyle uyumludur (Johnson, 2011). Bu bağlamda, beyin işlevi ve yapısındaki deneyime bağlı değişikliklerin gelişimsel bir perspektiften görülmesi gerekmektedir. Bu da deneyime bağlı plastisitenin çocuklar, ergenler ve yetişkinler için aynı olmadığını göstermektedir (Galvan, 2010; Johnson, 2011; Jolles & Crone, 2012). Son olarak, belirli beyin alanları içindeki ve arasındaki nöral işleme

üzerindeki doğrudan etkilerin yanı sıra, deneyimin beyin işlevi üzerinde daha genel veya dolaylı etkileri de olabilir. Bu açıdan özellikle ilgi çekici olan, daha geniş nörobiyolojik değişiklikleri indükleyerek bilişsel işlevsellik ve esenliğe fayda sağladığı görülen fiziksel egzersizin etkisidir (Mandolesi vd., 2018).

2.4. Psiko-Sosyal Faktörler ve Beyin

Son yıllarda, çocukların sosyo-ekonomik durumundaki ve çocuğun büyüdüğü çevredeki bireysel farklılıkların insan beyninin organizasyonunu etkilediğini gösteren yeni bilimsel bilgiler elde edilmiştir (Hackman vd., 2010; Farah, 2018; Rindermann & Baumeister, 2015). Örnek olarak, Lederbogen vd. (2011), kentsel ortamlarda büyüyen bireylerde, kırsal ortamlarda büyüyenlere kıyasla beynin strese verdiği tepkinin farklı olduğunu göstermiştir. Uygun duyusal, bilişsel veya sosyal-duygusal uyarım sağlamayan ortamlarda büyüyen çocukların beyinlerinin, daha fazla zenginleştirilmiş ortamlarda büyüyen akranlarından farklı geliştiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Ergenlikte, sosyal izolasyonun kortikal gelişimi ve hedefe bağlı karar vermeyi bozduğu görülmüştür (Hinton vd., 2019). Benzer şekilde, alkol kötüye kullanımı bağlamında ergenlerde hem beyin yapısal hem de işlevsel değişiklikler belirgindir (Jadhav & Boutrel, 2019). Beyin olgunlaşmasının yoksulluktan olumsuz etkilendiği sonucuna varılmıştır (Noble, 2017; Davis, 2020). Psikososyal bulgular eğitim alanı için büyük önem taşımaktadır. Bunun nedeni, öğretmenlerin kız ve erkek çocuklarla, farklı bir kültürel geçmişe sahip öğrencilerle ve sosyo-ekonomik faktörler ve ebeveynlerinin mali olanakları açısından farklılık gösteren öğrencilerle eğitim etkileşimlerinde karşılaştıkları zorluklardır (Rindermann & Baumeister, 2015). Sosyo-kültürel faktörlerin, gelişmekte olan çocuğun fiziksel, bilişsel, sosyal ve duygusal alanda ne ölçüde uyarıldığını etkilemesi ve çocuklar arasında beyin işlevlerinde farklılıklara yol açması muhtemeldir (Jolles, 2016).

3. ÇOCUKLUK, ERGENLİK VE YETİŞKİNLİKTE BEYİN GELİŞİMİ

Geçtiğimiz on yıllar boyunca, çocukluk ve ergenlik dönemindeki beyin gelişimiyle ilgili önemli bilimsel araştırmalar yapılmıştır. Çeşitli beyin bölgelerinin farklı bir gelişim düzeyleri sergilediği, temporal ve frontal loblardaki bölgelerin en son olgunlaştığı gösterilmiştir. Bu bölgesel farklı gelişim düzeyleri, karar verme, bakış açısı alma, öz düzenleme ve diğer önemli bilişsel ve duygusal işlevlerle ilgili ortaya çıkan becerilerin gelişimsel

zamanlamasına ilişkin içgörüler sunmaktadır (Crone & Dahl, 2012; Mills vd., 2014; van Tetering vd., 2020). Hızlı büyüme, hormonal, metabolik değişiklikler, spesifik nöromatürasyonel değişiklikler ve sosyal ve kültürel sorumluluklardaki değişikliklerle karakterize edilen ergenlik döneminde önemli değişiklik meydana gelmektedir. Ergenlik dönemi sosyal ve duygusal öğrenme için bir fırsat penceresidir (UNICEF, 2017; Dahl vd., 2018). Ergen beyni yeniliğe ve keşfetmeye, dolayısıyla bilgi edinmeye ve yeni beceriler öğrenmeye açıktır (Batenburg- Eddes & Jolles, 2013; Fuhrmann vd., 2015; Jolles, 2016). Bu, öğrenmeyi yalnızca bilişsel performans alanındaki müdahaleler için değil, aynı zamanda özellikle sosyal ve duygusal öğrenme alanındaki müdahaleler için önemli bir hedef haline getirmiştir (Blakemore, 2018).

Eğitim her yaşta ve düzeyde devam etmektedir. Hele çağımızda hızlı değişim ve dönüşümden dolayı ortaya çıkan problemlerle baş edebilmek, gelişmelere ayak uydurabilmek için yeni bilgileri öğrenmek zorunlu hale gelmiştir. Ancak bugün öğrenme konusunda bilinen bilimsel kuramların birçoğu, hayvanlar ve çocuklar üzerindeki öğrenme araştırmalarına dayanmaktadır. Deneysel kanıtlar yetişkin eğitimini (Andragoji) desteklemektedir. Yapılan bir deneyde yaşlı fare gruplarının, LTP veya LTD için uyarıldıklarında, genç farelerden daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu bağlamda, deneysel kanıtlar, yetişkin eğitiminde mevcut yeteneklere saygı duymanın ve daha önce öğrenilenleri değersizleştirmeden onları güncellemenin işe yarayan bir strateji olduğunu göstermiştir. Ayrıca, yeni bilgi ve becerilerin ustalığını değerlendirmek yerine yeni edinilen becerilerin kullanımına odaklanan bir değerlendirme sistemi kullanmanın tercih edilmesi önerilmiştir (Çiçek, 2022).

4. YÜRÜTÜCÜ İŞLEYİŞ (Yİ)

Bilişsel alanlarda işlev gören öğrenme ve değişen bir ortama uyum sağlama temel bir ön koşul olarak kabul edilen belirli bir nöropsikolojik beceriler kümesi hakkında çok fazla içgörü kazanılmıştır. Bu "Yürütme İşlevleri" hangi duyusal uyaranların seçildiğini ve bilgilerin nasıl işlendiğini, kodlandığını ve geri alındığını belirleyen bir dizi bilişsel ve bilişsel olmayan süreçlerdir. Bu süreçler öğrenme için gereklidirler ve eğitim alanından büyük ilgi görmektedir (Jolles, 2016, 2020). Günümüzde Yİ'ler çatısı altında paylaşılan üç önemli temel süreç, çalışan bellek, engelleyici kontrol ve bilişsel esnekliktir (Diamond, 2013). Çalışma belleği, bilginin geçici bir depoda tutma yeteneğini ifade ederken, engelleyici kontrol, tepkileri engelleme ve mevcut farklı uyaranlar

arasından seçim yapma yeteneğidir. Bilişsel esneklik, farklı görevler veya bakış açıları arasında geçiş yapma yeteneğini ifade eder. Yİ'nin yapısı, diğer bilgi türlerini görmezden gelirken veya engellerken, belirli bir uyarana odaklanma yeteneğini açıklayan odaklanmış dikkati içermektedir. Odaklanmış dikkat uzun süreli konsantrasyonu sağlar. Bu temel nörobilişsel işlevler birlikte, bireyin öğrenmesi gereken materyalle meşgul olmasını, onu akılda tutmasını ve ilgili bilgiyi seçmesini sağlar. Aynı zamanda onlara bilgi sağlamayacak aksine onun dikkatini dağıtacak bilgileri engeller (Diamond, 2013).

Üç temel Yİ, üst düzey bilişsel ve bilişsel olmayan işlevler veya beceriler tarafından kontrol edilir. Yİ'ler düşünme ve çok hızlı hareket etmek için zaman verir ve fikirlerle oynamayı sağlar. Yeni, beklenmedik zorluklarla uğraşmaya, ayartmalara direnmeye ve formüle edilen hedeflere giden yolu izlemeye yardımcı olur (Jolles, 2016; van Tetering & Jolles, 2017; van Tetering vd., 2020). Yİ'leri kelimenin en geniş anlamıyla ele alırken, Yİ'lerin şemsiyesi altına giren diğer ilgili beceriler arasında öz içgörü, öz düzenleme, sosyal izleme, duygusal işleme, empati, planlama gelmektedir (Lezak vd., 2012; Dekker vd., 2016; Jolles, 2020; Chen vd., 2018). Yİ'ler, uyaranların duygusal ve motivasyonel değerinin değerlendirilmesinde kilit bir rol oynar. Bireyin kısa ve uzun süreli planlar yapmasına, önceliği belirlemesine, hedeflere ulaşmak için en uygun rotayı seçmesine ve yaratıcı olmasına olanak tanır (Lilly, 2020). Bireyin grup ve sosyal sistem karşısındaki konumunu değerlendirmesini, yargılamasını ve bu değerlendirmeye göre hareket etmesini sağlar. Bu nedenle, Yİ'ler yalnızca bilişsel performansla değil, aynı zamanda öz-düzenleme, davranış ile sosyal ve duygusal işlevsellik ile de ilgilidir. Çocukluk ve ergenlik döneminde kişisel gelişim için vazgeçilmezdir. Yİ'ler, öğretmenlerin sınıflarındaki öğrencileri, davranışlarını ve buradaki bireysel farklılıkları daha iyi anlamalarına yardımcı olabilir. Etkili öğretim için öğretmenler, öğrencilerinin dikkatini nasıl çekeceklerinin, onlara nasıl ilham vereceklerinin, çalışma motivasyonu ve akademik başarı için gerekli olan içgörü ve öz düzenlemeyi nasıl destekleyeceklerinin farkında olmalıdırlar. Öğretmenler, öğrencilerini uyarmak, en ilgili bilgileri seçmelerine yardımcı olmak, dikkatlerinin dağılmasına direnmek ve onların dikkatlerini sürdürmelerini teşvik edecek araçlara ve deneyime sahip olmalıdır. Ayrıca öğretmenler, öğrencilerinin görev yürütme ve planlamada organize olmalarına ve öncelik vermelerine yardımcı olacak ve kişisel gelişimi destekleyecek bilgi birikimine sahip olmalıdır. Bu nedenle eğitimciler, Yİ'nin varlığından ve öğrenme ve performansta oynadıkları rolün farkında olmalıdır (Dawson & Guare, 2018).

4.1. Yürütme İşlevlerinin Geliştirilmesi ve Eğitimi

Yİ'lerin altında yatan beyin ağları, prefrontal kortekste, pariyetal lobda, limbik sistemde ve bireyin gelişimi boyunca değişen çeşitli alt kortikal bölgelerdeki çeşitli alt yapıları içerir (Morton, 2010). Dikkat süreçleri ve belirli sayıda öğeyi çalışma belleğinde tutma yeteneği dahil olmak üzere en temel Yİ'ler çok küçük çocuklarda gelişmeye başlar. Engelleyici kontrol ve işleyen bellekteki bilgilerin manipülasyonu gibi daha karmaşık süreçler, tüm çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca gelişir. Ayrıca, üst düzey bilişsel ve bilişsel olmayan Yİ, yetişkinlik döneminde bile olgunlaşır (Dahl vd., 2018). Sosyal beynin geliştiği dönem olarak ergenlik bağlamında, Yİ'nin bilişsel olmayan yönlerinin yaşamın bu aşamasında özellikle önemli hale gelmesi şaşırtıcı değildir. Yİ'lerin uzun süreli gelişimi, bu işlevleri eğitim müdahaleleri için önemli bir hedef haline getirir (van Tetering vd., 2020). Ayrıca Yİ'lerin kültürel ortamlarına bağlı olarak çocuklar arasında farklılık gösterdiği bulgusu, bu becerilerin değişebilir, esnek ve potansiyel olarak eğitilebilir olduğunu düşündürmektedir (Diamond & Ling, 2020; García-Madruga vd., 2016).

3. HER EĞİTİMCİNİN BEYİN HAKKINDA BİLMESİ GEREKEN KONULAR

"Deneyime bağlı beyin plastisitesi", öğrenen bireyin yeni bilgileri beyinde var olan beyin ağlarıyla birleştirdiği anahtar süreç olarak tanımlanmıştır. Duyusal, bilişsel, sosyal ve duygusal alandan, yani çevreden gelen karmaşık bilgiler, genetik olarak tanımlanmış yatkınlıklarla etkileşime girer ve birlikte beyin gelişimi ve öğrenmeyi sağlarlar. Bu, öğretmenlerin, ebeveynlerin ve diğer eğitimcilerin kişisel gelişim için önemli, hatta gerekli olduğu fikrinin altını çizmektedir. Eğitimciler, öğrenen beyin tarafından depolanacak olan bilgi ve deneyimlerin edinilmesi için koşulları yaratır ve öğrencinin merak ve bilgi işleme sürecine ilham verir ve yönlendirir. Burada yürütücü işlevlere özel dikkat gösterilmelidir. Belirli dikkat ve ketleme süreçleri de dahil olmak üzere yürütücü işlevlerin en temel bileşenleri erken çocukluk döneminde gelişmeye başlar. Yine de, çevrenin öğrenen kişinin ihtiyaç duyduğu desteği ve ilhamı vermesi koşuluyla, özellikle öz içgörü, öz düzenleme empati kurma, sosyal izleme, zihinsel manipülasyon, bilişsel esneklik, planlama ve problem çözme gibi daha karmaşık Yİ becerileri, ergenlik döneminde gelişir. Bu açıdan, beyin olgunlaşmasının 23 ila 25 yaşlarına kadar uzandığını bilmek eğitim alanı için

büyük önem taşımaktadır. Hatta yetişkinlikte bile gelişmektedir. Bu, öğrenenin kişisel gelişimine yansır (Jolles, 2020).

Beyinle İlgili Dört Temel Tema

Nöroeğitim açısından bakıldığında bir öğretim programında öğretmen ve öğretmen adaylarının dikkat etmesi gereken dört temel konu vardır. Bunlar aşağıda açıklanmıştır (Society for Neuroscience, 2008).

Tema 1. "Sinir sistemi vücut fonksiyonlarını kontrol eder, bunlara tepki verir ve davranışı yönlendirir."

Bu tema, sinir sisteminin anatomisi ve işlevleri hakkında temel bilgileri içerir: Anahtar konular şunlardır: Sinir sisteminin mikro anatomisi: hücreler, dendritler, aksonlar, dikenler, glial hücreler, miyelin, nörotransmitterler, nörohormonlar. Sinir sisteminin makro anatomisi: hemisferler, neokorteks, gri ve beyaz madde, serebellum, bazal gangliyonlar, limbik sistem, talamus ve hipotalamus, beyin sapı ve çıkan/azalan lif sistemi, beynin kanlanması. Nörofizyoloji, impuls yayılımı, sinaptik iletim. Girdi ve çıktı sistemleri: duyular ve gelen bilgiler; periferik sinir sistemi, kasların innervasyonu, endokrin bezleri ve iç organlar.

Tema 2. "Sinir sistemi yapısı ve işlevi, yaşam boyunca genler ve çevre tarafından belirlenir."

Bu tema, beyin gelişimi ve deneyimin etkisi ile ilgili konularla ilgilidir. Anahtar konular şunları içerir: Beyin Plastisitesi, Beyin gelişimi ve olgunlaşması, Duyusal devreler sinir sistemine bilgi getirirken, motor devreler kaslara ve bezlere bilgi göndermesi, sinaptik budama, beliren yetişkinlik yoluyla çocuk ve ergenin gelişimi, cinsel gelişim ve bireysel farklılıklar, bilgi işlemenin organizasyonu, uyaranların seçimi, konsolidasyon ve geri alma, doğal merak ve değişen çevreye uyum, deneyimlerin beyni değiştirmesi, edinilen bilgi ve deneyimlerle ilişkili olarak nöron devrelerindeki yaşam boyu değişiklikler.

Tema 3. "Beyin, zihnin temelidir."

Bu tema bilişsel (nöro)bilim ve nöropsikoloji alanlarındaki bilgilerle ilgilidir. Anahtar konular şunları içerir: Beynin temel işlevleri: motor işlev, dürtü kontrolü ve bilişsel esneklik, duyu sistemleri, algı, dikkat işlevleri ve konsantrasyon, hafıza, öğrenme ve unutma, dil. Yürütücü işlev: öz içgörü, öz düzenleme, sosyal izleme, duygusal işleme ve empati, gelecekteki eylemlerin beklentisi, planlama, önceliklendirme ve problem çözme. Daha yüksek işlevler ve nöropsikolojik süreçler: zeka, muhakeme ve düşünme, kimlik oluşumu, iletişim, motivasyon süreçleri, merak ve hayal gücü.

Tema 4: "Araştırma, sinir sistemi işlev bozukluğuna yönelik tedavilerin geliştirilmesi için gerekli olan anlayışın ortaya çıkmasına yol açar ve insanların öğrendiği koşulların iyileştirilmesine yardımcı olur."

Bu tema, nörobilimsel araştırma metodolojisi ve bilimsel keşif hakkında temel bir anlayış içerir. Anahtar konular şunları içerir: İnsanlarda beyin ve nöropsikolojik araştırmalarda kullanılan yöntemler, özellikle Manyetik Rezonans Görüntüleme, EEG teknikleri, kontrollü deneyler ve yarı deneysel tasarımlar, epidemiyolojik çalışmalar hakkında temel bilgiler. Beyin işlevi üzerinde etkisi olan bireysel farklılıklar ve dış etkenler: uyku, yorgunluk, beslenme faktörleri, hareket ve egzersiz, başarılı, normal veya normalin altında gelişim için risk faktörleri ve koruyucu faktörler, antrenmanın etkileri, duygusal destek ve ilham. Koşullar: üstün zekalılık, gelişimsel işlev bozukluğu, AD(H)D, otizm ve ilgili bozukluklar, öğrenme sorunları, disleksi, diskalkuli, dil işlev bozukluğu, sözlü olmayan öğrenme bozukluğu, stres, kaygı veya ruh hali bozukluğu, bağımlılık (alkol, uyuşturucu), saldırganlık.

Bu dört tema çerçevesinde öğretmen eğitimi için disiplinlerarası bir nöroeğitim programına ihtiyaç olduğu bildirilmektedir. Eğitim profesyonellerine yönelik müfredatların çok disiplinli ve çok boyutlu bir bakış açısıyla geliştirilmesi ve disiplinler üstü bir tutumu temel alması zorunludur. Ayrıca öğretmenlerin ve öğretmen adaylarının nörobilim okuryazarı olmaları da desteklenmelidir (Bergmann vd., 2017).

KAYNAKÇA

Ansari, D., Koning, J., Leask, M., & Tokuhama-Espinosa, T. (2017). *Developmental Cognitive Neuroscience: Implications for Teachers' Pedagogical Knowledge.* In S. Guerriero (Ed.), Pedagogical Knowledge and the Changing Nature of the Teaching Profession (pp. 195-222). Paris: OECD Publishing. https://doi.org/10.1787/9789264270695-11-en

Batenburg-Eddes, T. V., and Jolles, J. (2013). How does emotional wellbeing relate to underachievement in a general population sample of young adolescents: a neurocognitive perspective. *Front. Psychol. 4*, 673. doi: 10.3389/ fpsyg.2013. 00673

Bergmann, A., Biehl, A., and Zabel, J. (2017). *Toward Neuroscience Literacy?*—Theoretical and Practical Considerations. 10.1016/B978-0-12-804205-2.00014-8.

Bjorklund, D. F. (2020). *Child Development in Evolutionary Perspective.* Cambridge: Cambridge University Press.

Blakemore, S. J. (2018). *Inventing Ourselves: the Secret Life of the Teenage Brain.* New York: Doubleday.

Blakemore, S. J., and Mills, K. L. (2014). Is adolescence a sensitive period for sociocultural processing? *Annu. Rev. Psychol. 65,* 187–207.

Bowers, J. S. (2016). The practical and principled problems with educational neuroscience. *Psychol. Rev. 123*, 600-12. doi: 10.1037/rev0000025

Bronfenbrenner, U. (2005). *Making Human Beings Human: bioecological Perspectives on Human Development.* New York: SAGE.

Bruer, J. T. (1997). Education and the brain: a bridge too far. *Educ. Res. 26*, 4–16.

Chen, C., Martínez, R. M., and Cheng, Y. (2018). The Developmental Origins of the Social Brain: empathy, Morality, and Justice. *Front. Psychol. 9*, 2584. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02584

Crone, E. A., and Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nat. Rev. Neurosci. 13,* 636–650. doi: 10.1038/nrn3313

Çiçek, H. (2022). Eğitim sanatı: pedagojiden andragojiye. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 55*, 10-23

Dahl, R. E., Allen, N. B., Wilbrecht, L., and Suleiman, A. B. (2018). Importance of investing in adolescence from a developmental science perspective. *Nature, 554*, 441–450. doi: 10.1038/nature25770

Davis, N. (2020). *Severe childhood deprivation reduces brain size, study finds.* The Guardian, 6th January 2020.

Dawson, P., and Guare, R. (2018). *Executive Skills in Children and Adolescents: a Practical Guide to Assessment and Intervention* (3rd ed.). United States: Guildford Press.

Dehaene, S. (2020). *How We Learn: the New Science of Education and the Brain*. UK: Penguin.

Dekker, S., Krabbendam, L., Lee, N. C., Boschloo, A. M., De Groot, R. H. M., and Jolles, J. (2016). Dominant goal orientations predict differences in academic achievement during adolescence through metacognitive self-regulation. *J. Educ. Dev. Psychol. 6,* 47–58. doi: 10.5539/jedp.v6n1p47

Dekker, S., Lee, N. C., Howard-Jones, P., and Jolles, J. (2012). Neuromyths in education: prevalence and predictors of misconceptions among teachers. *Front. Psychol. 3,* 429. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00429

Diamond, A. (2013). Executive functions. Annu. Rev. Psychol. 64, 135–168. Diamond, A., and Ling, D. S. (2016). Conclusions about interventions,

programs, and approaches for improving executive functions that appear justified and those that, despite much hype, do not. *Dev. Cogn. Neurosci. 18,* 34–48. doi: 10.1016/j.dcn.2015.11.005

Diamond, A., and Ling, D. S. (2020). *Review of the Evidence on, and Fundamental Questions About, Efforts to Improve Executive Functions, Including Working Memory. Cognitive and Working Memory Training" in Perspectives From Psychology, Neuroscience, and Human Development*. eds J. M. Novick, M. F. Bunting, M. R. Dougherty, and R. W. Engle (Oxford: Oxford University Press). 143–431. doi: 10.1093/oso/9780199974467.003.0008

Farah, M. J. (2018). Socioeconomic status and the brain: prospects for neuroscience-informed policy. *Nat. Rev. Neurosci. 19*, 428–438. doi: 10.1038/s41583-018-0023-2

Fuhrmann, D., Knoll, L. J., and Blakemore, S.-J. (2015). Adolescence as a sensitive period of brain development. *Trends Cogn. Sci. 19*, 558–566. doi: 10.1016/j.tics. 2015.07.008

Galvan, A. (2010). Neural plasticity of development and learning. Hum. *Brain Mapp. 31*, 879–890.

Galvan, A. (2017). *The Neuroscience of Adolescence*. Cambridge: Cambridge University Press.

García-Madruga, J. A., Goìmez-Veiga, I., and Vila, J. O. (2016). Executive Functions and the Improvement of Thinking Abilities: the Intervention in Reading Comprehension. *Front. Psychol. 7*, 58. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00058

Gazzaniga, M. S., Ivry, R., and Mangun, G. R. (2008). *Cognitive Neuroscience: the Biology of the Mind*, 3rd Edn. New York: W.W. Norton.

Giedd, J. N. (2015). The amazing teen brain. *Nat. Sci. Am. 312*, 32–37. doi: 10.1038/scientificamerican0615-32

Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101*(21), 8174–8179. doi: 10.1073/pnas.0402680101

Goswami, U. (2019). *Cognitive Development and Cognitive Neuroscience: the developing Brain*, 2nd ed. UK: Routlegde,

Gottlieb, G. (2007). Probabilistic epigenesis. *Dev. Sci. 10*, 1–11. doi: 10.1111/j.1467- 7687.2007.00556.x

Greenberg, G. (2007). Why Psychology is not a Biological Science: gilbert Gottlieb and Probabilistic Epigenesis. *Int. J. Dev. Sci. 1*, 111–121. doi: 10.3233/DEV- 2007-1203

Hackman, D. A., Farah, M. J., and Meaney, M. J. (2010). Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal research. *Nat. Rev. Neurosci. 11*, 651–659. doi: 10.1038/nrn2897

Heppe, H., Kohler, A., Fleddermann, M.-T., and Zentgraf, K. (2016). The Relationship between Expertise in Sports, Visuospatial, and Basic Cognitive Skills. *Front. Psychol. 7*, 904. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00904

Herculano-Houzel, S. (2002). Do You Know Your Brain? A Survey on Public Neuroscience Literacy at the Closing of the Decade of the Brain. *Neuroscientist 8*, 98–110. doi: 10.1177/107385840200800206

Hillman, C. H., Erickson, K. I, and Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Natl. Rev. Neurosci. 9*, 58–65. doi: 10.1038/nrn2298

Hinton, E. A., Li, D. C., Allen, A. G., and Gourley, S. L. (2019). Social Isolation in Adolescence Disrupts Cortical Development and Goal-Dependent Decision Making in Adulthood, Despite Social Reintegration. *eNeuro,5* (6), 1-17. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0318-19.2019

Hohnen, B., Gilmour, J., Murphy, T., Broadley, D., and Blakemore, S. J. (2019). *The Incredible Teenage Brain: everything You Need to Unlock Your Teen's Potential*. USA: Jessica Kingley Publishing.

Horvath, J. C., and Donoghue, G. M. (2016). A Bridge Too Far – Revisited: reframing Bruer's Neuroeducation Argument for Modern Science of Learning Practitioners. *Front. Psychol. 7,* 377. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00377

Horvath, J. C., Donoghue, G. M., Horton, A. J., Lodge, J. M., and Hattie, J. A. C. (2018). On the Irrelevance of Neuromyths to Teacher Effectiveness: comparing Neuro-Literacy Levels Amongst Award-Winning and Non-award Winning Teachers. *Front. Psychol. 9,* 1666. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01666

Howard-Jones, P. A. (2014). Neuroscience and education: myths and messages. *Nat. Rev. Neurosci. 15*, 817–824. doi: 10.1038/nrn3817

Jadhav, K. S., and Boutrel, B. (2019). Prefrontal cortex development and emergence of self-regulatory competence: the two cardinal features of adolescence disrupted in context of alcohol abuse. *Eur. J. Neurosci. 50,* 2274–2281. doi: 10.1111/ejn.14316

Johnson, M. H. (2011). Interactive Specialization: a domain-general framework for human functional brain development? *Dev. Cogn. Neurosci. 1*, 7–21. doi: 10.1016/j.dcn.2010.07.003

Jolles, D. D., and Crone, E. A. (2012). Training the developing brain: a neurocognitive perspective. *Front. Hum. Neurosci. 6,* 76. doi: 10.3389/fnhum.2012.00076/full

Jolles, J. (2016). *The Teen Brain. On the Adolescent Between Biology and Environment* (in Dutch: Het tienerbrein. Over de Adolescent Tussen Biologie En Omgeving). Amsterdam: Amsterdam University Press.

Jolles, J. (2020). *Learning to know your child. On development, learning, thinking and the brain* (In Dutch: leer je kind kennen,. Over ontplooiing, leren, denken en het brein). Amsterdam: Uitgeverij Pluim.

Kalat, J. W. (2018). *Biological Psychology*, 13th edition. United States: Cencage Learning.

Kolb, B., and Whishaw, I. Q. (2015). *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 7th Edn. United States: MacMillan Learning.

Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H., Schuch, P., et al. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature, 474,* 498–501. doi: 10.1038/nature10190

Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., and Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment,* 5th Edn. New York: Oxford Press.

Lilly, F. R. (2020). *Creativity and Cognitive Development in Adolescence*. United States: Wiley. doi: 10.1002/9781119171492.wecad371

Macdonald, K., Germine, L., Anderson, A., Christodoulou, J., and McGrath, L. M. (2017). Dispelling the Myth: training in Education or Neuroscience Decreases but Does Not Eliminate Beliefs in Neuromyths. *Front. Psychol. 8*, 1314. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01314

Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., et al. (2018). Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: biological and Psychological Benefits. *Front. Psychol. 9*, 509. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00509

Mills, K. L., Lalonde, F., Clasen, L. S., Giedd, J. N., and Blakemore, S.-J. (2014). Developmental changes in the structure of the social brain in late childhood and adolescence. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 9*, 123–131. doi: 10.1093/scan/nss113

Morton, J. B. (2010). Understanding genetic, neurophysiological, and experiential influences on the development of executive functioning: the need for developmental models. Wiley Interdisc. *Rev. Cogn. Sci. 5*, 709–723. doi: 10.1002/ wcs.87

Noble, K. (2017). *Poverty and the adolescent brain in The Adolescent Brain: a second window of opportunity.* A compendium. eds E. Balvin and P. Banati (United States: UNICEF).

OECD (2007). *Understanding the Brain: The Birth of a Learning Science*. Paris: OECD Publishing. doi: 10.1787/9789264029132-en

Özdoğru, A. A. (2014). Mınd, Braın, And Educatıon: An Emergıng Transdıscıplınary Fıeld of Learnıng and Development. *The Journal of Neurobehavıoral Scıences, 1*(4), 95-96

Posner, M. I., and Rothbart, M. K. (2013). *Development of attention networks in Cognition and Brain Development: converging Evidence from Various Methodologies.* ed. B. R. Kar (Washington: American Psychological Association). 61–83. doi: 10.1037/14043-004

Rindermann, H., and Baumeister, A. E. E. (2015). Parents' SES vs. parental educational behavior and children's development: a reanalysis of the Hart and Risley study. *Learn. Ind. Diff. 37*, 133–138. doi: 10.1016/j.lindif.2014.12.005

Sharman, R., Illingworth, G., and Harvey, C.-J. (2020). *The neuroscience of sleep and its relation to educational outcomes in Educational Neuroscience: development Across the Lifespan*. eds M. S. C. Thomas, D. Mareschal, and I. Dumontheil (London: Routledge).

Sigman, M., Pena, M., Goldin, A. P., and Ribeiro, S. (2014). Neuroscience and education: prime time to build the bridge. *Nat. Neurosci. 17*, 497–502. doi: 10.1038/nn.3672

Somerville, L. H., and Casey, B. J. (2010). Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Curr. Opin. Neurobiol. 20*, 1–6.

Society for Neuroscience. (2008). *Neuroscience Core Concepts.* https://www.brainfacts.org/core-concepts; doi: 10.13140/RG.2.1.2688.4324

Steinberg, L. (2014). *Age of Opportunity. Lessons from the New Science of Adolescence*. United States: Houghton Miflin Harcourt publisher.

Steinberg, L. (2019). *Adolescence 12th edition.* United States: McGraw-Hill Education.

Thomas, M. S. C., and Knowland, V. C. P. (2009). Sensitive periods in brain development: implications for education policy. *Eur. Psychiatr. Rev. 2,* 17–20. doi: 10.1186/s13063-017-2062-9

Thomas, M. S. C., Mareschal, D., and Dumontheil, I. (2020). *Educational Neuroscience: development Across the Lifespan.* London: Psychology Press.

Thomas, S. C., Ansari, D., and Knowland, C. P. (2019). Annual Research Review: educational neuroscience: progress and prospects. *J. Child Psychol. Psychiatry 60,* 477–492. doi: 10.1111/jcpp.12973

Tokuhama-Espinosa, T. (2010). *Mind, Brain, and Education Science: A Comprehensive Guide to the New Brain-Based Teaching*. New York: Norton.

Tokuhama-Espinosa, T. (2011). *Mind, Brain, And Education Science: a Comprehensive Guide To The New Brain-Based Teaching.* New York: WW Norton and Company.

Tokuhama-Espinosa, T. (2014). *Making Classrooms Better: 50 Practical Applications of Mind, Brain, and Education Science.* New York: W.W. Norton and Company.

UNICEF (2017). *The Adolescent Brain. a Second Window of Opportunity*. United States: UNICEF.

van Tetering, M. A. J., and Jolles, J. (2017). Teacher Evaluations of Executive Functioning in Schoolchildren Aged 9-12 and the Influence of Age, Sex, Level of Parental Education. Front. *Psychol. 8*, 481. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00481

van Tetering, M. A. J., de Groot, R. H. M., and Jolles, J. (2020). Sex differences in self-regulation in early, middle and late adolescence: a cross-sectional study. *PLoS One 15*, e0227607. doi: 10.1371/journal.pone.0227607

Willingham, D. T. (2009). Three problems in the marriage of neuroscience and education. *Cortex 45*, 544–545. doi: 10.1016/j.cortex.2008.05. 009

BÖLÜM 9

OMURGASIZ HAYVANLARDA ÖĞRENME VE BELLEĞİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Her gerçek öğrenmenin sonucu değişimdir."
– Leo Buscaglia

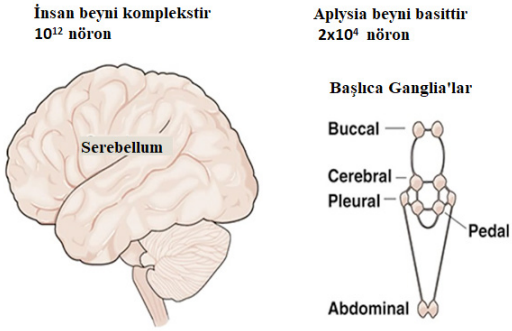
GİRİŞ

Öğrenmenin temelindeki hücresel ve moleküler mekanizmaları araştırmak için, basit davranışlara sahip bir hayvan modelini inceleyen indirgemeci yaklaşım temel olmuştur. Omurgasızların nöral devrelerinin basitliği, öğrenmenin altında yatan nöral mekanizmaları açıklamayı kolaylaştırmıştır. Karmaşık bir sinir sistemine sahip gelişmiş omurgalılar ile basit bir sinir sitemine sahip omurgasız canlıların bellek ve öğrenmelerinin moleküler mekanizmalarının birbirine benzediği bulunmuştur. Eğer gelişmiş omurgalılarla basit organizmalar arasında böyle bir benzerlik varsa deneysel çalışmalar için basit organizmaları kullanmak elverişli olacaktır. Bu yaklaşıma indirgemeci yaklaşım denilmiştir. Omurgasız hayvan modelleri, deney için kolayca erişilebilen, ancak yine de omurgalılarda daha karmaşık sinir sisteminin işlevini yöneten hücresel ve moleküler mekanizmaları vurgulayacak kadar karmaşık olan nöral devreler tarafından desteklenen basit davranışlar göstermektedir. Son yıllarda belleğin moleküler mekanizmalarını incelemek için diğer tüm bilgilerden daha fazla bilgi sağlayan omurgasız model organizma, Aplysia çekici model olmaktadır. Şöyleki memeli beyninde bir trilyon sinir hücresi bulunurken, Aplysia›nın sadece 20.000 sinir hücresi vardır. Bu hücreler, her biri yaklaşık 2000 hücre içeren gangliyon adı verilen anatomik birimlerde kümelenmişlerdir. İnsan beyninde bir milyon nöron bulunurken, Aplysia›nın beyninde 20.000 nöron bulunmaktadır. Aplysia sinir hücreleri, her biri yaklaşık 2000 sinir hücresi içeren beş ana iki taraflı ganglionda toplanmıştır. Bu bölümde indirgemeci yaklaşım için uygun bir omurgasız canlı olan Aplysia'da yapılan

deneylerin sonuçlarına göre öğrenme ve belleğin moleküler mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır.

1. OMURGASIZ HAYVANLARDA İNDİRGEMECİ YAKLAŞIMA GÖRE ÖĞRENME VE BELLEK ÇALIŞMALARI

Uygun bir deney hayvanı için kapsamlı bir araştırmalardan sonra, üç önemli deneysel avantaj sunduğu için dev deniz salyangozu Aplysia'ya karar verilmiştir. Aplysia'nın sinir sistemi az sayıda sinir hücresinden oluşmaktadır. Bunların çoğu çok büyüktür ve birçoğu benzersiz bir şekilde tanımlanabilmektedir. Memeli beyninde bir trilyon sinir hücresi bulunurken, Aplysia'nın sadece 20.000 sinir hücresi vardır. Bu hücreler, her biri yaklaşık 2000 hücre içeren gangliyon adı verilen anatomik birimlerde kümelenmişlerdir (Şekil 1). İnsan beyninde bir milyon nöron bulunurken, Aplysia'nın beyninde 20.000 nöron bulunmaktadır. Aplysia sinir hücreleri, her biri yaklaşık 2000 sinir hücresi içeren beş ana iki taraflı ganglionda toplanmıştır (Frazier vd., 1967; Kandel, 1976).



Şekil 1: İndirgemeci Yaklaşım İçin Aplysia
(Kandel, 1976)

Abdominal gangliyon gibi bireysel bir gangliyon, direkt bir davranış ile ilgili değildir. Ancak bir davranışla ilgili bir grup nörona aracılık etmektedir. Bu nedenle, öğrenme yoluyla değiştirilebilen en basit davranışlar 100'den daha az hücreyi içermektedir. Bu sayısal basitleştirme, bireysel nöronların katıldıkları davranışa özel katkısını tanımlamayı mümkün kılmaktadır. Sayıca az olmalarına ek olarak, bu hücreler hayvanlar alemindeki en büyük sinir hücrelerine sahiptir. Çapı 1000 µm'ye kadar ulaşmakta ve çıplak gözle görülebilecek kadar büyüktürler. Olağanüstü boyutları ve ayırt edici pigmentasyonları nedeniyle, birçok hücreyi benzersiz bireyler olarak tanımak mümkündür. Bu büyük hücrelerden saatlerce herhangi bir zorluk çekmeden ve aynı hücreye geri dönülüp günlerce kayıt yapılabilmektedir. Hücreler, biyokimyasal çalışmalar için kolayca parçalara ayrılabilmektedir. Böylece tek bir hücreden bir cDNA kitaplığı yapmak için yeterli mRNA elde edilebilmektedir. Son olarak, bu

tanımlanmış hücrelere, tek tek sinir hücreleri içinde sinyal iletiminin moleküler çalışmasını gösteren işaretli bileşikler, antikorlar veya genetik yapı prosedürleri kolayca enjekte edilebilmektedir (Kandel, 1976).

2. APLYSİA'DA ÖĞRENME VE BELLEK ÇALIŞMALARI

Omurgasızlarda bellek daha çok basit implisit bellek biçiminde gerçekleşmektedir. Aplysia'da implisit bellek türleri habituasyon, sensitizasyon ve klasik şartlanmadır. Yapılan çalışmalarda Aplysia'nın davranışsal değişimleri incelenmiş ve çok basit bir savunma refleksi tanımlanmıştır. Bu refleks sifonun uyarılması üzerine solungacın geri çekilmesi, elin sıcak bir nesneden hızla çekilmesine benzer bir eylemdir. Aplysia'da solungaç, manto boşluğunda açığa çıkan bir solunum organıdır. Hayvan normal, rahat bir durumdayken, solungaç kısmen bir deri tabakasıyla (manto rafı) kaplıdır. Bu da kaslı bir ağızlık olan sifonla bitmektedir. Sifona zayıf bir dokunsal uyaran uygulandığında, hem sifon hem de solungaç manto boşluğuna çekilmekte ve mantonun altında kendisini korumaya almaktadır. Basit refleks habituasyon, sensitizasyon ve klasik koşullanma olarak üç farklı öğrenme biçimiyle değiştirilebilmektedir. Bu üç öğrenme biçimini incelerken, yüksek omurgalılarda ve insanlarda her birine karşılık gelen bellek depolama biçimleriyle şaşırtıcı bir benzerliğe sahip olduklarını gözlemlemişlerdir (Carew vd., 1983).

Omurgalı öğrenmesinde olduğu gibi, Aplysia'nın öğrenmesinde de belleğin kısa ve uzun süreli iki aşaması vardır. Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe nasıl dönüştüğünü anlamak için bir tür öğrenilmiş korku olan sensitizasyon üzerine odaklanılmıştır. Aplysia'nın solungaçları ve sifona hafif bir dokunuş, sifonun kasılmasına ve solungacın geri çekilmesine neden olmaktadır. Kuyruk gibi vücudun bir bölümüne zararlı bir uyaran uygulanarak solungaç geri çekme refleksinin hassaslaştırılması ile hem sifonun hem de solungacın geri çekme refleksini arttırmaktadır. Benzer şekilde hassaslaşmadan sonra omzuna hafifçe dokunulan bir kişinin irkilmesidir. Aplysia' da kuyruk (veya kafa) gibi vücudun başka bir bölümüne caydırıcı bir şok aldığında, en ufak bir uyarıcıyı caydırıcı olarak tanır. Daha sonra sifona uygulanan uyaranlara karşı savunma refleks tepkilerini geliştirmeyi öğrenir. Hayvan şoku hatırlar ve bu belleğin süresi, zararlı deneyimin tekrarlama sayısına bağlıdır (Pinsker, 1970).

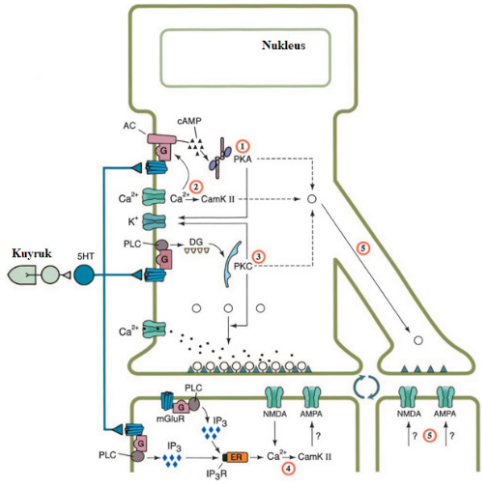
Tek bir şok, sadece dakikalar süren bir belleğin oluşmasına neden olur (kısa süreli bellek) ve yeni protein sentezini gerektirmez. Buna karşılık, kuyruğa dört veya beş aralıklı şok uygulanırsa birkaç gün süren bir belleğe (uzun süreli

bellek) yol açar ve yeni protein sentezini gerektirmektedir. Daha fazla uygulama, haftalarca süren ve aynı zamanda yeni protein sentezi gerektiren daha da kalıcı bir belleğe yol açmaktadır. Aplisia'da da memelilerdeki karmaşık öğrenmede olduğu gibi uzun süreli duyarlılaşma, yeni proteinlerin sentezini gerektirmesi bakımından kısa süreli bellek sürecinden farklıdır. Bu, Aplysia ve omurgalılar arasındaki biyokimyasal mekanizmaların korunmasına dair ilk açık kanıttır. Bu kanıt kısa süreli belleğin ayrıntılı bir analizinin ve Aplysia'da uzun süreli belleğe geçişin moleküler mekanizmalarını ortaya çıkaracağı umudunu güçlendirmiştir (Frost vd., 1985).

3. APLYSİA'DA ÖĞRENME VE BELLEĞİN MEKANİZMASI

3.1. Kısa ve Orta Süreli İmplisit Belleğin Depolaması

Sinaptik bağlantıların kısa süreli fasilitasyon (kolaylaştırılma), duyusal nöronlardan gelişmiş nörotransmitter salınımını içermektedir. Sensitizasyon (duyarlılaşma) sırasında nöronlara uygulanan serotonin, duyu nöronları üzerindeki hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır, adenil siklaz enzimini aktive ederek yayılır ve ikinci haberci cAMP'nin oluşumunu destekler. cAMP'deki bu artış, dakikalar süren kısa süreli davranışsal duyarlılaşma ile sonuçlanır. Kısa süreli kolaylaştırma olarak adlandırılan duyu-motor nöron bağlantısının sinaptik gücündeki artışla ilişkilidir (Hawkins vd., 2006).



Şekil 2: Aplysia›da kısa ve orta süreli bellek oluşum mekanizmaları (Hawkins vd., 2006)

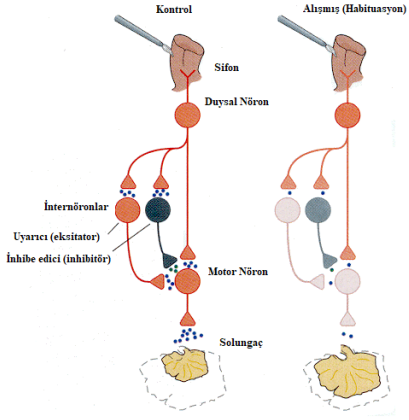
Bu kolaylaştırma kısmen, duyu nöronu tarafından takipçi hücrelere transmitter glutamatın artan salınımından kaynaklanır ve spesifik potasyum kanallarının depresyonuna atfedilebilen duysal nöronun uyarılabilirliğinde bir artışa eşlik etmektedir. Serotonin reseptörlerinin ve iyonik kanalların aktivasyonu ile tetiklenen cAMP ve Ca+2 seviyelerindeki değişiklikler, sinaptik etkinlikteki değişikliklerin süresini ve gücünü kontrol eden farklı kinaz ve

fosfataz aktivitelerini düzenlemektedir. Şekil 2'de görüldüğü gibi Aplysia'da kısa ve orta süreli belleğin oluşum mekanizması 5 aşamada özetlenmiştir. (1) presinaptik PKA, (2) presinaptik Ca+2 ve CamKII, (3) presinaptik PKC, (4) postsinaptik Ca+2 ve CamKII ve (5) pre- ve muhtemelen postsinaptik moleküllerin yeni bölgelere alınması ile gerçekleşmektedir (Klein vd., 1996; Goelet vd., 1986).

3.1.1. Habituasyon

Aplysia solungacını ve sifonunu geri çekmek için bir dizi defansif reflekse sahiptir. Bu refleksler omurgalı canlılarda daha önce çalışılan reflekslere benzerdir. Sifona yumuşak bir dokunuş hayvanın hem sifonunu hem de solungacını geri çekmesine sebep olmaktadır. Tekrarlı zararsız uyarılar bu refleksin habituasyonuna sebep olmaktadır (Christoffersen, 1997). Aynı reflekste dishabituasyon, sensitizasyon ve klasik koşullanma ortaya çıkarılabilmektedir. Solungaç-geri çekme refleksinin nöral devresi, sifonu innerve eden 24 mekanoreseptif duyusal nöron ve solungacı innerve eden 6 motor nöron arasındaki monosinaptik bağlantılardan oluşmaktadır. Ayrıca bir grup eksitatör ve inhibitör internöronlar aracılığıyla indirekt bağlantılar bulunmaktadır (Antonov vd., 1999). Duyusal nöronlar uyarıldıklarında glutamat salınır ve hem internöronlarda hem de motor nöronlarda EPSP'ye (eksitatör postsinaptik akım) neden olmaktadır. EPSP'ler motor nöronlar üzerinde sumasyona uğrar ve solungacın geri çekilmesini sağlar.

Eğer uyarı tekrarlanırsa duysal nöronlardan kaynaklanarak, internöron ve motor nöronlarda üretilen EPSP azalır ve bunun sonucunda solungaç-geri çekme refleksinde habituasyon görülür. Çalışmalar habituasyon sırasında presinaptik nörondan salınan glutamat miktarının azaldığını göstermiştir. Habituasyon sırasında duyusal nöronun membranında kalsiyum kanalları inaktive olur. Ca^{+2} akımının azalmasıyla nörotransmitter salınımı da azalmaktadır. Sinaptik aktivitedeki değişikliğin kaynağı postsinaptik nöronun nörotransmittere duyarlılığındaki değişiklik değildir.



Şekil 3: Aplysia'da Habituasyon
(Kandel, 2006)

Sinaptik etkinlikteki bu azalma, aktive olan nöral yolun kendisinde meydana geldiği için homosinaptik depresyon olarak tanımlanmaktadır. Bu kısa-dönem değişiklik dakikalardan bir saate kadar sürer ve kısa-dönem habituasyon olarak adlandırılmaktadır (Ezzedine, vd., 2005). Duyusal nörondan hem internöronlara hem de motor nöronlara nörotransmitter salınımında azalma görülür. Solungaç-geri çekme refleksine dahil olan nöron grubu aynı zamanda belleğin depolandığı nöron grubudur (Şekil 3). Bu bulgular belleğin depolanmasının özelleşmiş bir nöron tipi gerektirmediğini, refleks yolunun kendisinde depolanabileceğini ve bu yoldaki nöronların sinaptik plastisite kapasitesine bağlı olduğunu göstermektedir (Armitage & Siegelbaum, 1998.

Aplysia'nın sifonu mekanik olarak uyarılırsa, hayvan muhtemelen korunmak için solungacını geri çeker. Uyarı sifondaki alıcıları aktive eder, bu da bir aranöron aracılığıyla doğrudan veya dolaylı olarak solungaçları geri çeken motonöronu aktive eder. Bu basit bir refleks devresidir. Aplysia'da 10 uyarım tek bir uygulama solungaç-geri çekme refleksinde kısa-dönem habituasyon ortaya çıkarırken, birkaç saatten bir güne kadar zamana yayılmış 4 uyarım, 3 hafta kadar sürebilen uygulama uzun-dönem habituasyon'a sebep olmaktadır. Uzun süreli habituasyon indüklendikten sonra Aplysia'nın solungaç geri çekme refleksinde kısa-süreliden uzun süreliye geçişte sinapsların sayısı, boyutu ve vezikül içeriği gibi yapısal değişiklikler olmaktadır. Bu anatomik değişiklikler en az bir hafta değişmeden kalır ve üç haftadan önce tamamen ortadan kalkmaz. Böylece morfolojik değişiklikler belleğin uzun süreli depolanmasına katkı sağlamaktadır. Tüm sinapslar aynı şekilde modifiye edilemezler. Bazıları tekrarlı aktiviteye karşı bile değişiklik göstermezken, özellikle öğrenme ile ilişkili nöral devreler hızla modifikasyona uğrarlar (Castellucci vd., Kandel, 1978). Habituasyon sırasında; presinaptik nörondan salınan glutamat miktarı azalır. Duyusal nöronun membranında kalsiyum kanalları inaktive olur ve Ca^{+2} akımının azalmasıyla nörotransmitter salınma olasılığı azalır. Bu kısa-dönem değişiklik dakikalardan bir saate kadar sürer ve kısa-dönem habituasyon olarak adlandırılmaktadır. Duysal nörondan hem internöronlara hem de motor nöronlara nörotransmitter salınmasında azalma önemli bulguları da beraberinde getirmektedir. Solungaç-geri çekme refleksine dahil olan nöron grubu aynı zamanda belleğin depolandığı nöron grubudur (Ezzeddine & Glanzman, 2003).

3.1.2. Sensitizasyon

Aplysia, zararlı bir uyaran ile karşılaştığında korkuyu öğrenir ve daha sonra zararsız olan uyaranlara bile karşı daha duyarlı hale gelir. Sonuç

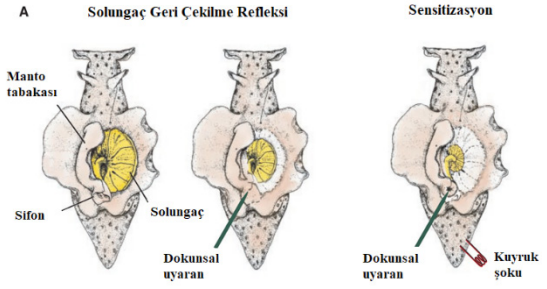
olarak Aplysia'da solungaç-geri çekme refleksi daha güçlü hale gelir. Bu süreç sensitizasyon olarak adlandırılır. Sensitizasyon terimi davranışsal boyutta refleksin güçlenmesini ifade etmektedir. Habituasyonda olduğu gibi geri çekme refleksinin sensitizasyonu da derecelidir. Kuyruğa uygulanacak tek bir elektrik şoku dakikalar süren kısa-dönem bir sensitizasyona yol açarken, aralıklı uygulanmış 5 şok birkaç haftaya kadar süren uzun-dönem sensitizasyona yol açmaktadır. Kuyruğa uygulanan bir şok ayrıca daha önceden oluşturulan habituasyonun ortadan kalkmasına neden olur ve dishabituasyon olarak adlandırılmaktadır. Aplysia'da sensitizasyona yol açan nöral devreler, habituasyonda rol alan aynı duyusal ve motor nöronlarda transmisyon artışını içermektedir. Habituasyondan farklı olarak, kolaylaştırıcı uyarı kuyruk şoku ile aktive olan modülatör internöronlar aracılığıyla iletilir. Bundan dolayı habituasyona yol açan homosinaptik sürecin aksine, sensitizasyonda heterosinaptik bir süreç söz konusudur. Modülatör internöronların en önemlisi modülatör transmitter olarak serotonini kullanmaktadır.

Serotonerjik nöronlar, duyusal nöronun presinaptik terminali dahil nöral devrenin birçok yerinde sinaps yapar. Kuyruk şoku sonrası salınan serotonin duyusal nöronlarda G protein bağımlı reseptöre bağlanır. Bunun sonucunda adenil siklaz enzimini aktive ederek cAMP oluşumunu artırır. Daha sonra, cAMP cAMP-bağımlı protein kinaz (PKA)'ı aktive eder. cAMP yokluğunda, protein kinaz C (PKC)'yi aktive eder (Greenberg vd., 1987). Sensitizasyon (duyarlılık), öğrenilmiş bir korku tepkisinin oluşmasını sağlayan non-assosiyatif öğrenme türüdür. Bu öğrenme biçimi, Aplysia'nın solungaç geri çekme refleksinde incelenmiştir (Kandel, 2001). Aplysia'nın sifonuna hafif bir dokunuş yapıldığında, solungaç ve sifonunu geri çekerek tepki vermektedir. Bu tepki, hayvana zararlı, hassaslaştırıcı bir uyaran verildiğinde artmaktadır. Normal olarak salınan modülatör bir nörotransmitter olan serotonin (5-HT) doz uygulamaları ile kuyruk şoklarını değiştirerek davranış eğitimi sırasındaki değişimler gözlenmiştir (Montarolo vd., 1986). Serotoninin tek bir uygulaması sinaptik etkinlikte kısa süreli bir değişiklik olan kısa süreli kolaylaştırma (fasilitasyon / STF)) sağlarken, tekrarlanan ve aralıklı uygulamalar sinaptik güçte bir haftadan fazla sürebilen uzun süreli kolaylaştırma (LTF) değişiklikler üretilmektedir (Barbas vd., 2003; Carew, 1981).

Sensitizasyonda Nöral Devre

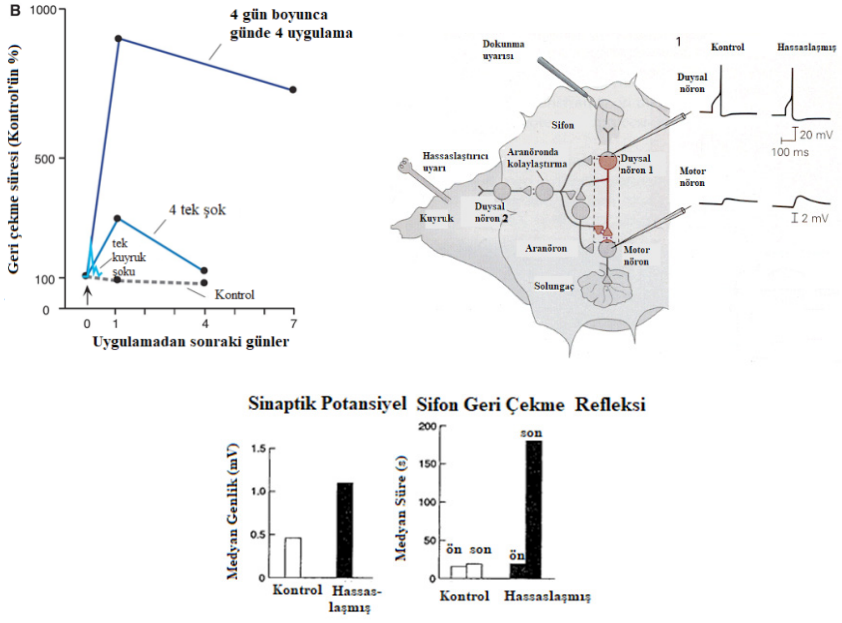
Sensitizasyonun hücresel mekanizmalarını analiz etmek için solungaç geri çekme refleksinin nöral devresinin tanımlanması gerekmektedir. Kupfermann

vd. (1991) Aplysia'nın abdominal gangliyonundaki refleks davranışı için merkezi nöronal mekanizmasını incelemişlerdir. Aralıklı olarak uyarının tekrarlanması, kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürmektedir. Duyarlılık uygulamasından önce, sifona zayıf bir dokunuş sadece zayıf, kısa bir sifon ve solungaç geri çekme refleksine neden olmaktadır. Kuyruğa tek bir zararlı, hassaslaştırıcı şokun ardından, aynı zayıf dokunuş çok daha büyük bir sifon ve solungaç refleksi geri çekme tepkisi oluşturmaktadır. Bu yaklaşık bir saat süren bir gelişmedir (Şekil 4).



Şekil 4: Aplysia'da Basit Öğrenilmiş Davranış (Castellucci, 1989)

Daha fazla kuyruk şoku, yanıtın boyutunu ve süresini arttırmaktadır. Byrne vd. (2009) solungaç-çekme refleksinin nöral devre bileşenlerini çözmeyi başarmışlardır.



Şekil 5: Aplysia›nın Solungaç Geri Çekme Refleksinin Uzun Süreli Sensitizasyon Deneyi (Frost vd., 1985)

Devrede, sifon derisini innerve eden ve altı solungaç motor hücresiyle doğrudan sinaptik bağlantılar yapan 24 mekanoreseptör duyu nöronu olduğunu tespit edilmiştir. Duyusal nöronlar, uyarıcı ve inhibe edici internöron grupları aracılığıyla motor nöronlarla dolaylı bağlantılar kurmaktadırlar. Tek tek hücrelerin davranış üzerinde şaşırtıcı derecede büyük etkileri olduğu da kanıtlanmıştır. Bu refleksin sinirsel devresini ayrıntılı olarak incelendiğinde, nöronal devreyi oluşturan hücreler ve aralarındaki bağlantılar hep aynı olduğu görülmüştür. İncelenilen her hayvanda, her nöron sadece belirli hedef nöronlara bağlanmakta, diğerlerine bağlanmamaktadır. Carew vd. (1983) Aplysia'da dolaşım, hareket gibi diğer davranışların nöral devrelerinde de bu değişmezliği tespit etmişlerdir. Bu tespit kesin olarak bağlanmış bir nöral devrede öğrenme nasıl gerçekleşmektedir sorusunu ortaya atmıştır. Aplysia'nın kuyruğunu uyararak uzun süreli sensitizasyon uygulanmış bir hayvanda bir sifon duyu nöronundaki ve bir solungaç motor nöronundaki temsili sinaptik potansiyelleri görülmektedir. Kayıt, uygulamanın bitiminden bir gün sonra yapılmıştır. Tanımlanmış bir solungaç motor nöronundaki postsinaptik potansiyelin (PSP) genliği, duyarlı hayvanlarda kontrol hayvanlarına göre daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 5).

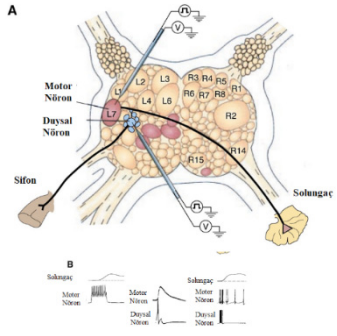
Öğrenme ve Bellek Depolamada Nöral Devre

1894'te Santiago Ramo´ny Cajal bir bellek depolama teorisi önermiştir. Bu teoriyi "bellek, yeni bağlantıların oluşmasıyla depolanır" şeklinde tanımlamıştır (Cajal, 1894). Bu fikir, yarım yüzyıl boyunca büyük ölçüde kabul edilmiş, yeni hipotezler sunulmamıştır. Öğrenmenin elektriksel veya kimyasal değişikliklere yol açtığını ve bunların nöron gruplarının toplam aktiviteleri tarafından üretildiği öne sürülmüştür. Daha sonra belleğin kendi kendini yeniden uyaran bir nöron zinciri tarafından dinamik olarak depolandığı düşünülmüştür. Bu fikir Donald Hebb tarafından kısa süreli bellek için bir mekanizma olarak desteklenmiştir. Son olarak, Holger Hyden, öğrenmenin DNA veya RNA'nın baz bileşiminde değişikliklere yol açtığını öne sürmüştür (Kandel & Spencer, 1968).

Bu fikirlerin her biri hakkında çok fazla tartışma olmasına rağmen, hiçbirini destekleyecek doğrudan bir kanıt yoktu. Sabit nöronal elemanlara sahip bir devrede öğrenme nasıl gerçekleşebileceği sorusuna cevap aranmıştır. Hayvanın duyarlılık, klasik koşullanma ve sensitizasyon sürecinden geçerken solungaç geri çekme refleksinin sinirsel devresi incelenmiştir (Kupfermann vd., 1970). Ramo´n y Cajal tarafından önerilen, öğrenmenin birbirine bağlı hücreler arasındaki sinaptik bağlantıların gücündeki değişikliklerden kaynaklandığı

fikrini destekleyen kanıtlar elde edilmiştir. Deneyim, önceden var olan kimyasal bağlantıların gücünü ve etkinliğini değiştirmektedir. Araştırmacıların öne sürdükleri bu önerilere bakıldığında, sinaptik plastisite, kimyasal sinapsların moleküler mimarisinde yerleşik bir mekanizma olan sinir sistemi tarafından bilgi depolamak için temel bir mekanizma olarak ortaya çıkmıştır. Kimyasal bir sinapsın sinaptik gücünün homosinaptik ve heterosinaptik olarak iki şekilde değiştirilebileceği çok geçmeden anlaşılmıştır. Sinaps gücündeki homosinaptik değişiklikler (homosinaptik plastisite), o sinapsın presinaptik ve postsinaptik nöronlarındaki aktivite nedeniyle sinapsta meydana gelmektedir. Habituasyon sırasında, duyu nöronları ile solungaç geri çekme refleksinin motor nöronları arasındaki monosinaptik bağlantılarda homosinaptik değişiklikler meydana gelmektedir. Heterosinaptik değişiklikler (heterosinaptik plastisite), presinaptik ve postsinaptik nöronların kendilerinin aktif olmadığı, ancak bunun yerine, bir veya daha fazla modülatör ara nöronda aktivitenin olduğu sinapsta meydana gelmektedir (Milner vd., 1998).

Sensitizasyon sırasında, solungaç geri çekme refleksinin duyu nöronları ve motor nöronları arasındaki monosinaptik bağlantılarda heterosinaptik değişiklikler tetiklenmektedir (Carew vd., 1983). Hawkins vd. (1983) daha sonra bu iki tür düzenlemenin klasik koşullanmada birlikte kullanıldığını keşfetmişlerdir. Klasik koşullandırma, homo ve heterosinaptik plastisitenin temel biçimlerinin, yeni özelliklere sahip plastisite kombinasyonları üretebilen temel bir mekanizma oluşturmaktadır. Her üç öğrenme biçiminde de, refleksin duyusal ve motor nöronları arasındaki doğrudan bağlantıların sinaptik gücünde büyük değişiklikler bulunmuştur. Bu nedenle refleksin bu bileşenine odaklanılmış ve oldukça genel olduğu kanıtlanmış birkaç ilke bulunmuştur. Birincisi, aynı sinaptik bağlantının farklı öğrenme biçimleriyle farklı şekillerde modüle edilebilmektedir (Kandel, 2001).

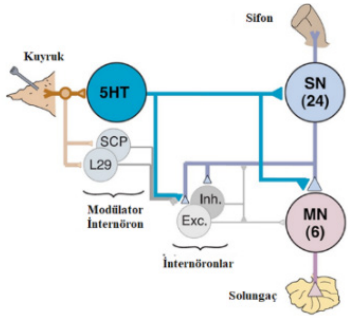


Şekil 6: Aplysia Solungaç Geri Çekme Refleksinin Sinirsel Devresi (Kandel, 2001; Carew vd., 1983)

Örneğin, habituasyon, presinaptik duyu nöronları ile hedef postsinaptik motor nöronlar ve internöronlar arasındaki sinaptik bağlantılarında homosinaptik zayıflamaya yol açarken, sensitizasyonda aynı nöronal ağda heterosinaptik güçlenmeye yol açmaktadır. İkincisi, öğrenme sadece sinaptik

güçte değişikliklere yol açmaz. Aynı zamanda nöronların uyarılabilirliğini de etkilemektedir. Habituasyon durumunda duyusal (presinaptik) nöronların uyarılabilirliği artmaktadır. Üçüncüsü, sinaptik değişiklikler devam ederek bellek depolamasına katkıda Aslında aynı sinaptik bağlantı hem kısa hem de uzun süreli belleği depolayabilmektedir (Kandel vd., 1976; Castellucci vd., 1978; Kandel, 2001; Carew vd., 1983). Belirli bir sinapsta sinaptik plastisite, öğrenme uyaranının aralıklı tekrarlama sayısına bağlı olarak kısa veya uzun süreli olabilmektedir. Uzun süreli bellek depolaması sadece sinaptik güçte bir değişikliği değil, aynı zamanda anatomik değişiklikleri, sinaptik bağlantıların sayısındaki değişiklikleri de içermektedir. Duyusal ve motor nöron arasındaki sinapstaki değişiklikler, solungaç geri çekme refleksinin nöral devresindeki değişikliklerin sadece bir parçasıdır. Devrenin başka yerlerinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir (Bailey & Kandel, 1993).

Abdominal ganglionun bu dorsal görünümünde, solungaçta tanımlanan altı motor ve yedi duyu nöronu vardır. Solungaç motor nöron L7 üzerinde sinaps yapan bir duyu nöronu, bir hücre içi elektrot ile elektriksel olarak uyarılır. Motor nörondaki bir mikro elektrot ile duyu nöronundaki aksiyon potansiyeli tarafından üretilen sinaptik potansiyeli kaydedilir. Duyusal nöron, sifon derisinden uyarı alırken, motor nöron solungaçla doğrudan bağlantı kurmaktadır. Hücrelerin büyük ve tanımlanabilir olması, hücreler arasındaki bağlantıların haritalanmasına izin vermektedir. Duyusal nöron, motor nöronla doğrudan bağlantı kurmaktadır. Bireysel hücreler reflekse önemli katkılarda bulunmaktadırlar. Tek bir motor nöronun uyarılması, solungaçta saptanabilir bir değişiklik üretmektedir. Tek bir duyu nöronunun tekrar tekrar uyarılması, motor nörondaki ateşleme sıklığını artırarak solungaçta gözle görülür bir refleks kasılmasına yol açmaktadır. Deriye tek bir dokunsal uyaran normalde 6-8 duyu nöronunu harekete geçirerek her birinin 1-2 aksiyon potansiyeli ateşlemesine neden olmaktadır. Toplam nöron grubunun ateşlemesini modellemek için tasarlanmış tek bir duyu nöronunda 10 aksiyon potansiyelinin tekrarlayan ateşlemesi, aslında refleks davranışını oldukça iyi simüle etmektedir (Glanzman, 1989).

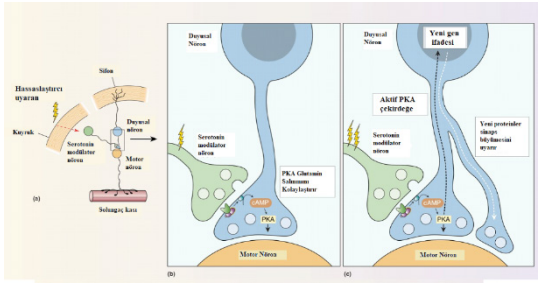


Şekil 7. Solungaç Geri Çekme Refleksinin Nöral Devresi (Kandel, 2001).

Sifon, altı motor nörona doğrudan bağlanan 24 duyu nöronu

tarafından innerve edilmektedir. Duyusal nöronlar, aynı zamanda, motor nöronlarla bağlantı kuran uyarıcı ve inhibe edici internöron popülasyonlarına da bağlanır. Kuyruğun uyarılması, uyarıcı internöronların yanı sıra duyusal nöronların terminalleri üzerinde hareket eden modülatör ara nöronları aktive etmektedir. Kuyruk uyaranları tarafından aktive edilen modülatör nöronların serotonin, küçük kardiyoaktif peptidler ve L29 modülatör olarak üç sınıfı vardır. Serotonerjik hücrelerin hareketini bloke etmek, duyarlılaştırıcı uyaranların etkilerini bloke etmektedir (Şekil 7) (Kandel, 2001). Solungaç geri çekme refleksinin minimum devresini gösteren basit bir bağlantı şeması şöyle özetlenebilir.

Kuyruğa zararlı bir uyaran, duyusal-motor sinapsta sinaptik iletimi etkileyen serotonerjik modülatör nöronları aktive eder. Duyusal sinir terminalinde cAMP ve PKA aktivasyonunda ortaya çıkan serotonin uyarıları, sifona dokunulduğunda salınan glutamat miktarının artmasına neden olmaktadır (Şekil 8). Serotonerjik modülatör nöronların tekrarlanan aktivasyonu, yeni nükleer gen ekspresyonu ve protein sentezi gerektiren uzun süreli sensitizasyona sebep olmaktadır (Milner vd., 1998).



Şekil 8: Solungaç Geri Çekme Refleksinin Sensitizasyon Mekanizması (Milner vd., 1998).

Dolaylı ve Modülatör Devre Arasındaki Fark

Castellucci vd. (1982) tarafından, habituasyon ve sensitizasyon sırasında presinaptik ve postsinaptik değişikliği açıklamaya çalışmışlardır. Duyusal ve motor hücreler arasındaki sinaptik bağlantılar nicel olarak analiz edilmiştir. Habituasyona eşlik eden kısa süreli homosinaptik depresyonun, presinaptik olduğunu ve presinaptik duyu nöronundan salınan transmitter miktarında bir azalmaya sebep olduğu açıklanmıştır. Dale (1993) bu transmitterin glutamat olduğunu belirtmiştir. Tersine, sensitizasyona eşlik eden kısa süreli heterosinaptik kolaylaştırmanın, bu transmitterin duyusal nörondan artan salınımından kaynaklandığı bulunmuştur. Serotonin uygulamasının kısa süreli duyarlılığı uyarabildiği tespit edilmiştir. Serotonerjik reseptörlerin farmakolojik inhibitörleri de sensitize edici uyaranların etkisini bloke etmektedir. Sensitizasyonda serotonerjik ve diğer modülatör nöronların rolünü

anlamak, davranış ve öğrenme için dolaylı ve modülasyon olarak iki farklı nöral devre tipi tanımlanmıştır. Dolaylı devre, solungaç geri çekme refleksini kontrol etmektedir. Refleks duyusal, ara ve motor nöronlardan oluşmakta ve habituasyonla homosinaptik olarak değiştirilebilmektedir. Ancak sensitizasyon ve klasik koşullanma gibi daha karmaşık öğrenme biçimleri, daha yüksek hayvanlardaki uyarılma veya dikkat devrelerine bir şekilde benzeyen modülatör devreleri içermektedir. Aplysia'da böyle bir modüle edici devre, bağlantıların gücünü düzenlemek için aracı devre üzerinde yer alan serotonerjik ve diğer modülatör ara nöronlardan oluşmaktadır. Örneğin, modülatör ara nöronlar, salınan glutamat miktarını arttırmak için presinaptik terminalleri duyu nöronları üzerinde hareket etmektedir (Brunelli vd., 1976).

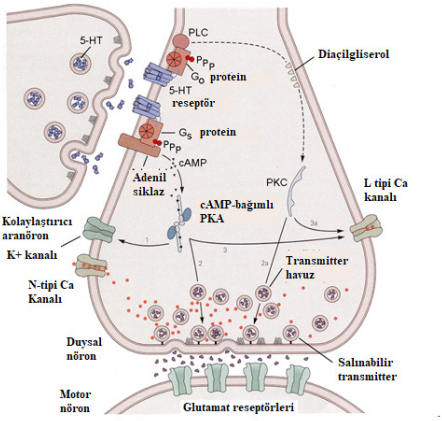
3.1.3. Korkunun Klasik Koşullanması

Öğrenmenin çoğu türünde tekrarlayan eğitim kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesine neden olmaktadır. Tekrarlayan uygulamanın fizyolojik sonuçları en iyi sensitizasyon için çalışılmıştır. Apylsia›da tek bir uygulama dönemi dakikalar süren ve yeni protein sentezi gerektirmeyen kısa süreli sensitizasyona neden olurken, beş uygulama günler süren ve yeni protein sentezi gerektiren uzun süreli sensitizasyon oluşturmaktadır. Aralıklı uygulama ise haftalar süren sensitizasyon oluşturmaktadır. Hayvan deneylerinde protein veya mRNA sentez inhibitörleri kullanıldığında uzun süreli bellek seçici olarak bozulmaktadır. Geçici kısa dönem belleğin kalıcı uzun dönem belleğe dönüşmesine yoğunlaştırma denmektedir. Uzun dönem belleğin yoğunlaştırılmasında gen ekspresyonu, yeni protein sentezi ve sinaptik bağlantıların sayısının artmasından oluşan üç süreç vardır. Solungaç çekilme refleksinin uzun dönem sensitizasyon çalışmaları, serotoninin tekrar tekrar uygulaması sonucunda Protein kinaz A'nın katalitik alt parçasının başka bir ikinci mesajcı kinazı aktive ettiğini göstermektedir. Bu kinaz hücre büyümesiyle ilişkili mitojen aktive protein kinaz'dır (MAPK). Her iki kinaz da daha sonra duyusal nöronun çekirdeğine yer değiştirmektedir. Katalitik alt parça ise fosforile olarak CREB-1 (cAMP'ye yanıt elementi bağlayıcı protein) adı verilen transkripsiyon faktörünü aktive etmektedir. Bu aktivatör fosforile olduğunda CRE (cAMP'ye yanıt elementi) isminde bir maddeye bağlanmaktadır. MAPK aracılığıyla protein kinaz A'nın katalitik alt parçası CREB-2'nin inhibitör hareketini ortaya çıkarmaktadır. CREB-2 transkripsiyon baskılayıcısıdır. CREB-1'in ikinci ve daha önemli sonucu yeni sinaptik bağlantıların oluşmasına neden olan gen uyarılmasıdır (Ji vd., 2004; Antzoulatos & Byrne, 2007; Carew, 1981).

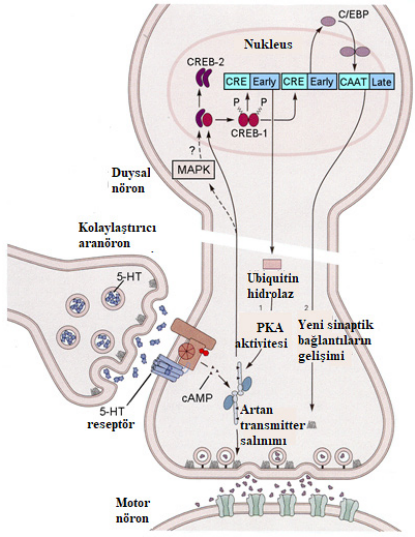
4. APLYSİA'DA UZUN SÜRELİ BELLEĞİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

4.1. PKA, MAP Kinazın Nükleer Translokasyonu ve CREB-1 Aktivasyonu

Aplysia larvalarının laboratuvar ortamında kültürde üretilmesi başarıldıktan sonra her zaman her boyutta ve yaşta hayvanların üretilmesi sağlanmıştır. Bu sayede hücre kültüründe sinaptik plastisite deneylerinin yapılmasının önünü açılmıştır (Rayport & Schacher, 1986). Laboratuvar çalışmalarında uyarılmamış hayvanda, bir kuyruk şoku, protein sentezine bağlı olmayan kısa süreli duyarlılaşma ürettiği tespit edilmiştir. Dört ile beş kuyruk şoku, birkaç gün süren duyarlılık üretmiş ve bu uzun vadeli süreç, yeni protein sentezi gerektirmiştir. Her ikisi de duyusal ve motor nöronlar arasındaki bağlantılardaki güçteki değişiklikler oluşturmuştur. Kuyruk şoklarının yerine serotonin uygulayarak da bu davranışsal değişim modellenmiştir (Şekil 9). Bunun için kültürde tek bir motor hücre ile sinaptik bağlantılar kuran tek bir duyu hücresi incelenmiştir. Bu kültür ortamında hem kısa hem de uzun süreli kolaylaştırmayı tetiklenmiştir. Dokunulmamış hayvanda olduğu gibi, uzun süreli sürecin yeni proteinlerin sentezini gerektirmesi bakımından kısa süreli süreçten farklı olduğu bulunmuştur.



Şekil 9: Sensitizasyon'da Sinaptik ve Kimyasal Olaylar (Kandel vd., 2000).



Şekil 10: Sensitizasyonun Uzun Süreli Depolanması (Kandel, 2001; Kandel vd., 2000).

Kültür ortamında birbirine bağlı iki nöronla yapılan deneyde, uzun süreli bellek oluşumunda protein sentezi gerekli olduğu belirlenebilmiştir (Şekil 10) (Montarolo vd., 1986). Daha sonra

bu hücre kültürünü kullanarak başka sorulara da cevap aranmıştır. Bunlardan biri kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürmek için hangi genler aktive edilmekte ve uzun süreli belleğin sürdürülmesi için hangi genler gereklidir? Beş doz serotonin uygulamasının PKA'yı aktive ettiği, bunun da mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz'ı (MAPK) harakete geçirdiği ve her ikisinin de bir transkripsiyonel yolu aktive eden nukleus'a geçtiği bulunmuştur. Yolak, cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein-1 olan transkripsiyon faktörü CREB-1 ile başlamaktadır. CREB-1, bir dizi ani yanıt geninin (immediate response genes) aktivasyonuna ve karşılığında yeni sinaptik bağlantıların büyümesine yol açmaktadır (Glanzman vd., 1990; Bailey & Kandel, 1992). Yapılan çalışmalarda, Drosophila'da belleğin depolanması için gerekli bir dizi genin tanımlanması yapılmıştır. Bu şekilde tanımlanan genlerin çoğu, Aplysia'da plastisitede etken olan genlerle aynı olduğu görülmüştür. Örneğin, Drosophila genleri cAMP-PKA iletim yolundaki bileşenlerini kodlamaktadır. Tanımlanan diğer genler, ApCAM'a benzer şekilde hücre adezyon moleküllerini kodlamaktadır. Ayrıca, protein sentezine bağlı öğrenme tanımlanmıştır ve Aplysia'da olduğu gibi CREB'nin uzun süreli belleğin uyarılmasında kritik bir role sahiptir (Dubnau & Tully, 1998).

5. APLYSİA'DA EKSPLİSİT (AÇIK) BELLEK ÇALIŞMALARI

1973'de Bliss ve Lømo, hipokampus içindeki ana yollardan biri olan perforant yolun, şimdi uzun süreli potansiyasyon (LTP) olarak bilinen bir değişiklik olan aktiviteye bağlı plastisite sergilediğini bulmuşlardır (Bliss & Lømo, 1973). LTP'nin en kapsamlı olarak çalışıldığı hipokampusun CA1 bölgesinde, bir NMDA reseptörünün glutamat aktivasyonu ile postsinaptik olarak indüklendiği tespit edilmiştir. 1980'lerin sonlarında Morris vd., NMDA reseptörünün farmakolojik olarak bloke edilmesinin sadece LTP'ye müdahale etmekle kalmayıp aynı zamanda bellek depolamasını da bloke ettiğini keşfetmiştir (Morris vd., 1986). Daha sonra hipokampustaki başka bir yol olan Schaffer teminaline odaklanılmıştır. CA1 bölgesiyle sınırlı bir lezyonun, belirgin bir şekilde eksplisit bellek depolama kaybı oluşturduğu bulunmuştur. LTP'nin tekrarlanan uyarılarla değişip değişmediği incelenmiştir. Üç ana hipokampal yolun her birinde LTP'nin Aplysia'daki kolaylaştırma gibi aşamalarının olduğu bulunmuştur. Tek bir uyaran dizisi tarafından üretilen LTP'nin erken fazı sadece 1-3 saat sürer ve yeni protein sentezi gerektirmez. Aplysia'daki kısa süreli kolaylaştırmaya benzer şekilde, önceden var olan bağlantıların güçlendirilmesine yol açan önceden

var olan proteinlerin kovalent modifikasyonlarını içermektedir (Nguyen vd.,1994).

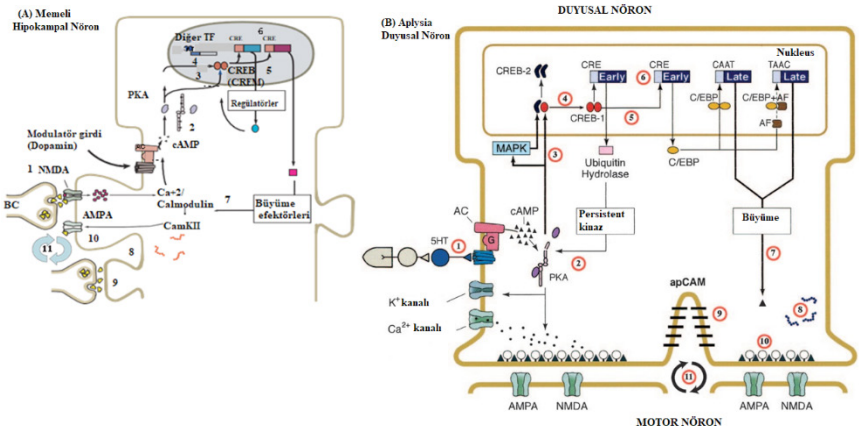
Buna karşılık, tekrarlanan elektriksel uyaran dizileri, erken LTP'den oldukça farklı özelliklere sahip olan ve Aplysia'daki uzun süreli kolaylaştırmaya oldukça benzeyen LTP'nin geç bir fazını oluşturmaktadır. LTP'nin geç fazı en az bir gün sürer ve hem translasyon hem de transkripsiyon gerektirmektedir. Aplysia'daki uzun süreli kolaylaştırma gibi LTP'nin geç fazı, bu durumda dopaminin aracılık ettiği bir heterosinaptik girdi tarafından güçlü bir şekilde modüle edilmektedir. Schaffer kollateral sinapsında, LTP'nin geç fazı, implisit belleğin uzun süreli depolanması gibi, PKA, MAPK ve CREB gerektirir ve yeni sinaptik bağlantıların büyümesine yol açar. Tek bir aksiyon potansiyeli dizisi, NMDA reseptörlerini aktive ederek erken LTP'yi, postsinaptik hücreye Kalsiyum akışını ve bir dizi ikinci habercinin aktivasyonunu başlatır. Tekrarlanan aksiyon potansiyelleri ile Ca^{+2} girişi, adenil siklaz tarafından cAMP'ye bağımlı protein kinazı aktive edilir. Kinaz, CREB'yi fosforile ettiği çekirdeğe taşınır. CREB ise yapısal değişikliklere yol açtığı düşünülen hedefleri (C/EBPB, EPA, BDNF) aktive eder. PKA veya CREB'yi bloke eden farelerdeki mutasyonlar, LTP'nin geç fazını azaltmakta veya ortadan kaldırmaktadır (Engert & Bonhoeffer, 1999).

Adenil siklaz, dopamin sinyalleri ve belki de diğer modülatör girdiler tarafından da modüle edilebilir. Ayrıca, L-LTP'yi ve bellek depolamayı engelleyen kısıtlamalar vardır. Bu kısıtlamaların kaldırılması, L-LTP eşiğini düşürür ve bellek depolamasını geliştirir (Nyugen vd., 1994). Dinlenme durumunda, presinaptik bir CA3 nöronundaki bir aksiyon potansiyeli, CA1 nöronuna ya sıfır ya da bir vezikül salınmıştır. Buna karşılık LTP'nin geç fazı sırasında, bir CA3 nöronundaki tek bir aksiyon potansiyeli, CA1 nöronu üzerine birkaç transmitter vezikül salınmıştır. Salınan vezikül sayısındaki bu artış, yeni postsinaptik reseptör kümelerinin eklenmesinin yanı sıra yeni presinaptik salınım bölgelerinin koordineli bir şekilde büyümesini gerektirmektedir. Bu fikirle ve LTP'nin geç fazının özellikleriyle uyumlu olarak, bu uzun süreli değişiklikler yeni protein sentezi gerektirmektedir (Bolshakov ve Siegelbaum, 1995).

6. APLYSİA VE MEMELİLERDE UZUN SÜRELİ BELLEĞİN ORTAK ÖZELLİKLERİ

İndirgemeci yaklaşımın kabul görme nedenlerinden biri omurgasızlar ve omurgalıların temel öğrenme mekanizmalarının benzer olmasıdır. Basit canlılarda öğrenme ve bellek deneyleri yapmak daha kolaydır. Şekil 11 omurgasız bir canlı

olan Aplysia ile memelilerde uzun süreli bellek oluşumu özetlenmiştir. Uzun süreli bellek oluşumu 11 kritik noktada özetlenmekte ve karşılaştırmaktadır. Fare CA1 piramidal nöronlarında ve Aplysia duyu nöronlarında tanımlanan hücresel ve moleküler bellek depolama mekanizmaları şöyle özetlenmiştir. (1) Nörotransmitter salınımı ve sinaptik bağlantıların kısa süreli güçlendirilmesi (2) sinapsta kinaz ve fosfataz aktiviteleri arasındaki dengenin oluşması (3) sinapstan çekirdeğe retrograd taşımanın olması (4) nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu (5) gen ekspresyonunun aktiviteye bağlı indüksiyonu (6) gen ifadesinde kromatin değişikliği ve epigenetik değişiklikler (7) yeni sentezlenmiş gen ürünlerinin sinaptik yakalanması (8) aktif sinapslarda lokal protein sentezi (9) sinaptik büyüme ve yeni sinapsların oluşumu (10) önceden var olan sessiz sinapsların aktivasyonu ve (11) kendi kendini sürdüren mekanizmalar ve bellek kalıcılığının moleküler temeli. Bu olayların yeri sinapstan (1-2) çekirdeğe (3-6) ve sonra tekrar sinapsa (7-11) doğru hareket etmektedir.



Şekil 11: Aplysia Ve Memeli Hipokampal Nöronlarda Uzun Süreli Bellek Oluşumu İçin Kritik Bölgeler (Şekil A. Kandel, 2001; Şekil B. Hawkins vd., 2006).

NOT: Uzun Süreli Belleğin Detaylı Moleküler Mekanizması 15. Bölümde Yer Almaktadır.

Özet olarak; Bellek depolama iki bileşene ayrılır: (1) belleğin depolama bileşeni, bilginin depolandığı moleküler mekanizma ve (2) belleğin sistem bileşeni, kodlama, depolama ve geri çağırma için etkileşime girdiği mekanizmalar. Aplysia'da kısa ve uzun süreli belleği depolamak için kullanılan hücresel ve moleküler mekanizmalarının yumuşakçalardan memelilere kadar korunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca aynı moleküler mekanizmaların hem implisit hem de eksplisit bellek depolamada kullanıldığı görülmüştür. Hem

implisit hem de eksplisit bellekte, sinaptik güçteki değişiklikler olarak kodlanan ve kısa ve uzun süreli belleğin davranışsal evreleriyle ilişkili olan bellek aşamaları vardır. Kısa süreli sinaptik değişiklikler, önceden var olan proteinlerin kovalent modifikasyonunu içermekte önceden var olan sinaptik bağlantıların modifikasyonuna yol açmaktadır. Uzun süreli sinaptik değişiklikler, gen ekspresyonunun aktivasyonunu, yeni protein sentezini ve yeni bağlantıların oluşumunu içermektedir.

Kısa süreli bellek depolaması, implisit ve eksplisit bellek için farklı sinyalleme kinazlarını kullanırken, hem implisit hem de eksplisit belleğin uzun süreli depolanması, bir çekirdek sinyalleme dizisi olarak PKA, MAPK ve CREB-1 kullanmaktadır. Hem implist hem de eksplisit bellekte, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçiş, bir dizi inhibitör kısıtlamalar tarafından düzenlenmektedir. Böyle bir kısıtlama, protein fosforilasyonu ve defosforilasyon arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Hipokampal sinaptik plastisite ve hipokampal bağımlı açık bellek depolaması için eşik değeri belirlemektedir. Bu kısıtlamanın kaldırılması, geç LTP eşiğini düşürür ve açık belleğin depolanmasını geliştirmektedir. Öğrenmeye ilişkin moleküler çalışmalar, öğrenme ve bellek depolamanın moleküler mekanizmalarına yeni bakış açıları sağlamanın yanı sıra, sinaptik iletimin yeni özelliklerini ve işlevlerini ortaya çıkarmıştır. Örneğin, beynin modülatör transmitterlerinin, öğrenme ve hafıza depolama ile ilgili sinaptik plastisite için önemli bir güçlendirici uyarıcılar olarak hizmet ettiği öğrenilmiştir. Farklı öğrenme biçimleri, üç yoldan biriyle hareket edebilen bu modülatör transmitter ile gerçekleşmektedir. (1) nöronal büyüme ve uzun süreli bellek için gerekli süreçleri başlattıkları çekirdeğe transfer olan ikinci haberci kinazları aktive ederler; (2) uzun vadeli sürecin yakalanması için spesifik sinapsları işaretlerler ve stabilizasyon için lokal protein sentezini düzenlerler; ve (3) modülatör vericiler, henüz yeni anlamaya başladığımız şekillerde, bellek oluşumu ve geri çağırma(hatırlama) için gerekli olan dikkat süreçlerine aracılık etmektedirler. En önemlisi, uzun süreli bellek çalışması, sinaps ile çekirdek ve çekirdek ile sinaps arasındaki kapsamlı diyaloğun farkına varılmasını sağlamıştır. Uzun vadeli süreçte bir sinapsın tepkisi sadece kendi faaliyet geçmişi tarafından belirlenmez. Ayrıca, çekirdekteki transkripsiyonel aktivasyon geçmişi ile de belirlenmektedir.

KAYNAKÇA

Antonov, I., Kandel, E. R., & Hawkins, R. D. (1999). The contribution of facilitation of monosynaptic PSPs to dishabituation and sensitization of the Aplysia siphon withdrawal reflex. *Journal of Neuroscience, 19*, 10438–10450.

Antzoulatos, E.G. and Byrne, J.H. (2007). Long-term sensitization training produces spike narrowing in Aplysia sensory neurons. *J. Neurosci. 27*, 676–683

Armitage, B. A., & Siegelbaum, S. A. (1998). Presynaptic induction and expression of homosynaptic depression at Aplysia sensorimotor neuron synapses. *Journal of Neuroscience, 18*, 8770–8779.

Bailey, C. H., Montarolo, P., Chen, M., Kandel, E. R., and Schacher, S. (1992) Inhibitors of protein and RNA synthesis block structural changes that accompany long-term heterosynaptic plasticity in Aplysia. *Neuron, 9,* 749–758.

Bailey, C. H. and Kandel, E. R. (1993). Structural changes accompanying memory storage. *Annu. Reû. Physiol. 55,*397–426.

Barbas, D., Castellucci, V.F., and DesGroseillers, L. (2003). Serotonin receptors in Aplysia CNS: Role in learning and memory. *Learn. Mem. 10*, 373-386

Bliss, T. V. and Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the denate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. 232,* 331–356.

Bolshakov, V. Y. and Siegelbaum, S. A. (1995). Regulation of hippocampal transmitter release during development and long-term potentiation. *Science, 269*, 1730–1734.

Brunelli, M., Castellucci, V., and Kandel, E. R. (1976). Synaptic facilitation and behavioral sensitisation in Aplysia: Possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science, 194*, 1178–1181.

Byrne, J. H., Antzoulatos, E., Fioravante, D.(2009). *Learning and Memory in Invertebrates: Aplysia.* Encyclopedia of Neuroscience, volume 5Publisher: Academic PressEditors: Squire LR. DOI: 10.1016/B978-008045046-9.00797-X

Cajal, S. R. (1894). La fine structure des centres nerveux. The Croonian Lecture. *Proc. R. Soc. Lond. 55*, 444–468.

Carew, T.J., (1981). Classıcal-Condıtıonıng In A Sımple Wıthdrawal Reflex In Aplysıa-Calıfornıca, *Journal of Neuroscıence 1*, 1426

Carew, T. J., Hawkins, R. D., and Kandel, E. R. (1983). Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in Aplysia californica. *Science, 219*, 397–400.

Castellucci, V. F., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1978). Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of Aplysia californica. *Science, 202,* 1306–1308.

Castellucci, V. F., Nairn, A., Greengard, P., Schwartz, J. H., and Kandel, E. R. (1982). Inhibitor of adenosine 3′:5′-monophosphate-dependent protein kinase blocks presynaptic facilitation in Aplysia. *J. Neurosci. 2*, 1673–1681.

Castellucci, V. F., Blumenfeld, H., Goelet, P., and Kandel, E. R. (1989). Inhibitor of protein synthesis blocks long-term behavioral sensitization in the isolated gill-withdrawal reflex of Aplysia. *J. Neurobiol. 20*, 1–9

Christoffersen, G. R. (1997). Habituation: Events in the history of its characterization and linkage to synaptic depression. A new proposed kinetic criterion for its identification. *Progress in Neurobiology, 53*, 45–66.

Dale, N. and Kandel, E. R. (1993). L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of Aplysia sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90,* 7163–7167.

Dubnau, J. and Tully, T. (1998). Gene discovery in Drosophila: New insights for learning and memory. *Annu. Reû. Neurosci. 21*, 407–444.

Engert, F. and Bonhoeffer, T. (1999). Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature, 399*, 66–70

Ezzeddine, Y., & Glanzman, D. L. (2003). Prolonged habituation of the gillwithdrawal reflex in Aplysia depends on protein synthesis, protein phosphatase activity, and postsynaptic glutamate receptors. *Journal of Neuroscience, 23*, 9585–9594.

Ezzeddine, Y. M., Pearce, K., & Glanzman, D. L. (2005). The role of L-type calcium channels in long-term habituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia. *Society for Neuroscience Abstracts, 540*, 544.

Frazier, W. T., Kandel, E. R., Kupfermann, I., Waziri, R., and Coggeshall, R. E. (1967). Morphological and functional properties of identified neurons in the abdominal ganglion of Aplysia californica. *J. Neurophysiol. 30*,1288–1351.

Frost, W. N., Castellucci, V. F., Hawkins, R. D., and Kandel, E. R. (1985). Monosynaptic connections made by the sensory neurons of the gill- and siphon-withdrawal reflex in Aplysia participate in the storage of long-term memory for sensitization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82*, 8266–8269.

Glanzman, D. L., Mackey, S. L., Hawkins, R. D., Dyke, A. M., Lloyd, P. E., and Kandel, E. R. (1989). Depletion of serotonin in the nervous system of Aplysia reduces the behavioral enhancement of gill withdrawal as well as the heterosynaptic facilitation produces by tail shock. *J. Neurosci. 9*, 4200–4213.

Glanzman, D. L., Kandel, E. R., and Schacher, S. (1990). Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic facilitation in Aplysia neurons. *Science, 249*,799–802.

Goelet, P., Castellucci, V. F., Schacher, S., & Kandel, E. R. (1986). The long and the short of long-term memory: A molecular framework. *Nature, 322* (6078), 419–422. https://doi.org/10.1038/322419a0

Greenberg, S., Castellucci, V., Bayley, H. et al.(1987). A molecular mechanism for long-term sensitization in Aplysia. *Nature 329*, 62–65 https://doi.org/10.1038/329062a0

Hawkins, R. D., Abrams, T. W., Carew, T. J., and Kandel, E. R. (1983). A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: Activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science, 219*, 400–405.

Ji, R., Kohno, T., Moore , K.A., Woolf, C.J. (2004). Central sensitization and LTP: Do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in Neurosciences 26*(12), 696-705 DOI: 10.1016/j.tins.2003.09.017

Kandel, E. R. and Spencer, W. A. (1968). Cellular neurophysiological approaches in the study of learning. *Physiol. Reû. 48*, 65–134.

Kandel, E. R. (1976). *Cellular Basis of Behaûior: An Introduction to Behaûioral Biology*. Freeman: San Francisco.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jessell, T.M. (2000). *Principles of neural science*. 4th Edition, McGraw-Hill, New York, 515-520.

Kandel, E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science, 294* (5544), 1030-8. doi: 10.1126/science.1067020.

Kandel ER. editors.(2006). *Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind.* New York: WW Norton

Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. F. (1996). Self-knowledge of an amnesic patient: Toward a neuropsychology of personality and social psychology. *Journal of Experimental Psychology: General, 125*(3), 250–260. https://doi.org/10.1037/0096-3445.125.3.250

Kupfermann, I., Castellucci, V., Pinsker, H., and Kandel, E. R. (1970). Neuronal correlates of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia. *Science, 167*, 1743–1745.

Kupfermann, I., Teyke, T., Rosen, S.C., Weiss, K.R.(1991). Studies of Behavioral State in Aplysia. *Biological Bulletin 180* (2). DOI: 10.2307/1542396

Milner, B., Squire, L. R., and Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron, 20*, 445–468.

Montarolo, P. G., Goelet, P., Castellucci, V. F., Morgan, J., Kandel, E. R., and Schacher, S. (1986). A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in Aplysia. *Science, 234*,1249–1254.

Morris, R. G. M., Anderson, E., Lynch, G. S., and Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature, 319*,774–776

Nguyen, P. V., Abel, T., and Kandel, E. R. (1994). Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science, 265*,1104–1107

Pinsker, H., Kupfermann, I., Castellucci, V., and Kandel, E. R. (1970). Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia. *Science, 167,*1740–1742.

Rayport, S. G. and Schacher, S. (1986). Synaptic plasticity in vitro: Cell culture of identified Aplysia neurons mediating short-term habituation and sensitization. *J. Neurosci. 6,* 759–763.

BÖLÜM 10

SİNAPTİK BELLEK TEORİSİNE ELEŞTİRİLER

"Beyniniz alışkanlıkları sever çünkü bunlar basit, yapılandırılmış, iyi bilinen, enerji açısından verimli, hızlı ve otomatiktir."
Stan Jacobs

GİRİŞ

Son çalışmalar sinaps temelli öğrenme ve bellek teorisinin, öğrenme ve belleğin nörobiyolojik temelini tam olarak açıklayamadığını belirtmiştir. Belleğin oluşumunu açıklamada sinaptik teorinin yetersiz olduğu savunmuş ve bu teoriye yönelik altı eleştiri yapmıştır. Bu eleştirilere göre sinaptik aktivasyonun belleğin oluşumunda gerçekleşen hücresel ve biyokimyasal olaylar zincirinin sadece ilk adımını oluşturmaktadır. Bu bölümde Trettenbrein (2016)'in, belleğin sinaptik plastisite teorisine altı eleştirilerine yer verilmiştir. Bu eleştiriler; (1) Sinaps, öğrenme ve belleğin tek yeri olmayabilir; (2) sinaptik bir bellek yeri, öğrenme ve belleğin felsefi ve bilişsel teorilerine pek uymamaktadır; (3) sinapsın bozulmasına ve sinaptik protein dönüşümüne rağmen anılar hayatta kalabilmektedir. (4) uzamsal uyarımdan elde edilen kanıtlar, öğrenmeyi bellekten ayırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir; (5) mevcut öğrenme mekanizmaları tek bir denemede kodlanmış bilgiyi açıklayamaz ve (6) bellek, doğası gereği hücre altı moleküler olaylarla gerçekleşebilir.

1. SİNAPTİK BELLEK TEORİSİ

Pavlov, klasik koşullanmayı keşfettiğinde, köpeklerinin davranışlarını yorumlamakta problemler yaşamıştır. Pavlov'un öğrencilerinden ve meslektaşlarından oluşan bazı bilim insanları, davranışları günün öznel, içe dönük psikolojisi ile açıklamaya çalışmışlardır (Windholz, 1995). Pavlov, davranışı fizyolojik olarak açıklamaya kararlıydı. Pavlov'un öğrenme ve bellek çalışmasında psikolojik algı ve dikkat kavramlarıyla bütünleştirdiği fizyolojik yaklaşımı, Hebb'in (1949) öğrenmenin nörofizyolojik teorisini geliştirmesine

kadar anlaşılamamıştır. Daha sonra öğrenme ve belleğin nöronal temeli, uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) ile açıklanmıştır (Nabavi vd., 2014). Ancak Trettenbrein (2016), sinaptik değişimin öğrenme ve bellek için nöral bir temel sağladığı teorisini de sorgulamış ve bu teoriye de eleştiriler getirmiştir. Bu bölümde bu eleştiriler tartışılmıştır.

2. SİNAPTİK BELLEK TEORİSİNE İLİŞKİN ELEŞTİRİLER

Trettenbrein'in, sinaps merkezli öğrenme ve bellek teorisinin, öğrenme ve belleğin nörobiyolojik temelini tam olarak açıklayamadığını belirtmiştir. Trettenbrein (2016)'in, belleğin sinaptik plastisite teorisine altı eleştiride bulunmuştur. (1) Sinaps, öğrenme ve belleğin tek yeri olmayabilir; (2) sinaptik bir bellek yeri, öğrenme ve belleğin felsefi ve bilişsel teorilerine pek uymamaktadır; (3) sinapsın bozulmasına ve sinaptik protein dönüşümüne rağmen anılar hayatta kalabilmektedir. (4) uzamsal uyarımdan elde edilen kanıtlar, öğrenmeyi bellekten ayırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir; (5) mevcut öğrenme mekanizmaları tek bir denemede kodlanmış bilgiyi açıklayamaz (Gallistel & Balsam, 2014); ve (6) bellek, doğası gereği hücreden daha küçük olaylarla gerçekleşebilir. Trettenbrein (2016), belleğin odağı olarak sinaps kavramının savunulabilir olmadığını ve bir paradigma değişikliğinin gerekli olduğunu iddia etmiştir. Bununla birlikte, "bellek mekanizmasının moleküler nitelikte olduğunu" önermek dışında yeni bir paradigma sağlamamıştır.

2.1. Donald O. Hebb'in Öğrenme ve Bellek Teorisi

Hebb (1949)'in teorisi, öğrenme ve belleğin altında yatan nörofizyolojik değişikliklerin üç aşamada meydana geldiğini öne sürmüştür. (1) sinaptik değişiklikler; (2) bir "hücre topluluğu"nun oluşumu; ve (3) Öğrenme ve belleğin altında yatan nörofizyolojik değişiklikleri, bilişsel psikologlar tarafından tasarlanan düşünce ve "zihin" çalışmasına bağlayan bir "faz dizisi"nin oluşumudur. Trettenbrein (2016) tarafından işaret edildiği gibi, Hebb'in nörofizyolojik teorisi (Hebb, 1949) şunları belirtmektedir: "A hücresinin bir aksonu, bir B hücresini uyarmak için yeterince yakın olduğunda, tekrar tekrar veya güçlü ateşlendiğinde, bir veya iki hücrede bir büyüme süreci veya metabolik değişiklik meydana geldiğinde, hücrelerden biri B'yi ateşlerken A'nın verimliliği artmaktadır''. Hebb daha sonra bu teorinin öğrenmeyi ve belleği nasıl açıklayabileceğini, yeni öğrenmenin önceki öğrenmeyle nasıl ilişkilendirilebileceğini ve "hızlı öğrenmenin" nasıl meydana gelebileceğini

açıklamıştır. (Hebb, 1949). Hebb'in yukarıda alıntılanan teorisinin iki kavramı içerdiğine dikkat etmek önemlidir: sinaptik plastisite ve içsel plastisite olarak adlandırılan nörondaki bazı büyüme süreci veya metabolik değişim (Sehgal vd., 2013; Titley vd., 2017).

2.2. Modern Nörofizyolojik Araştırmayla Son Eleştirilerin Çözümü

Trettenbrein (2016) tarafından önerilen sinaptik plastisite teorisi eleştirisinin, öğrenme ve belleğin nörobiyolojisini anlamada sinaptik plastisitenin temel doğasını göstermek için, sinir ağlarının bileşenleri olarak hücre topluluklarına dayanan Hebb'in sinaptik teori araştırması ve hafıza oluşumunun hücresel ve moleküler temeli üzerine güncel araştırmalar kullanılarak çözülebileceğine inanılmaktadır. Trettenbrein (2016) tarafından önerilen altı eleştiri sırayla ele alınacaktır.

2.3. Sinaps Öğrenme ve Hafızanın Tek Yeri Olmayabilir

Trettenbrein (2016), bazı bilişsel nörologların sinapsın hafızanın "tek" yeri olduğuna dair çekincelerini açıklamıştır. Sinaps, öğrenme ve bellek sürecinde önemli ve çok çalışılan bir bileşen olsa da, nörofizyologlar tarafından tek bellek yeri olarak görülmez ve değişiklikleri belleğin tek temeli olarak görülmez (Josselyn vd., 2015; Lisman vd., 2018). Bellek, tek bir sinapstaki değişimle değil, beyindeki yaygın nöron gruplarındaki moleküler, biyokimyasal, hücresel ve devre düzeyindeki değişiklikleri içeren bir dizi süreçle temsil edilmektedir. Sinaps, belleğin tek yeri ve belleğin nörobiyolojik temeli değildir, ancak bellek sürecinin ayrılmaz bir bileşenidir. Belleğin yeri, deneyimle aktive edilen ve modifiye edilen sinapslarla bağlanan bir hücre düzeneği veya faz dizisinden oluşan belirli bir nöron grubudur. Bellek oluşumu, hem sinaptik plastisitenin hem de hücre içi (içsel) plastisitenin sonucudur (Titley vd., 2017; Lisman vd., 2018).

2.4. Sinaps Belleğin Odağıdır.

Gallistel & Matzel (2014) ve Trettenbrein (2016) bilişsel sinirbilim teorileri ile sinapsın belleğin odağı olduğu fikri arasında bir uyumsuzluk olduğunu belirtmişlerdir. Daha doğrusu, sinapsın, bellek kadar temel ve gerekli bir sürecin temelini oluşturamayacak kadar karmaşık olabileceğini ve temel bellek biriminin daha büyük olasılıkla moleküler veya alt moleküler bir birim olduğunu öne sürülmüştür (Gallistel & King, 2009). "Sinaps Öğrenme ve Hafızanın Tek

Odağı Olmayabilir" bellek oluşumunun iki bileşeni vardır; bir hücre topluluğu içindeki sinaptik değişiklikler ve hücre içi biyokimyasal değişiklikler. Bellek, ikinci haberci sistemlerin, protein kinazların ve nükleer bağlayıcı proteinlerin aktivasyonundan, hem lokal olarak sinapslarda hem de nöronların çekirdeğinde ve somalarında (Fernandez-Moya vd., 2014) DNA'nın transkripsiyonu ve RNA'nın translasyonuna kadar birçok moleküler ve submoleküler bileşeni içermektedir (Fernandez-Moya vd., 2014; Jarome & Helmstetter, 2014). Ortaya çıkan proteinler ve ilişkili moleküler biyokimyasal değişiklikler, belleğin nörobiyolojik temeli olarak hizmet etmektedir (Butler vd., 2015; Josselyn vd., 2015; Choi vd., 2018).

2.5. Bellek Sinapslardaki Yıkıma Rağmen Hayatta kalmaktadır.

Anılar sinaps yıkımına ve sinaptik/protein dönüşümüne rağmen hayatta kalmaktadır. Trettenbrein (2016) tarafından önerilen önemli bir eleştiri, hatıraların sinaps yıkımına rağmen ve sinaptik teoriye göre hatıraları depolayan sinaps değiştirici proteinlerin devrinden daha uzun süre devam ettiğidir. Değiştirilmiş sinapsın yıkımı, öğrenmeyi nadiren ortadan kaldırmaktadır (Takeuchi vd., 2014; Trettenbrein, 2016). Bunun nedeni, belleğin tek bir değiştirilmiş sinapsta temsil edilmemesi, aynı zamanda aktive olan hücre toplulukları ve sinaptik aktivite ile birbirine bağlanan faz dizileri ağında temsil edilmesidir (Buzsáki, 2010). Bellek, bu nedenle, beyinde geniş çapta dağılmış birçok sinaps ağları ile temsil edilmektedir (Josselyn vd., 2015). Bireysel nöronlar, girdilerinin bir sonucu olarak, bilginin "birimleri" ile temsil edilen anımsatıcı alanlara sahiptir. Geçici olarak bitişik veya koşullu uyaranlar, tesadüfen aktif nöronların bağlantılarının Hebbian spike timing sinaptik plastisite mekanizmaları yoluyla güçlendirilmesine neden olmaktadır. Hebbian spike timing sinaptik plastisite (ateşleme zamanına bağlı sinaptik plastisite/ STDP), böceklerden insanlara kadar geniş bir tür yelpazesi üzerinde çeşitli sinir devrelerinde gösterilmiştir. Son on yılda, hem uyarıcı hem de engelleyici sinapslarda STDP'nin hücresel mekanizmalarını, nöronal uyarılabilirlik ve sinaptik entegrasyondaki ilişkili değişiklikleri anlamada önemli ilerleme kaydedilmiştir (Caporale & Dan., 2008).

Bellek ifadesi, dağıtılmış nöral aktiviteden kaynaklanan bir ağ özelliğidir ve tek bir sinapsın yok edilmesi bir belleği zayıflatabilir, ancak tüm belleğin kaybına neden olmaz. Öğrenme, kalıcı, hatta bazen nesiller arası bellek oluşum sürecinin bir parçası olarak epigenetik değişiklikler üretebilir. Bu epigenetik değişiklikler ile bellek, sinaps yıkımından sonra da devam etmektedir (Rajasethupathy

vd., 2012; Khalaf & Gräff, 2016; Poo vd., 2016). O halde, düzenli sinaps ve protein döngüsü karşısında, anılar nasıl yıllarca hatta bir ömür boyu devam edebilir? Bunun için birbirini dışlamayan iki açıklama vardır. İlk olarak, bellek tek bir değiştirilmiş sinaps'ta mevcut değildir. Bu nedenle belirli bağlantıların geri dönüşümü ve düzenli olarak çıkarılması bile, belleği temsil eden hücre düzeneğindeki çok sayıda sinapsın kalmasına izin vererek, belleğin zayıflamasına rağmen kalıcı olmasına izin vermektedir. İkinci açıklama, hızlı protein döngüsü karşısında belleğin kalıcılığıdır. Bir sinapsın güçlü uyarılması, protein kinaz M Zeta (PKMZ) olarak bilinen atipik bir protein kinaz C izoformunun sentezine yol açmaktadır (Neves vd., 2008; Sacktor, 2008). PKMZ, öğrenme sırasında ortaya konan sinapsta moleküler ve biyokimyasal değişiklikleri koruduğu için bellek molekülü olarak adlandırılmıştır. Bu da sürekli protein döngüsüne rağmen bellek izinin devam etmesine izin vermektedir (Glanzman, 2013). Bu mekanizma aynı zamanda beynin yeniden şekillenmesini takiben anıların istikrarını sağlamaktadır (Blackiston vd., 2015). Ayrıca yapısal değişiklikler sinaptik plastisite ile ilgili biyokimyasal modifikasyonların çoğundan daha uzun sürdüğü için kısmen yapısal değişiklikler ve sinapstaki büyüme ile bellek kalıcılığı sağlanabilmektedir. Bu olay sinaptik ve protein döngüsüne rağmen hatıraların kalıcılığını açıklayabilir.

2.6. Öğrenme Bellekten Farklıdır

Uzamsal uyaranlardan elde edilen kanıtlar, öğrenmeyi bellekten ayırmak gerektiğini göstermektedir. Trettenbrein (2016), LTP için gerekli olduğu düşünülen NMDAR'lar bloke edildiğinde bile hipokampusa bağlı uzamsal bellek oluşumu devam etmektedir. Bu kanıta dayanılarak öğrenmeyi bellekten ayırma ihtiyacına dikkat çekilmiştir (Saucier & Cain, 1995). Hipokampusa bağlı öğrenmenin tüm biçimleri NMDAR'a bağlı değildir. Örneğin, hipokampal yosunlu lif yolundaki LTP, NMDAR'dan bağımsızdır (Johnston vd., 1992). Bu yoldaki LTP, uzamsal bellekte yer almaktadır (Rekart vd., 2007). Bu nedenle, uzamsal bellekte yosunlu lif yollarının dahil edilmesi, belirli koşullar altında NMDAR'ların yokluğunda öğrenmenin nasıl gerçekleşebileceğine dair bir açıklama sunmaktadır. Kato vd. (2009), Hebbian plastisite modellerinde görülen gerekli presinaptik aktivite olmaksızın güçlü postsinaptik depolarizasyona yanıt olarak sinaptik güçlenmenin meydana gelebileceğini göstermiştir. Bu sinaptik plastisite formu, açıkça NMDAR'dan bağımsızdır ve bunun yerine postsinaptik voltaja bağlı kalsiyum kanallarını kullanmaktadır. Hebb tarafından orijinal olarak öne sürülen ateşleme zamanına bağlı plastisitenin (STDP) karşıtı bir

zamanlama protokolünden kaynaklanabilen serebellar öğrenme de dahil olmak üzere Hebbian olmayan öğrenme biçimlerinin de var olduğu bilinmektedir (Hebb, 1949; Piochon vd., 2013). Serebellar Purkinje hücreleri, zamansal bellek izlerinde yer alan mesafe zamanlamasını öğrenebilse de, bu bellek izi "belirli bir sinaps veya dendritik bölme alt kümesine bağlı olabileceğinden, sinaptik bellek teorisini dışlamaz. Ancak yalnızca bu sinapsların gücündeki bir değişikliğe bağlı değildir" (Jirenhed vd., 2017). Bu argümanla ilgili sorun şu ki, ''Tek Purkinje hücreleri yanıt dizilerini öğrenebilir''. Bu hücreler, bu anıları ifade etmek için diğer hücrelerle değiştirilmiş sinaptik bağlantılara güvenirler.

Öğrenme ve bellek bir sürekliliğin ayrılmaz parçaları olduğundan, öğrenmeyi bellekten teorik olarak ayırmak da zordur. Öğrenme, yeni bilgilerin edinilmesi veya mevcut bilgilerin, becerilerin vb. değiştirilmesidir. Bu bilgi, geçici olarak duyusal ve işleyen bellekte meydana gelse bile nöronlarda da temsil edilmelidir (Cowan, 2008; Bradley & Pearson, 2012). Sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek arasındaki sürekliliği tanımlamak için bir model sağlamaktadır. Öğrenme ne kadar tesadüfi olursa (yani öğrenilen materyal ne kadar az prova edilirse), bu öğrenmenin tezahür edeceği sinaptik değişim o kadar zayıf ve geçicidir. Buna kısa süreli güçlendirme (STP) denilmektedir. Öte yandan, daha sık veya yoğun öğrenme tekrarları, bilgilerin LTP olarak bilinen bir dizi kalıcı sinaptik modifikasyonda depolanmasına neden olmaktadır. Bu aşamalar STP ve LTP ayrık, ikili durumlar değildir, bir süreklilik oluşturmaktadır (Volianskis & Jensen, 2003). Öğrenme ve bellek, bellek süresine ve gücüne, öğrenme deneyim sıklığı ve yoğunluğuna göre derecelendirildiği, nesiller arası epigenetik bellek dışında öğrenme olmadan gerçekleşemeyeceği bir sürekliliğin ayrılmaz parçalarıdır (Lim & Brunet, 2013; Dias vd., 2015). Bu nedenle, mevcut öğrenme mekanizmaları tek bir denemede kodlanan bilgileri açıklayamaz. Öğrenme bir sürekliliğin ayrılmaz parçaları oldukları için bellekten ayırmak teorik olarak mümkün değildir.

2.7. Mevcut Öğrenme Mekanizmaları Tek Bir Denemede Kodlanan Bilgileri Açıklayamaz

İlişkisel öğrenmeye yönelik geleneksel yaklaşımlar, Hebb›in (1949) bir sinapsın tekrarlanan, eşzamanlı aktivasyonunun o sinapsın güçlendirilmesine yol açtığı ilkesini desteklemektedir. Trettenbrein›de (2016), tek bir denemeden sonra sinaptik öğrenme mekanizmalarının bilgiyi nasıl kodlayabildiğini açıklamanın fizyolojik olarak zor olduğunu öne sürmektedir. Bununla birlikte, bir deneme önleyici kaçınma koşullandırması, hipokampusun CA1 nöronlarında

LTP›yi indüklemektedir. Yeni bir ortama tek bir kez maruz kalma, LTP›yi uyarabilir ve hipokampusun CA3 nöronlarında hemen erken gen Arc›ı aktive edebilir (Miyashita vd., 2009). Trettenbrein›de (2016) tek bir denemeden sonra sinaptik öğrenme mekanizmalarının bilgiyi nasıl kodlayabildiğini açıklamanın fizyolojik olarak zor olduğunu öne sürmektedir. Yeni uyaranlar ve bir denemede öğrenmeyi sağlayan sinaptik modifikasyonlara dopamin ve asetilkolin gibi nöromodülatör transmitter salınımı da katkıda bulunmaktadır (Takeuchi vd., 2016). Özetle, Hebbian plastisitesiyle uyum içinde çalışan nöromodülasyon ve ani erken genlerin aktivasyonu, tek denemeli öğrenme örneklerinin sinaptik bir bellek teorisi tarafından nasıl açıklandığına dair mekanik bir açıklama sağlamaktadır.

2.8. Bellek Hücre Düzeyinden Daha Alt Düzeyde (Moleküler) Olabilir

Trettenbrein (2016)'in sinaptik teori eleştirisine, Gallistel & King (2009) de katılmıştır. Sinapsın devre düzeyinde bir yapı olduğu gerçeğine dayandığını, gerçekleştirilmesi için iki farklı nöron ve çok sayıda molekülün gerekli olduğu bir yapı olduğunu belirtilmiştir. Böylece bellek mekanizmasındaki temel birimin moleküler ya da moleküler altı yapısal birimlerin olduğu açıklanmıştır. Burada bağımsız olarak ele alınması gereken iki nokta vardır. Birincisi, sinapsın nöronal bağlantıları içeren bir yapı olduğu gerçeği, sinaptik bir bellek teorisi için bir yük değil, bir varlıktır. Çağrışımsal anılar, beyin devrelerinin yeniden bağlanmasıyla oluşturulmaktadır. Öyle ki, "A" uyarısını temsil eden nöronların (hücre toplulukları) ve "B" uyarısını temsil edenlerin toplamı, sinaptogenez ile birbirine bağlanmaktadır. Bu nöronlar arasındaki mevcut sinapsların güçlendirilmesi veya her ikisinin bir kombinasyonudur (Choi vd., 2018). "A" kodlayan nöronlardaki müteakip aktivite, daha sonra, aktivasyonun yayılması yoluyla, "B"yi kodlayan nöronlarda aktivite ortaya çıkarabilir. Böylece bu iki orijinal ayrı uyaranın her birini temsil eden hücre grupları (bir faz dizisi) arasında bir sinirsel bağlantı sağlamaktadır. Uzamsal uyarandan elde edilen kanıtlar, öğrenmeyi bellekten ayırmak gerektiğini ortaya koymuştur. Belleğin sinaptik kodlanması çok sayıda molekül gerektirmektedir (Liu vd., 2017). Glutamaterjik sinapsın bu çok sayıda molekül tarafından gerçekleştirilen biyokimyasal ve yapısal karmaşıklığı, plastisite'nin biden fazla biçimine izin vermektedir: (i) kısa süreli bellek; (ii) erken veya geç LTP; (iii) LTD; (iv) sinaptik ölçekleme ve (v) mesafeye bağlı ölçekleme (Volianskis vd., 2013; Lisman, 2017a).

Bu çeşitlilik, belleğin çeşitli türlerinin, sürelerinin ve güçlerinin beyinde nasıl temsil edilebileceğini açıklamaya yardımcı olmaktadır. Dolayısıyla, devre

düzeyinde bir yapı olarak sinapsın doğası ve sinaptik değişikliğin üretilmesinde yer alan moleküllerin sayısı, sinaptik bir bellek teorisine engel değildir. Tersine güçlü yönüdür. İkincisi, bellek oluşumuna yol açan hücre içi biyokimyasal olaylar zinciri için önemli kanıtlar mevcuttur. Sinaptik aktivite, cAMP, protein kinazlar, MEK-ERK yolları, CAMKII gibi hücre içi ikinci habercileri tetikler, CREB ve genetik bilginin mRNA'ya transkripsiyonu için DNA'ya bağlanması ve bu bilginin yeni protein sentezi için çevrilmesidir (Kandel, 2001; Kandel vd., 2014; Guzman-Karlsson vd., 2014). Bu hücre içi yollar, AMPAR'ların miktarındaki ve konformasyonel durumundaki değişiklikleri indükleyerek sinaptik aktiviteyi modüle etmektedir. Postsinaptik yoğunluğun yüzey alanını ve sırayla akson-diken ara yüzünün boyutunu dendritik diken başının hacmini ve yeni sinapsların büyümesini sağlamaktadır (Kandel, 2001). Ayrıca, nitrik oksit gibi retrograd sinyaller postsinaptik olarak üretilmekte ve güçlenme sürecinin bir parçası olarak presinaptik nörona gitmektedirler. Bu presinaptik değişiklikler, presinaptik nörondan, nörotransmitter salınımının olasılığını ve gecikmesini değiştirmek için hareket etmektedir. Kuantal salınımın büyüklüğünü, hazır sinaptik veziküller havuzunun boyutunu, presinaptik kalsiyum kanallarının miktarını ve tepkisini ve presinaptik kalsiyum'u modüle etmektedir (Costa vd., 2017). Bu presinaptik modifikasyonlar, sinaptik etkinliği güçlendirmek veya baskılamak için iki yönlü olarak hareket etmektedir (Fioravante & Regehr, 2011; Regehr, 2012; Yang & Calakos, 2013). Son olarak, CREB aracılı içsel plastisite, submoleküler olarak tanımlanabilir (Josselyn & Frankland, 2018; Lisman vd., 2018). Dolayısıyla Trettenbrein'de (2016) öne sürülen belleğin doğası gereği submoleküler olduğu önermesi doğrudur, ancak hala eksiktir.

Belleğin sinaptik plastisite modelini destekleyen bir kanıt da, hem belleğin hem de sinaptik plastisitenin en az iki ayrı zamansal aşamadan oluşmasıdır. Kısa süreli bellek 1–2 saat sürer. E-LTP'de 1-2 saat sürer ve kinaz aktivitesi (CaMKII) fosfataz aktivitesi üzerinde baskınlık uyguladığı sürece sürdürülen önceden mevcut proteinlerin geçici modifikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Baskınlık fosfataz aktivitesine doğru kaydığında, belleğin altında yatan biyokimyasal substratlar hızla uzaklaştırılır ve bellek kaybolmaktadır (Munton vd., 2004). Uzun süreli bellek süresi değişkendir, ancak genellikle 2 saatten daha uzun sürdüğü ve günler, haftalar, yıllar ve hatta bir ömür boyu sürebileceği kabul edilmektedir. L-LTP'nin altında yatan protein sentezi, yalnızca proteinleri ve yapısal bileşenleri destekleyen sinaptik güçlenme üretmekten değil, aynı zamanda bu uzun süreli belleğin uzun süre korunmasına izin verebilen kalıcı kinazların üretilmesinden de sorumludur (Jalil vd., 2015). Bu nedenle, bu

zamansal örtüşme, E-LTP sırasında meydana gelen sinaptik değişikliğin, kısa süreli bellek oluşumunun nörobiyolojik bağıntısı olarak hizmet ettiğinin kanıtı olarak hizmet ederken, L-LTP'de yer alan bu sinaptik değişiklikler, uzun süreli bellek oluşumunun nörobiyolojik bağıntısını temsil etmektedir.

Trettenbrein (2016), Gallistel & King (2009)'in argümanlarının son bir bileşeni belleğin submoleküler olabileceğidir. Nöral ölçeklemenin inanılmaz derecede hızlı olması, bellek mekanizmasının submoleküler olduğu tezini kuvvetlendirmektedir. Sinaptik teoride belleği temsil eden hücre içi sinyalleşme basamakları, protein sentezi ve morfolojik değişiklikler yavaş gerçekleşmektedir. Ancak belleği kullanmak için bu değişiklikleri beklemeye gerek yoktur. Elektriksel yankılanmalar, bilgiyi bir dizi geçici, transkripsiyondan bağımsız, kinaz aktivitesine bağlı, biyokimyasal değişiklikler olarak ortaya koyan sinaptik E-LTP'yi indüklemektedir. Bu nedenle, sinaptik bir bellek teorisi, bu bilginin edinilmesi ve daha uzun süreli protein sentezi ve konsolidasyonda yer alan morfolojik değişiklikler yoluyla daha sonraki stabilizasyonu arasında var olan geçici eksikliğe rağmen, bilginin anında hesaplama kullanımı için hızla mevcut olmasını sağlamaktadır. Bu da belleğin karmaşıklığını açıklamak için sinaptik bir teoriden ayrılmanın gerekmediğinin kanıtıdır.

Bellek oluşumu hem genetik hem de epigenetik süreçleri içermektedir. DNA'dan mRNA'ya genetik bilginin transkripsiyonu, histon asetilasyonu, histon metilasyonu ve DNA metilasyonunu içermektedir (Mazzio & Soliman, 2012; Zovkic & Sweatt, 2013). Trettenbrein (2016) tarafından vurgulanan bu hücre içi değişikliklerin, bellek oluşumunda ve devam etmesinde yer alırken, sinapstan bağımsız bir bellek açıklaması sağlamaz. Bu tür değişiklikler, elektriksel aktivite akışını ve dolayısıyla beyindeki deneyime bağlı belleğin ifadesi için gerekli bilgiyi değiştirmeden yoksundur. Bu değişiklikler, sinapsların nöral aktivitenin sürekli yeniden yönlendirilmesine izin veren çeşitli genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu epigenetik süreçler, nörotransmiterler (dopamin, serotonin, vb.), hormonlar (kortikosteron, androjenler), nöropeptidler (oksitosin, ACTH) ve hatta sitokinler dahil olmak üzere diğer kimyasal haberciler tarafından anıların modülasyonuna izin vermektedir. Bunların tümü dış ve iç uyaranlarla aktive edilebilir, duyguları, motivasyonları, düşünceleri ve anıları içermektedir (Davis vd., 1994; Berger vd., 2009).

Ayrıca saklanan anıların yeniden etkinleştirilmesi, onların geçici olarak konsolide olmamalarına ve kararsız olmalarına neden olarak, önceden var olan anıları yeni bilgilerle değiştirme fırsatı sunar. Yeniden etkinleşen anılar daha sonra yeniden birleştirilmektedir. Bu alınan hatıralar daha sonra yeniden

birleştirilir ve orijinal hatıraların yeni bilgilerle karıştırılmasına ve yeni hatıraların depolanmasına yol açmaktadır (McKenzie & Eichenbaum, 2011; Almeida-Correa & Amaral, 2014). Belleğin geri çağrılması hücre topluluklarındaki deneyimsel olarak değiştirilmiş sinapslar ve belleğin temsil edildiği faz dizileri aracılığıyla yankılanma aktivitesini yönlendirerek yapılmaktadır. Bu, onu Kırılgan ve değişime açık olan çalışma belleği operasyonlarına tabi tutar (Lee vd., 2017). Aktive edilmiş sinapslarda, hücre içi biyokimyasal değişiklikler ve protein sentezi olmaktadır. Bu da sinapsta deneyimlenen aktivite modeliyle tutarlı bir şekilde sinapsı yeniden şekillendirmektedir (Lee vd., 2011). Bellek oluşumunda, hücre toplulukları ve faz dizilerindeki sinapsların yeniden şekillenmesi, yeni bilgileri içerebilir veya geri alınan belleği içeren mevcut bilgileri değiştirebilir (Bonin & De Koninck, 2015; Kastner vd., 2016). Böylece, yeniden konsolidasyonun nörofizyolojik temeli, sinaptik bir bellek teorisi için destek sağlamaktadır.

3. BELLEK OLUŞUMU SIRASINDA SİNAPSLARIN YENİDEN ŞEKİLLENMESİ

Hebb (1949) tarafından belirtildiği gibi, A hücresinin B hücresinin ateşlenmesi üzerindeki etkinliğini artırmak için "bazı büyüme süreçleri veya metabolik değişimler" gerçekleşmektedir. Hücre içi biyokimyasal yolların, gen ekspresyonunun, epigenetik faktörlerin ve protein sentezinin aktivasyonu, hücre topluluklarındaki sinapsların yeniden şekillenmesine (güçlenmesine veya zayıflamasına) yol açmaktadır. Sinaptik güçte değişikliklere yol açan birçok farklı büyüme süreci ve metabolik değişiklik vardır. Bunlardan bazıları şunlardır: (1) uyarıcı; (2) inhibitör; (3) sinapsın boyutu; (4) iyon kanalları; (5) dendritler, butonlar (De Roo vd., 2008; Yang vd., 2016; Choi vd., 2018). Farklı aktivite örnekleri, aktiviteye bağlı sinaptik plastisite sırasında sinapsı adaptif olarak yeniden şekillendirmeye hizmet eden spesifik hücre içi biyokimyasal sinyalleşme basamaklarını yönlendirmektedir. Örneğin davranış ve bilişi en iyi şekilde organize etmek için sinaps yoluyla postsinaptik kalsiyum geçişlerini oluşturmaktır. Kalsiyum daha sonra nNOS, CaMKII, post-sinaptik adenil siklaz (AC) gibi çeşitli efektörleri aktive eden kalmodulin dahil olmak üzere kalsiyum bağlayıcı proteinlere bağlanmaktadır. Bu efektörler pre and postsinaptik elementleri sinaptik etkinliği arttırmak için yeniden şekillendirebilen kinazları, genleri ve diğer proteinleri aktive etmektedir (Kandel, 2012; Choi vd., 2018). Önceden var dikenlerin büyümesi ve yeni dendritik dikenlerin oluşumu gibi yeniden yapılanma değişiklikleri, büyüklük olarak uyaran derecesi ile ilişkilidir

(Yang vd., 2009). Böylece, hücre içi metabolik değişiklikler sinaptik yeniden şekillenmeyi modüle etme işlevi görmektedir.

Trettenbrein'e (2016) yönelik eleştiriler de gelmiştir. Bu eleştiriler sinaptik bellek kuramının geçersiz olmadığıdır. Sinaptik bellek teorisinin geçersiz olmadığı, ancak eksik olduğu belirlenmiştir. Bu teoride sinaptik plastisite ve hücre içi biyokimyasal değişikliklerin belleğin iki bileşeni olduğu öne sürülmüştür. Sorun, belleğin hücre içi biyokimyasal değişiklikler tarafından aktive edilen sinaptik değişikliklerden mi yoksa belleğin sinaptik plastisite yoluyla ifade edilen hücre içi biyokimyasal değişikliklerden mi oluştuğudur. Şu anda savunulan fikir Hebb tarafından tasarlandığı şekliyle belleğin ayrılmaz bir şekilde nöronların hem sinaptik plastisitesinden hem de içsel plastisitesinden oluştuğudur (Lisman vd., 2018).

3.1. Sinaptik Değişim ve Hücre Toplulukları Bellek Teorileri İçin Temeldir

Hebb (1949, 59), teorisinin yeni keşifler ışığında gözden geçirilmesi gerektiğini fark etmiştir. Sinaptik plastisite, hücre toplulukları hakkındaki fikirlerinin yeni araştırmaları ve tartışmaları teşvik etmeye devam etmesi, onun önsezisine bir övgüdür. Örneğin, Hebb'in fikirleri, öğrenme ve hafıza, öğrenme ve gelişme, hafıza süresi, karar verme ve dil öğreniminin fizyolojik mekanizmaları üzerine yeni araştırmaları teşvik etmeye devam etmektedir (Wennekers vd., 2006).

3.2. Hücre Grupları Nörogörüntüleme ile Doğrulandı

Hebb'in öğrenme ve belleğin nörofizyolojik kuramı, Pavlov'un belleğe objektif yaklaşımında kaçındığı dikkat, algı, düşünce ve zihin gibi psikolojik kavramlarla sinaptik nörofizyoloji bütünleştirilmiştir. Belleğin hem psikolojik hem de fizyolojik mekanizmalarını anlamak için kullanılan nörogörüntüleme teknikleri, Hebb'in fikirlerinin belleği açıklamada büyük katkısı olduğunu göstermiştir.

3.3. Hebb'in Sinaptik Öğrenme Kuralı ve Hücre Birleşimi Teorisi Hesaplamalı Sinirbilim ve Robotikte Kullanılmaktadır

Hebb'in hücre kümeleri ve faz dizileri kavramı, davranışın kortikal kontrolü teorilerini, bellek ağ teorilerini ve bellek süreçlerinin bilgisayar modellerini geliştirmek için kullanılmıştır (Lansner, 2009). Palm vd., (2014),

hücre düzeneği teorisinin daha da geliştirilmesi, temel nöronal mekanizmalarla ilgili nörofizyolojik ve biyofiziksel bulgular bir yandan nöronal aktivasyon ve etkileşimin ayrıntılı zamansal süreçleri diğer yandan hesaplama argümanları ve gereksinimleri tarafından yönlendirilmiştir. Hücre birleştirme teorisi, kortekste bellek depolama yerinin altında yatan anatomik özelliklerin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (Palm vd., 2014). Beynin bilgisayar modelleri, ani zamanlamaya bağlı plastisiteye dayalı sinir ağları oluşturmak için Hebbian öğrenme kurallarını ve hücre gruplarını kullanmıştır (Markram vd., 2011). Hebbian öğrenme kuralları ve hücre düzenekleri robotik olarak simule edilmiştir. Beyin görüntüleme çalışmaları, bilgisayar modelleme ve robotik çalışmalar Hebbian öğrenme kurallarını ve hücre gruplarını akıllı robotlar geliştirmek için kullanılmaktadır.

KAYNAKÇA

Almeida-Correa, S., and Amaral, O. B. (2014). Memory labilization in reconsolidation and extinction—evidence for a common plasticity system? *J. Physiol. Paris 108*, 292–306. doi: 10.1016/j.jphysparis.2014.08.006

Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhattar, R., and Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes Dev. 23*, 781–783. doi: 10.1101/gad.1787609

Blackiston, D. J., Shomrat, T., and Levin, M. (2015). The stability of memories during brain remodeling: a perspective. *Commun. Integr. Biol. 8*, e1073424. doi: 10.1080/19420889.2015.1073424

Bonin, R. P., and De Koninck, Y. (2015). Reconsolidation and the regulation of plasticity: moving beyond memory. *Trends Neurosci. 38*, 336–344. doi: 10.1016/j.tins.2015.04.007

Bradley, C., and Pearson, J. (2012). The sensory components of high-capacity iconic memory and visual working memory. *Front. Psychol. 3*, 355. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00355

Butler, C. W., Wilson, Y. M., Gunnersen, J. M., and Murphy, M. (2015). Tracking the fear memory engram: discrete populations of neurons within amygdala, hypothalamus and lateral septum are specifically activated by auditory fear conditioning. *Learn. Mem. 22,* 370–384. doi: 10.1101/lm.037663.114

Buzsáki, G. (2010). Neural syntax: cell assemblies, synapsembles and readers. *Neuron, 63*, 362–385. doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.023

Caporale, N., Dan. Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. Annu Rev. *Neurosci. 31*, 25-46. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125639.

Choi, J.-H., Sim, S. E., Kim, J.-I., Choi, D., Oh, J., Ye, S., et al. (2018). Interregional synaptic maps among engram cells underlie memory formation. *Science, 360*, 430–435. doi: 10.1126/science.aas9204

Costa, R. P., Mizusaki, B. E. P., Sjostrom, P. J., and van Rossum, M. C. W. (2017). Functional consequences of pre- and postsynaptic expression of synaptic plasticity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 372*, 20160153.doi: 10.1098/rstb.2016.0153

Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term and working memory? *Prog. Brain Res. 169*, 323–338. doi: 10.1016/s0079-6123(07)00020-9

Davis, M., Rainnie, D., and Cassell, M. (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends Neurosci. 17*, 208–214.doi: 10.1016/0166-2236(94)90106-6

De Roo, M., Kaluser, P., Garcia, P. M., Poglia, L., and Muller, D. (2008). Spine dynamics and synapse remodeling during LTP and memory processes. *Prog. Brain Res. 169*, 199–207. doi: 10.1016/s0079-6123(07)00011-8

Dias, B. G., Maddox, S. A., Klengel, T., and Ressler, K. J. (2015). Epigenetic mechanisms underlying learning and the inheritance of learned behaviors. *Trends Neurosci. 38*, 96–107. doi: 10.1016/j.tins.2014.12.003

Fernandez-Moya, S. M., Bauer, K. E., and Kiebler, M. A. (2014). Meet the players: local translation at the synapse. *Front. Mol. Neurosci. 7*, 84. doi: 10.3389/fnmol.2014.00084

Fioravante, D., and Regehr, W. G. (2011). Short-term forms of presynaptic plasticity. Curr. Opin. *Neurobiol. 21*, 269–274. doi: 10.1016/j.conb.2011.02.003

Gallistel, C. R., and King, A. P. (2009). *Memory and the Computational Brain: Why Cognitive Science Will Transform Neuroscience*. Chichester, NJ: WileyBlackwell. doi: 10.1002/9781444310498

Gallistel, C. R., and Balsam, P. D. (2014). Time to rethink the neural mechanisms of learning and memory. *Neurobiol. Learn. Mem. 108*, 136–144. doi: 10.1016/j.nlm.2013.11.019

Gallistel, C. R., and Matzel, L. D. (2014). The neuroscience of learning: beyond the Hebbian synapse. *Annu. Rev. Psychol. 64*, 169–200. doi: 10.1146/annurevpsych-113011-143807

Glanzman, D. L.(2013). PKM and the maintenance of memory. F1000 *Biol. Rep.5*,4. doi:10.3410/b5-4

Guzman-Karlsson, M. C., Meadows, J. P., Gavin, C. F., Hablitz, J. J., and Sweatt, J. D. (2014). Transcriptional and epigenetic regulation of Hebbian

and non-Hebbian plasticity. *Neuropharmacology 80*, 3–17. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.001

Hebb, D. O. (1949). *The Organisation of Behaviour*. New York, NY: John Wiley & Sons.

Hebb, D. O. (1959). *A neuropsychological theory, in Psychology: A Study of A Science*, (Vol. 1) ed. S. Koch (New York,NY: McGraw Hill), 622–643.

Jalil, S.J., Sacktor, T.C., Shouval, H.Z.(2015) Atypical PKCs in memory maintenance: the roles of feedback and redundancy. *Learn Mem. 22*(7), 344-53. doi: 10.1101/lm.038844.115.

Jarome, T. J., and Helmstetter, F. J. (2014). Protein degradation and protein synthesis in long-term memory formation. *Front. Mol. Neurosci. 7*, 61.doi: 10.3389/fnmol.2014.00061

Jirenhed, D. A., Rasmussen, A., Johnasson, F., and Hesslow, G. (2017). Learned response sequences in cerebellar Purkinje cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 114*, 6127–6132. doi: 10.1073/pnas.1621132114

Johnston, D., Williams, S., Jaffe, D., and Gray, R. (1992). NMDA-receptorindependent long-term potentiation. *Annu. Rev. Neurosci. 54*, 489–505. doi: 10.1146/annurev.physiol.54.1.489

Josselyn, S. A., Köhler, S., and Frankland, P. W. (2015). Finding the engram. *Nat. Rev. Neurosci. 16*, 521–534. doi: 10.1038/nrn4000

Josselyn, S. A., and Frankland, P. W. (2018). Memory allocation: mechanisms and function. *Annu. Rev. Neurosci. 41*, 389–413. doi: 10.1146/annurev-neuro080317-061956

Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science 294,* 1030–1038. doi: 10.1126/science.1067020

Kandel, E. R., Dudai, Y., and Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell, 157*, 163–186. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.001

Kandel, E. R. (2012). The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB1, CREB-2. and CPEB. *Mol. Brain 5*, 14. doi: 10.1186/1756-6606-5-14

Kastner, D. B., Schwalger, T., Ziegler, L., and Gerstner, W. (2016). A model of synaptic reconsolidation. *Front. Neurosci. 10*, 206. doi: 10.3389/fnins.2016.00206

Kato, H. K., Watabe, A. M., and Manabe, T. (2009). Non-Hebbian synaptic plasticity induced by repetitive postsynaptic action potentials. *J. Neurosci. 29*, 11153–11160. doi: 10.1523/jneurosci.5881-08.2009

Khalaf, O., and Gräff, J. (2016). Structural, synaptic and epigenetic Dynamics of enduring memories. *Neural Plast. 2016*, 3425908. doi: 10.1155/2016/3425908

Lansner, A. (2009). Associative memory models: from the cell-assembly theory to biophysically detailed cortex simulations. *Trends Neurosci. 32*, 178–186. doi: 10.1016/j.tins.2008.12.002

Lee, S., Kim, J., and Choi, S. (2011). in vitro synaptic reconsolidation in amygdala slices prepared from rat brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun. 407*, 339–342. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.03.019

Lim, J. P., and Brunet, A. (2013). Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends Genet. 29*, 176–186. doi: 10.1016/j.tig.2012.12.008

Lisman, J., Cooper, K., Sehgal, M., and Silva, A. J. (2018). Memory formation depends on both synapse-specific modifications of synaptic strength and cell-specific increases in excitability. *Nat. Neurosci. 21*, 309–314.doi: 10.1038/s41593-018-0076-6

Lisman, J. (2017a). Glutamatergic synapses are structurally and biochemically complex because of multiple plasiticity processes: long-term potentiation, long-term depression, short-term potentiation and scaling. *Philos. Trans. R.Soc. Lond. B Biol. Sci. 372,* 20160260. doi: 10.1098/rstb.2016.0260

Liu, K. K. L., Hagan, M. F., and Lisman, J. E. (2017). Gradation (approx. 10 size states) of synaptic strength by quantal addition of structural modules. Philos. *Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 372*, 20160328. doi: 10.1098/rstb.2016.0328

Markram, H., Gerstner, W., and Sjöström, P. J. (2011). A history of spike-timingdependent plasticity. Front. Synaptic. *Neurosci. 3*, 4. doi: 10.3389/fnsyn.2011.00004

Mazzio, E. A., and Soliman, K. F. A. (2012). Basic concepts of epigenetics. *Epigenetics 7*, 119–130. doi: 10.4161/epi.7.2.18764

McKenzie, S., and Eichenbaum, H. (2011). Consolidation and reconsolidation: two lives of memories. *Neuron, 71*, 224–233. doi: 10.1016/j.neuron.2011.06.037

Miyashita, T., Kubik, S., Haghighi, N., Steward, O., and Guzowski, J. F. (2009). Rapid activation of plasticity-associated gene transcription in hippocampal neurons provides a mechanism for encoding of one-trial experience. *J. Neurosci. 29*, 898–906. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4588-08.2009

Munton, R. P., Vizi, S., Isabelle, M., and Mansuy, M. (2004). The role of protein phosphtase-1 in the modulation of synaptic and structural plasticity. *FEBS Lett. 567*, 121–128. doi: 10.1016/s0014-5793(04)00506-x

Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C. D., Lin, J. Y., Tsien, R. Y., and Malinow, R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature, 511*, 348–352. doi: 10.1038/nature13294

Neves, G., Cooke, S. F., and Bliss, T. V. P. (2008). Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat. Rev. Neurosci. 9*, 65–75. doi: 10.1038/nrn2303

Palm, G., Knoblauch, A., Hauser, F., and Schuz, A. (2014). Cell assemblies in the cerebral cortex. Biol. *Cybern. 108,* 559–572. doi: 10.1007/s00422-014-0596-4

Piochon, C., Kruskal, P., MacLean, J., and Hansel, C. (2013). Non-Hebbian spike timing-dependent plasticity in cerebellar circuits. Front. *Neural Circuits 6*, 124.doi: 10.3389/fncir.2012.00124

Poo, M. M., Pignatelli, M., Ryan, T. J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T., Martin, K. C., et al. (2016). What is memory? The present state of the engram. *BMC Biol.14*, 40. doi: 10.1186/s12915-016-0261-6

Rajasethupathy, P., Antonov, I., Sheridan, R., Frey, S., Sander, C., Tuschl, T., et al. (2012). A role for neuronal piRNAs in the epigenetic control of memory-related synaptic plasticity. *Cell, 149*, 693–707. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.057

Rekart, J.& Sandoval, C. J. & Bermúdez-Rattoni, F. & Routtenberg, A. (2007). *Remodeling of hippocampal mossy fibers is selectively induced seven days after the acquisition of a spatial but not a cued memory task.* Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.). 14. 416-21. 10.1101/lm.516507.

Regehr, W. G. (2012). Short-term presynaptic plasticity. Cold Spring Harb. *Perspect. Biol. 4*, a005702. doi: 10.1101/cshperspect.a005702

Sacktor, T. C. (2008). PKMzeta, LTP maintenance, and the dynamic molecular biology of memory storage. *Prog. Brain Res. 169*, 27–40. doi: 10.1016/s0079-6123(07)00002-7

Saucier, D., and Cain, D. P. (1995). Spatial learning without NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Nature, 378,* 186–189.doi: 10.1038/378186a0

Sehgal, M., Song, C., Ehlers, V. L., and Moyer, J. R. Jr. (2013). Learning to learn - intrinsic plasticity as a metaplasticity mechanism for memory formation. *Neurobiol. Learn. Mem. 105*, 186–199. doi:10.1016/j.nlm.2013.07.008

Takeuchi, T., Duszkiewicz, A. J., and Morris, R. G. M. (2014). The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 369*, 20130288. doi: 10.1098/rstb.2013.0288

Titley, H. K., Brunel, N., and Hansel, C. (2017). Toward a neurocentric niew of learning. *Neuron, 95*, 19–32. doi: 10.1016/j.neuron.2017.05.021

Trettenbrein, P. C. (2016). The demise of the synapse as the locus of memory: a looming paradigm shift? *Front. Syst. Neurosci. 10*, 88. doi: 10.3389/fnsys.2016.00088

Wennekers, T., Garagnani, M., and Pulvermüller, F. (2006). Language models based on Hebbian cell assemblies. *J. Physiol. Paris 100*, 16–30. doi: 10.1016/j.jphysparis.2006.09.007

Windholz, G. (1995). Pavlov on the conditioned reflex method and its limitations. *Am. J. Psychol. 108*, 575–588. doi: 10.2307/1423074

Volianskis, A., and Jensen, M. S. (2003). Transient and sustained types of long-term potentiation in the CA1 area of the rat hippocampus. *J. Physiol. 550*, 459–492. doi: 10.1113/jphysiol.2003.044214

Volianskis, A., Collingridge, G. L., and Jensen, M. S. (2013). The roles of STP and LTP in synaptic encoding. *PeerJ 1*, e3. doi: 10.7717/peerj.3

Yang, G., Pan, F., and Gan, W. B. (2009). Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature, 462*, 920–924. doi: 10.1038/nature08577

Yang, Y., and Calakos, N. (2013). Presynaptic long-term plasticity. *Front. Synaptic. Neurosci. 5*, 8. doi: 10.3389/fnsyn.2013.00008

Yang, Y., Liu, D. Q., Huang, W., Deng, J., Sun, Y., Zuo, Y., et al. (2016). Selective synaptic remodeling of amygdalocortical connections associated with fear memory. *Nat. Neurosci. 19*, 1348–1355. doi: 10.1038/nn.4370

Zovkic, I. B., and Sweatt, J. D. (2013). Memory-associated dynamic regulation of the ‘‘stable’’ core of the chromatin particle. *Neuron, 87*, 1–4. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.025

BÖLÜM 11

NÖROPLASTİSİTE

"Beynimiz, yaşam boyunca daha önce mümkün olmadığı kadar kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir."
Michael S. Gazzaniga

GİRİŞ

Plastisite veya nöroplastisite, deneyimlerin beyindeki nöral yolları nasıl yeniden düzenlediğini tanımlar. Yeni şeyler öğrendiğimizde veya yeni bilgileri ezberlediğimizde beyinde uzun süreli işlevsel değişiklikler meydana gelir. Nöral bağlantılardaki bu değişiklikler, nöroplastisite olarak bilinmektedir. Nöronal plastisite veya nöroplastisite, beynin uyaranlara yanıt olarak sinapslarını yeniden düzenlediği biyolojik süreçtir. Beyin her zaman işleyişini optimize etmeyi amaçlar ve bu nedenle, ilgili sinir ağlarını güçlendiren ve ilgisiz olanları zayıflatan, öğrenme ve bellek gibi süreçleri destekleyen, ilgili sinir ağlarını sık sık geliştiren biyolojik sistemler vardır. Belirli sinaps bağlantılarındaki değişiklikler, farklı işlevlerden sorumlu olabilecek daha büyük sinir ağlarındaki değişikliklere katkıda bulunur. Bu sinir ağları öğrenme sonucunda oluşabilir veya bellek oluşumuna yardımcı olabilir. Bu bölümde nöroplastisitenin tarihsel gelişimi, nöroplastisite teorisi ve prensipleri ile öğrenme ve bellek oluşumundaki rolü açıklanmaya çalışılmıştır.

1. NÖROPLASTİSİTE

Beyin plastisitesi veya nöroplastisitesi, sinir dokusunun yeni nöronlar arası bağlantılar, sinapslar (sinaptogenez) oluşturma veya beyindeki işe yaramayan, işlevsiz (nörodejenerasyon) nöronları yeni nöronlarla değiştirme (nörogenez) için doğal kapasitesidir. Sinaptik plastisite, sinaptik gücü değiştirme yeteneğidir. Güçteki değişiklikler nörotransmitterleri içermektedir. Nöroplastisite, öğrenme ve belleğin önemli nörokimyasal temelini oluşturmaktadır. Fonksiyonel olarak nöroplastisite öğrenme ve bellek süreçlerine dönüşebilen hızlı adaptasyon ve

onarım için nöron fonksiyonlarının yeniden düzenlenmesidir (Citry & Malenka, 2008).

1.1. Nöroplastisite'ye Tarihsel Bakış

Nörobilim'in babası olarak anılan Cajal, 1900'lerin başında nöral plastisiteden bahsetmiştir. Kendi dönemindeki yaygın görüşe ters düşse de, beynin yetişkinlikte de değişebileceğine inanıyordu (Cajal, 1890). 1960'lara kadar çok kullanılmasa da "nöroplastisite" kelimesi ilk defa nöron yapılarında gözlemlenen değişiklikleri tanımlamak için 1948'de Polonyalı sinirbilimci Konorski (1948) tarafından kullanılmıştır. 1960'larda nöronların travmatik bir olaydan sonra tekrardan organize olabildiği keşfedilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar stresin sadece beyin fonksiyonlarını değil beynin yapısını da değiştirebildiğini göstermişlerdir. 1990'larda sonuçları kesin olmasa da araştırmalar stresin beyin hücrelerini öldürebildiğini göstermiştir. Plastisite kavramı 1949'da presinaptik ve postsinaptik nöronların eşzamanlı aktivasyonunun sinaptik bağlantılarının gücünü arttırdığını belirten Donald Hebb (1949) tarafından tanımlanmıştır (Cooper, 2005). Sinaptik plastisite terimi, sinaptik iletişimin etkinliğindeki aktiviteye bağlı değişiklikleri ifade etmektedir.

1949'da Donald Hebb, nöronal düzeyde öğrenme ve bellek mekanizması hakkında bir hipotez geliştirmiştir. Gözlemler, araştırmacıların insan belleğinin işlev bozukluğunu hipokampusla ilişkilendirmesini sağlamıştır (Scoville & Milner, 1957). Bu gelişmeler, memeli beynindeki sinaptik plastisite alanındaki araştırmaları teşvik etmiştir (Blundon, 2008). Sinaptik plastisite en kapsamlı şekilde, öğrenme ve belleğin, özellikle de bildirimsel (eksplisit) belleğin yeri olan hipokampustaki Schaffer-kollateral yolunda çalışılmıştır (Bliss vd., 2007). 1973 yılında, Bliss ve arkadaşları presinaptik liflerin perforan yolunun tetanik uyarımının, dentat girus bölgesindeki granül hücreler üzerindeki postsinaptik bölgelerde elektrik uyarısına yüksek tepkilerle sonuçlandığını bildirmişlerdir. Deneyler, anestezi uygulanmış tavşanlarla in vivo olarak gerçekleştirildi. Bilgi depolama için hücresel bir substrat olarak hizmet edebilen postsinaptik potansiyelin yükselmesi nedeniyle LTP etkisi olarak adlandırılmıştır (Bliss & Lomo, 1973).

Yapılan çalışma sonuçları, sinaptik plastisitenin ve belleğin bağıntılı olduğunu göstermiştir. Davranışsal ve in vitro çalışmalar, LTP gibi aktiviteye bağlı sinaptik modülasyonların beyinde bilgi depolamada rol oynadığını göstermektedir. Bu fikir, "sinaptik plastisite ve bellek hipotezi" olarak önerilmiştir ve sinaptik plastisite çalışmasının arkasındaki ana itici güç olmuştur (Martin vd.,

2000). Sinaptik plastisite, hem nörotransmisyonun gücündeki, etkinliğindeki kısa süreli değişiklikleri hem de sinaps yapısındaki uzun süreli değişiklikleri içermektedir (Kandel, 2001). Tekrarlanan elektrik stimülasyonuna yanıt olarak sinaptik güçteki veya etkinlikteki değişikliklerin deneysel modellerinin, nöronal düzeyde fizyolojik plastisiteyi taklit ettiği düşünülmektedir. Sinaptik iletimin etkinliği LTP'de olduğu gibi artabilmekte veya plastisite sonucu LTD'de olduğu gibi azalabilmektedir. Nöronlar arasında milyonlarca bağlantıya dağılmış hem pozitif hem de negatif sinaptik güçteki bu değişikliklerin, öğrenme ve bellek için fiziksel ve biyokimyasal substratları oluşturduğuna inanılmaktadır.

Hipokampal LTP, öğrenme ve bellek çalışmaları için favori bir model haline gelmiştir. Bunun nedenlerinden birincisi, insanlar da dahil olmak üzere kemirgenler ve yüksek primatlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen, hipokampusun çeşitli uzun süreli bellek biçimlerinde yer alan sinir sisteminin kritik bir bileşeni olduğuna dair ikna edici kanıtların olmasıdır. İkincisi, LTP'nin çeşitli özellikleri, onu bilgi depolama için çekici bir hücresel mekanizma haline gelmesidir. Bellek LTP ile hızla oluşur, tekrarlama ile uzatılır ve güçlendirilir. Aynı postsinaptik hücre üzerindeki bitişik sinapslarda değil, afferent aktivite tarafından aktive edilen sinapslarda ortaya çıkması bakımından girdiye özgüdür (Malinow & Malenka, 2002). Yıllarca beyin, yenilenemez bir organ olarak görülmüştür. Sanki kişilere bahşedilen bir miktar beyin hücresi vardır ve bu hücreler, onları canlı tutma çabasından bağımsız olarak, kişi yaşlandıkça yavaşça ölmektedir. Ramón y Cajal'ın tarifine göre, yetişkinlerde sinir yolakları sabit gibidir. Bu araştırmaya göre beyin hücreleri ölebilir, adapte olup yeni bağlantılar kurabilir ve belki de büyüyüp yenilenebilmektedir. Bu nörojenez veya nörogenez olarak bilinmektedir (Altman & Das,1965).

2. NÖROPLASTİSİTE TEORİSİ VE PRENSİPLERİ

Pek çok nörolog nöroplastisiteyi bir şemsiye terim olarak kullanmaktadır. Ancak bu farklı alanlarda çalışan araştırmacılara farklı anlamlar ifade edebilmektedir. Kısacası, bu terimin kapsamı konusunda fikir birliğine varılmış değildir (Blundon & Zakharenko, 2008; Kandel, 2001). Güncel bilgilere göre iki tip nöroplastisiteden bahsedilmektedir. Nöronlar ya da sinapslar arasındaki bağlantıların güçlendiği ya da zayıfladığı yapısal nöroplastisite ve öğrenmeye ve gelişime bağlı olarak sinapslarda oluşan kalıcı değişimlere sebep olan fonksiyonel nöroplastisite'dir (Bliss & Cooke, 2011). Her iki tip de heyecan verici bir potansiyele sahip ama şu an en çok ilgi çeken yapısal nöroplastisite'dir.

Bazı fonksiyonların yeniden yönlendirilebildiği, kurulabildiği ve öğrenilebildiği bilinmektedir. Ancak beynin asıl yapısında gerçekleşen değişiklikler gizemini hala korumaktadır. Beyin, bilgi işleme ve depolama sistemidir. Beynin yapı taşları olan nöronlar, yapısal ve işlevsel olarak bu işlevleri yerine getirmek için uzmanlaşmıştır (Martin vd., 2000).

Nöronal membran, aksiyon potansiyeli adı verilen elektrokimyasal sinyaller biçiminde sinir uyarılarını iletmesini sağlayan çeşitli iyon kanalı ve iyon pompası proteinleri ile donatılmıştır. Dendritler ve aksonlarla nöronun oldukça dallanmış yapısı, yalnızca bu sinyallerin iletilmesine değil, aynı zamanda çoklu girdileri entegre ederek bilgi işlemeye de yardımcı olmaktadır. Bilginin depolanması ise, bilgi girişini kaydetme işlevine hizmet edecek aktiviteye bağlı olarak beyinde kalıcı değişikliklerle gerçekleşmektedir. Beynin bu olağanüstü özelliği, plastisite olarak bilinir. İç ve dış uyaranlara yanıt olarak beynin yapılarında ve işlevlerinde değişikliklere neden olmaktadır. Plastisite, nöral devrelerin deneyimleme ve dolayısıyla gelecekteki düşünce, davranış ve duyguyu değiştirme sonucunda modifikasyonlara uğrama yeteneği olarak tanımlanabilir (Malenka & Bear, 2004).

Sinapsların, sinaptik plastisite ile mümkün kılınan birincil bilgi depolama alanları olduğu anlaşılmıştır. Sinaptik plastisite, sinapsların özelliklerinde belirli aktivite kalıplarına bağlı olarak kalıcı değişikliklere uğrayabilen hücresel bir olaydır. Sinaptik aktivite beyne gelen bilgiyi temsil ettiğinden, sinapslarda ortaya çıkan kalıcı değişikliklerin bilginin engramı veya kaydı olarak hizmet ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle, sinaptik plastisite olaylarının altında yatan mekanizmalar, öğrenme ve belleğin moleküler temeli olarak dikkat çekmiştir. Sinaptik plastisite, ilk olarak 1949'da Donald Hebb tarafından hafıza için bir hücresel mekanizma olarak önerilmiştir. Hebb'in varsayımına göre, sinaptik iletim yoluyla iki nöron arasındaki sinapslarda tekrarlanan iletişim, bu nöronlar arasındaki iletim etkinliğinde bir artışa neden olmaktadır. Buna göre, Hebbian şartlandırmasının indüksiyonu için hem presinaptik hem de postsinaptik aktiviteye ihtiyaç vardır. Bliss & Lomo tarafından 1973'te (Bliss & Lomo, 1973) Long term potentiation (LTP / Uzun süreli güçlenme) keşfi, sinaptik plastisitenin ilk göstergesiydi. LTP, öğrenme ve bellekten sorumlu bir mekanizma için gerekli tüm özelliklere sahiptir. Bu nedenle öğrenme ve bellek için hücresel bir bağıntı veya hücresel model sistemi olarak kabul görmüştür (Kandel vd., 2000; Kandel, 2001).

Memeli beyni, yüksek düzeyde organize olmuş nöron ağlarında bilgiyi işleme ve depolama konusunda büyüleyici bir yeteneğe sahiptir. Sinaptik plastisite,

sinaptik bağlantıda değişikliklere neden olmak için deneyimler tarafından üretilen nöral aktivite modellerinin potansiyeli olarak tanımlanmaktadır (Bliss & Lomo 1973; Citri & Malenka, 2008). Böylece beyin fonksiyonlarında kilit roller oynamaktadır. Plastisite kavramı ilk olarak 1949'da presinaptik ve postsinaptik nöronların eşzamanlı aktivasyonunun sinaptik bağlantılarının gücünü arttırdığını belirten Donald Hebb tarafından önerilmiştir (Cooper vd., 2005). Sinir sistemi, çevrelerinden uyarılar alan nöronların aktivitesine bağlı olarak sinir ağları arasındaki modülasyondur (Mayford vd., 2012). Bu modülasyona örnek olarak belleğin oluşum mekanizması geniş çapta tartışılmıştır (Fauth & Tetzlaff, 2016). Bu tür modülasyonlar, önceden var olan sinapslarda sinaptik iletimin gücünü değişmektedir. Bu da transmitter salınımında ve nöronal uyarılabilirlikteki değişiklikler aracılığıyla fonksiyonel plastisiteye sebep olmaktadır (McKay & Makrides, 2002). Dendritik dikenlerin veya sinapsların ortaya çıkması veya kaybolması yoluyla da yapısal plastisiteyi oluşturmaktadır.

Hayvan modelleri, sinir sisteminin moleküler, hücresel, fizyolojik, anatomik ve davranışsal seviyelerdeki birçok özelliğinin daha eksiksiz anlaşılmasını sağlamıştır. Daha basit hayvan modelleri de sinir ağlarının devrelerini ve genetik modifikasyon için fırsatlar sağlamıştır. Bu bağlamda Drosophila, şeffaf nematod ve deniz salyangoz (Aplysia)'u yaygın olarak kullanılmıştır (Bailey & Chen, 1989). Bu hayvanlardaki deneyler ile sinaptik iletimde nörotransmitter salınımı ve aksonlarda iletim araştırılmıştır. Nörobilimde en yaygın deney hayvanı olarak fareler kullanılmıştır. Bu hayvanlarda araştırma amaçlı transgenik yaklaşımlar da kullanılmaktadır (Kim vd., 2013). Örneğin memeli sinaptik plastisitesini, epigenetikten protein ve yapısal seviyelere kadar incelemek için kemirgenlerin hipokampal preparatları kullanılmıştır (Ch'ng vd., 2018). Avantajlarına rağmen, fare modelleri tek başına tüm organizmaların çeşitliliğini yansıtamaz. Motor sistemlerdeki ve davranışlardaki varyasyonlar, daha büyük hayvan modellerinde çalışmayı gerektirmektedir. Örneğin, görsel korteksin etkileri ve plastisitenin altında yatan mekanizmaların tanımlanması için kedilerde deneyler yapılmıştır. Bu hayvan deneyleri sinaptik plastisiteyi anlamada kayda değer ilerleme sağlasa da, birçok mekanik, yapısal ve düzenleyici faktör belirsizliğini korumaktadır (Cnops vd., 2008). Plastisite, nöral devrenin deneyim sonucunda değişikliklere uğrama ve böylece gelecekteki düşünce, davranış ve duyguyu değiştirme yeteneği olarak da tanımlanabilir. Beynin en büyüleyici ve önemli özelliği, deneyimin nöral devreleri değiştirme ve böylece gelecekteki düşünce, davranış ve duyguyu değiştirme yeteneği olarak düşünülebilecek olağanüstü plastisitesidir (Gianni vd., 2006).

Basitçe düşünürsek, nöral aktivite, nöral devrelerin davranışını üç mekanizmadan biriyle değiştirebilir: (a) önceden var olan sinapslardaki sinaptik iletimin gücünü veya etkinliğini değiştirerek, (b) yeni sinaptik bağlantıların büyümesini veya budama oluşumunu sağlayarak veya (c) bireysel nöronların uyarılabilirlik özelliklerini modüle ederek. Sinaptik plastisite bu mekanizmalardan ilkini ifade eder ve neredeyse 100 yıldır, sinaptik iletişimin etkinliğindeki aktiviteye bağlı değişikliklerin, beynin geçici deneyimleri başka bir şeye çevirmek için dikkate değer kapasitesinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Onlarca yıl sürebilen görünüşte sonsuz sayıda hatıra. Sinaptik iletim, aktivite tarafından ya arttırılabilir ya da baskılanabilir ve bu değişiklikler, milisaniyelerden, günler, haftalar ve belki daha uzun süre devam edebilen kalıcı değişikliklere kadar değişen zamansal alanları kapsar. Sinaptik plastisitenin geçici biçimleri, duyusal girdilere kısa süreli adaptasyonlar, davranışsal durumlardaki geçici değişiklikler ve kısa süreli bellek biçimleriyle ilişkilendirilmiştir. Daha kalıcı değişikliklerin, gelişim sırasında ve olgun sinir sisteminde uzun süreli bellek biçimleriyle nöral devrelerin inşasında önemli roller oynadığı düşünülmektedir. Bu çeşitli işlevler göz önüne alındığında, sinaptik plastisitenin pek çok biçimi ve mekanizmasının tanımlanmış olması şaşırtıcı değildir. Memeli beynindeki uyarıcı sinapslarda bulunan sinaptik plastisitenin bazı biçimlerine, uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli depresyona (LTD) odaklanılmıştır (Bear & Malenka, 1994).

3. KRİTİK DÖNEMDE SİNAPTİK PLASTİSİTE

Gelişimde belirli işlevlerin belirli yaşlarda kazanıldığı kritik dönemler plastisitenin fazla olduğu dönemlerdir. Yaş, aktivite, cinsiyet, işlevin türü ve ilgili beyin bölgesi plastitisteyi etkileyen etmenlerdir. 20. yüzyılın son yarısında yapılan araştırmalar, beynin birçok yönünün yetişkinlikte bile değişebileceğini ya da plastik olduğunu göstermiştir. Ancak, gelişen beyin veya bir başka ifadeyle çocuk beyni veya genç beyni erişkin beyninden daha yüksek derecede bir plastik özellik sergilemektedir. Beynin yüksek derecede plastisite sergilemesi ergenlikle birlikte ciddi bir yavaşlama göstermektedir. Ergenlik çağına kadar olan bu dönem, beyin plastisitesi açısından kritik dönem olarak tanımlanmaktadır. İşte bu sebepten dolayı ergenlik çağına kadar beyinde matematiksel temel bağların oluşturulması, beynin iki yarım küresinin birlikte ve dengeli kullanılmasının sağlanması daha kolaydır. Yine ikinci bir dil öğrenme, bir müzik aleti çalma gibi becerilerin hızlı gerçekleşmesi ergenlik çağına kadar olan bu kritik dönemde gerçekleşmektedir. Kritik dönemde beyindeki nöronal

devreler belirli deneyimlere oldukça açıktır ve maksimum plastisite oranlarına sahiptir. Kritik dönemlerdeki nöroplastisite bilgisi, öncelikle görsel sistem gibi duyusal sistemler üzerine yapılan araştırmalardan ortaya çıkmıştır (Faguet vd., 2009).

3.1. Sinaptik Plastisite ve Assosiyatif (Bağlamsal) Öğrenme

Sinaptik plastisite artık bazı öğrenme ve bellek türlerinin sinirsel bir korelasyonu olarak kabul edilmektedir. Çevreye uyum sağlamayı ve davranışları buna göre şekillendirmeyi sağlamaktadır. Adaptif davranışı yönlendirmek için, gelen duyusal bilginin, davranışsal çıktıyı yönlendiren mevcut beyin devrelerine entegre edilmesi gerekmektedir (Neumann vd., 2016). Böylece gelen uyarıcının değerinin kodlanması, uyarıcı ile önceden gerçekleştirilen davranış arasında bir ilişkinin kurulması, bu bilgiyi gelecekteki olaylar hakkında doğru bir tahminde bulunmak için kullanılması ve buna göre davranışın değiştirilmesi gerekmektedir. Assosiyatif (ilişkisel öğrenme), canlının iki olay arasında ilişki kurarak öğrendiği bir öğrenme çeşididir. Klasik koşullanma ve edimsel koşullanma olmak üzere iki çeşidi vardır. İlişkisel öğrenmede yer alan belirli sinir sistemleri, belirli modele veya görevlere bağlı olarak farklılık gösterebilirken, sinaptik plastisite fenomeninin ayrı sinir sistemleri arasında bir bağlantı oluşumunu yönlendirdiği artık iyi bilinmektedir. Bazı bellek oluşum biçimlerinin altında yatan mekanizmalar, örneğin, korku koşullandırması ve uzamsal öğrenme, iyi tanımlanmıştır. Ancak daha karmaşık davranış değişikliklerini yönlendiren belirli sinyalleşme basamakları hakkında daha az şey bilinmektedir. Çok sayıda kanıt, belleğin oluşumunda ve sürdürülmesinde ritmik bir ateşleme düzeninin rolünü öne sürmüştür. Bununla birlikte, moleküler ve ağ mekanizmaları genellikle ayrı ayrı incelenmiştir ve moleküler olaylara ilişkin anlayış sinaps düzeyinde sistem çapında değişikliklerle bütünleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Klasik koşullanma olarak bilinen, istemsiz davranışın çağrışımsal olarak öğrenilmesi, nötr bir uyaranın ve ardından otomatik bir tepki ortaya çıkaran iştah açıcı veya caydırıcı bir uyaranın deneyimlenmesini içermektedir. Öğrenmeyi takiben, daha önce nötr olan uyarıcının tek başına sunulması, ilişkili tepkiyi ortaya çıkarmak için yeterlidir (Fanselow & Wassum 2015).

Yapıldığı zaman bir ödüle götüren davranışın gittikçe kuvvetleneceğini ve bu ödülle bir ilişki kurulacağını düşünen koşullanmaya edinimsel (Operant) koşullanma denilmektedir. Çeşitliliği ve karmaşıklığı nedeniyle, edimsel veya araçsal koşullandırma olarak da bilinen gönüllü davranışın öğrenilmesi daha

az anlaşılmıştır. Memeli beyninde, ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların fazik ateşleme hızındaki değişikliklerin, gerçek ve tahmin edilen sonuç arasındaki tutarsızlığı kodlayarak motivasyonel kontrol uyguladığı düşünülmektedir (Eshel vd., 2016; Matsumoto vd., 2009). Bu nöronlar, hipokampus, amigdala gibi bellekle ilişkili diğer bölgelerden ek girdiler alan ventral striatuma (VS) ve prefrontal korteks'de görülmektedir (Gourley vd., 2016). Bu nedenle, VS, hedefe yönelik davranışta yer alan farklı devrelerden gelen sinyalleri entegre etmek ve uygun davranışsal çıktıyı başlatmak için ideal olarak görülmektedir. Zif268 (ani erken gen)'in, edinimsel öğrenme sırasında VS'de yukarı regüle edildiği gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir (Maroteaux vd., 2014). Anıların gelecekteki davranışlara rehberlik etmesi için, hem sinapsta hem de sistem seviyelerinde işleyen süreçleri içeren kalıcı temsillere dönüştürülmesi gerekmektedir. Belki de şaşırtıcı olmayan bir şekilde, sinaptik plastisite ve öğrenmedeki rolleri göz önüne alındığında, bellek konsolidasyonu PKA (protein kinaz A)'nın aktivasyonunu ve CREB aracılı transkripsiyonu gerektirmektedir (Kemenes vd., 2006).

4. SİNAPS PLASTİSİTESİ VE MOTOR BECERİ ÖĞRENİMİ

Motor beceri öğrenimi hayatımızın birçok alanında temel bir rol oynar. Bu beceri olmadan bir piyano çalmak veya bir tenis topuna vurmayı öğrenmek imkansızdır. Motor beceri öğrenimi, hareket dizilerinin edinilmesini içerir ve pratikle hareketleri daha hızlı ve daha doğru bir şekilde yürütmekle karakterize edilmektedir. Bir motor beceriyi öğrenmeye başlarken, hareket genellikle kopuktur, kontrolü zordur ve büyük dikkat gerektirir. Ancak bir kez öğrenildiğinde de, beceri minimum bozulma ile uzun bir süre korunabilmektedir (Luft & Buitrago, 2005). Motor beceri öğreniminin, hızlı ve önemli öğrenme ile karakterize edilen hızlı bir aşama ve daha sonraki yavaş bir aşamadan oluşmaktadır (Dayan & Cohen 2011). Motor beceri öğrenimini işlemekle ilgili beyin alanları ve bağlantılarla ilgili farklı modeller olsa da, kortiko-talamik-striatal ve kortiko-talamik-serebellar yapılar ile limbik sistem arasındaki etkileşimlerin başarılı bir motor bellek oluşturmak için gerekli olduğu düşünülmektedir. (Doyon & Benali 2005). Bu ağlar, motor öğrenmenin farklı zaman noktalarında aktif gibi görünmektedir. Her birinin içinde belirli ilişkisel-premotor ve sensorimotor ağlar etkinleştirilmektedir. Ayrıca, motor öğrenme, kortikal motor ağının işlevsel bağlantısını düzenleyebilir ve erken beceri öğrenmenin gelişmiş inter- ve intra-hemisferik bağlantıya yol açtığı gösterilmiştir. Primer motor korteks (M1), hızlı motor öğrenmede çok önemli bir rol oynamaktadır (Kolb vd., 2008). Farelerde

yapılan çalışmalar, motor öğrenmenin M1'deki nöronları indükleyerek LTP ve LTD aracılığıyla sinaptik etkinliği modüle edebileceğini göstermiştir (Costa vd., 2004). Bu sonuçlar, M1'deki LTP benzeri plastisitenin motor öğrenmede rol oynadığını desteklenmektedir. Bir motor öğrenme periyodundan sonra LTP benzeri etkiler tersine çevrilirken, LTD benzeri etkilerin arttığı veya değişmediği gösterilmiştir (Rosenkranz vd., 2007).

Erken motor öğrenme, M1 piramidal hücrelerde dendritik diken sayısını arttırmaktadır (Fu vd., 2012). Bu öğrenmeyle oluşan dikenler, dendritik dalların bir alt kümesinin (alt dalların) etrafında veya içinde kümelenmektedir (Yang & Lisberger, 2017). Artan diken yoğunluğuna, hareketle ilgili nöronların aktivitesi eşlik etmektedir. Ayrıca, kalıcı anılar inşa etmek için öğrenme kaynaklı yeni oluşan dikenlerin stabilizasyonunun gerekli olduğu düşünülmektedir (Yang & Lisberger, 2017). Öğrenme sürecinden sonra, genel diken yoğunluğu seçici eleme yoluyla kademeli olarak bazal seviyelere dönmektedir. Protein sentezi, motor öğrenmeyi izleyen plastik değişikliklerin çoğu için gereklidir. M1'deki protein sentezinin inhibisyonu, farelerde motor öğrenmeyi engellemiştir. Motor öğrenmeden sonra M1'deki gen ekspresyonunun, transkripsiyonu etkileyen genlerin baskılanmasının ardından mRNA translasyonunu destekleyen genler ve plastik değişikliklere aracılık eden genlerin ekspresyonunun arttığı düşünülmektedir (Hertler vd., 2016).

Farelerle yapılan çalışmalar, motor öğrenme ile ilgili nöral plastisitenin uyarılması için BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör)'nin gerekli olduğunu göstermiştir. Hem hızlı hem de yavaş motor öğrenmeden sonra meydana gelen konsolidasyon, davranışsal beceri geliştirmeler ile tanımlanmış ve motor belleğin kırılganlığındaki azalma ile karakterize edilmiştir (Robertson vd., 2004a). Bununla birlikte, motor bellek konsolidasyonunu destekleyen nöronal süreçler büyük ölçüde bilinmemektedir. Çalışmalar, bellek konsolidasyonu sırasında M1 ve striatumun önemli roller oynadığını ve bu işlevsel bağlantının frontoparietal ağlarda motor öğrenmeden sonra konsolidasyonu desteklediğini göstermiştir (Sampaio- Baptista vd., 2015).

Ayrıca, prosedürel öğrenme sonrasında uykunun bellek güçlendirmede önemli bir işlevi olduğu ileri sürülmüştür. Kısa gündüz kestirmeleri bile bu gelişmelere aracılık etmektedir. Ancak uyku, örtük öğrenmeyi etkilemiyor gibi görünmektedir. Yaşa bağlı değişikliklerin uykuya bağlı bellek süreçlerini etkileyebileceği, hipokampus ve beyincik gri maddesindeki değişikliklerin sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Ramanathan vd., 2015). Motor becerilerin kazanılması, pekiştirilmesi ve korunması, farklı beyin bölgelerinde nöral

plastisite gerektirmektedir. Bununla birlikte, motor öğrenmeyi yönlendiren ve destekleyen moleküler mekanizmalar ve ayrıca altta yatan sinaps plastisitesi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Lokal inhibitör devreler, motor öğrenme, bellek konsolidasyonu ve geri çağırma sırasında sinaptik değişikliklerin kilit düzenleyicileri olarak hareket edebilir. Ayrıca ventral tegmental alanı M1 ile bağlayan mezokortikal dopaminerjik yolun başarılı motor beceri öğrenimi için gerekli olduğu öne sürülmüştür (Hosp vd., 2011). Dopamin D1 reseptörlerinin, LTP indüksiyonunda kritik bir rol oynadığı ve D2 reseptörlerinin (D2R'ler) M1'de diken eklenmesine aracılık ettiği gösterilmiştir. Başka bir çalışma, dopamin reseptör aktivitesinin, fosfolipaz C sinyali yoluyla motor beceri kazanımını ve sinaptik LTP'yi etkilediğini ileri sürmüştür. Ayrıca, cAMP/PKA yolunun yeni motor becerilerin kazanılmasında kritik bir rol oynadığı da bildirilmiştir. Bununla birlikte, motor beceri öğreniminin moleküler yönlerini vurgulayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Rioult-Pedotti vd., 2015).

5. GELİŞEN DUYUSAL KORTEKSTE DENEYİME BAĞLI PLASTİSİTE

Korteksteki duyusal alıcı alanlar erken doğum sonrası deneyim tarafından değiştirilir ve sinaptik plastisite ile duyu sistemlerindeki bu deneyime bağlı plastisite biçimleri arasındaki bağlantı giderek daha fazla kurulmaktadır. Örneğin, monoküler yoksunluğun (MD) neden olduğu oküler baskınlıktaki kayma sırasında görme sisteminde sinaptik plastisite ile deneyime bağlı plastisite arasında güçlü bir bağlantı kurulmuştur. Bu nedenle, teorik düşünceler tarafından tahmin edildiği gibi LTP ve LTD mekanizmaları, erken sinir devresi gelişiminde kritik olarak yer alıyor gibi görünmektedir (Foeller & Feldman, 2004).

6. SİNAPTİK PLASTİSİTE VE KORKU ŞARTLANDIRMASI

Pavlovian korku koşullandırması, uyarılması ve sürdürülmesi için amigdalaya bağlı olan bir çağrışımsal bellek biçimidir. Nötr bir uyaran (bir ton gibi) geçici olarak güçlü bir zararlı uyaranla (elektrik şoku gibi) bir bellek izi yaratarak eşleştirildiğinde ortaya çıkar ve bunun sonuçları nötr uyaranın öğrenilmiş korku tepkisini ortaya çıkarmasıdır. Önemli kanıtlar, amigdalanın lateral çekirdeğine duyusal girdilerdeki LTP'nin bu engramı oluşturmak için gerekli ve belki de yeterli olduğu hipoteziyle tutarlıdır (Sigurdsson vd., 2007). NMDAR'a bağlı LTP, hem in vitro hem de in vivo olarak lateral amigdalaya kortikal ve talamik

girdilerde indüklenebilir. Önemli olarak, korku koşullandırma bu sinapslarda sinaptik güçlenmeyi indükler ve sinaptik güçteki bu artış, LTP'nin daha fazla uyarılmasını engeller (Tsvetkov vd., 2002). Hipokampus'taki NMDAR'a bağlı LTP gibi, korku koşullandırmasının da talamik girdi sinapslarında lateral amigdala nöronlarına yeni AMPAR'ların eklenmesine yol açtığı gösterilmiştir (Rumpel vd., 2005). AMPAR'ların sinapslarda LTP ile indüklenen birleşmesini önler, bu ilişkisel bellek formunun edinimini ortadan kaldırır. Amgydala'daki NMDAR'lar, farklı bir öğrenme biçimi olarak kavramsallaştırılabilen öğrenilmiş korkunun yok edilmesinde de rol oynamaktadır (Myers & Davis, 2002).

KAYNAKÇA

Altman, J., Das, G.D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol. 124*(3), 319-35. doi: 10.1002/cne.901240303. PMID: 5861717.

Bailey, C.H., Chen, M. (1989).Timecourseofstructuralchangesat identified sensory neuron synapses during long-termsensitization in Aplysia. *J. Neurosci. 9*, 1774–1780

Bear, M.F. and Malenka, R.C.(1994). Synaptic plasticity: LTP and LTD. Curr. Opin. *Neurobiol. 4*(3), 389-99. doi: 10.1016/0959-4388(94)90101-5.

Bliss, T.V. and Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. *Physiol. 32*(2), 31-56. doi: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273.

Bliss, T., Collingridge, G., & Morris, R. (2007). *Synaptic plasticity in the hippocampus.* In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral (Eds.) & T. Bliss & J. O'Keefe (Ed.), The hippocampus book (pp. 343–474). Oxford University Press.

Bliss, T.V., Cooke, S.F. (2011). *Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective.* Clinics (Sao Paulo). (Suppl 1), 3-17. doi: 10.1590/s1807-59322011001300002.

Blundon J. A., Zakharenko S. S. (2008). Dissecting the components of long-term potentiation. *Neuroscientist 14*, 598–608 10.1177/1073858408320643

Cajal S.R. (1890). A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet. *Anat. Anz. 5*, 609–613.

Ch'ng, S., Fu, J., Brown, R.B., McDougall, S.J., Lawrence, A. J. (2018). The intersection of stress and reward: BNST modulation of aversive and appetitive states, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 87*, Part A, 108-125, https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.01.005

Citri, A. and Malenka, R.C.(2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology Reviıews, 33*, 18–41

Cnops, L., Hu, T.T., Burnat, K., Arckens, L.(2008). Influence of Binocular Competition on the Expression Profiles of CRMP2, CRMP4, Dyn I, and Syt I in Developing Cat Visual Cortex. *Cerebral Cortex, 18*(5), 1221–1231, https://doi.org/10.1093/cercor/bhm157

Cooper, S. J. (2005). Donald O. Hebb's synapse and learning rule: A history and commentary. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 28*(8), 851–874. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.009

Costa, R.M., Cohen, D., and Nicolelis, M.A.L. (2004). Differential corticostriatal plasticity during fast and slow motor skill learning in mice. *Curr. Biol. 14*, 1124–1134

Dayan, E., Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity Subserving Motor Skill Learning. *Neuron, 72*(3), 443-454, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.008.

Doyon, J., Benali, H.(2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr. Opin. Neurobiol. 15*(2),161-7. doi: 10.1016/j.conb.2005.03.004.

Eshel, N. et al. (2016). Dopamine neurons share common response function for reward prediction error. *Nat. Neurosci. 19*, 479–86

Faguet, J., Maranhao, B., Smith,S.L. and Trachtenberg, J.T. (2008). Ipsilateral Eye Cortical Maps Are Uniquely Sensitive to Binocular Plasticity. *J. Neurophysiol. 101*(2), 855–861. doi: 10.1152/jn.90893.2008

Fanselow MS, Wassum KM. (2015). The Origins and Organization of Vertebrate Pavlovian Conditioning. *Cold Spring Harb Perspect Biol. 8*(1), a021717. doi: 10.1101/cshperspect.a021717.

Fauth, M.J. and van Rossum. M.C.W. (2019). Self-organized reactivation maintains and reinforces memories despite synaptic turnover. *eLife, 8*, e43717. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.43717

Foeller, E. and Feldman, D. E. (2004). Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 14*(1), 89-95 https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.01.011.

Fu M, Yu X, Lu J, Zuo Y. Repetitive motor learning induces coordinated formation of clustered dendritic spines in vivo. *Nature. 483*(7387), 92-5. doi: 10.1038/nature10844.

Gourley, S.L., Zimmermann, K.S., Allen, A.G., Taylor, J.R. (2016). The Medial Orbitofrontal Cortex Regulates Sensitivity to Outcome Value. *J. Neurosci. 36*(16), 4600-13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4253-15.2016.

Gianni, S., Haq, S. R., Montemiglio, L. C., Jürgens, M. C., Engström, Å, Chi, C. N., et al. (2011). Sequence-specific long range networks in PSD-95/discs large/ZO-1 (PDZ) domains tune their binding selectivity. *J. Biol. Chem. 286*, 27167–27175. doi: 10.1074/jbc.M111.239541

Hebb, D. (1949). *The organization of behavior. A neuropsychological theory*. New York: John Wiley & Sons.

Hertler, B., Buitrago, M. M., Luft, A. R., Hosp, J .A. (2016). Temporal course of gene expression during motor memory formation in primary motor cortex of rats. *Neurobiology of Learning and Memory, 136,* 105-115. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.09.018

Hosp, J. a., and Luft, A. R. (2011). Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. Neural Plast. 2011, 871296. doi: 10.1155/2011/871296

Kandel, ER., Schwartz, J.H. and TM Jessell, T.M. (2000). *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill.

Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science. 294,* 1030–1038. doi: 10.1126/science.1067020

Kemenes, G., Kemenes, I., Michel, M., Papp, A., Müller, U.(2006). Phase-dependent molecular requirements for memory reconsolidation: differential roles for protein synthesis and protein kinase A activity. *J. Neurosci. 26*(23), 6298-302. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0890-06.2006.

Kim J. H., Udo H., Li H. L., Youn T. Y., Chen M., Kandel E. R. and Bailey C. H. (2003). Presynaptic activation of silent synapses and growth of new synapses contribute to intermediate and long-term facilitation in Aplysia. *Neuron, 40,* 151–165.

Kolb, B., Cioe, J., and Comeau, W. (2008). Contrasting effects of motor and visual learning tasks on dendritic arborization and spine density in rats. *Neurobiol. Learn. Mem. 90*, 295–300. doi: 10.1016/j.nlm.2008.04.012

Konorski, J. (1948). *Conditioned reflexes and neuron organization*. Cambridge: Cambridge University Press.

Luft, A.R., Buitrago, M.M.(2005). Stages of motor skill learning. *Mol. Neurobiol. 32*, 205–216 https://doi.org/10.1385/MN:32:3:205

MacKay-Lyons M, Makrides L. (2002). Exercise capacity early after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil. 83,* 1697-1702

Malenka, R.C., Bear, M.F.(2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron. 44*(1), 5-21. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.012.

Malinow, R., and Malenka, R.C. (2002). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci. 25*, 103–126.

Maroteaux, M., Valjent, E., Longueville, S., Topilko, P., Girault, J-A., Hervé D. (2014). Role of the Plasticity-Associated Transcription Factor Zif268 in the Early Phase of Instrumental Learning. *PLoS ONE* 9 (1), e81868. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081868

Martin, K.C., Barad, M. and Kandel, E.R. (2000). Local protein synthesis and its role in synapse-specific plasticity. *Current Opinion in Neurobiology. 10*, 587–592

Martın, S.J., Grımwood, P.D., Morrıs, G.M. (2000). Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Ann. Rev. Neurosci, 23*, 649-711

Matsumoto, M. and Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature, 459*, 837–41

Mayford, M., Siegelbaum, S.A., Kandel, E.R (2012). Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb Perspect Biol. 4*(6), a005751. doi: 10.1101/cshperspect.a005751.

Myers, K.M. and Davis, M.(2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron, 36,* 567–584

Neumann, P. A., Wang, Y., Yan,Y.,….et.all. (2016). Cocaine-Induced Synaptic Alterations in Thalamus to Nucleus. *Neuropsychopharmacology. 41*, 2399–2410

Ramanathan, D.S., Gulati, T., Ganguly, K. (2015). Sleep-Dependent Reactivation of Ensembles in Motor Cortex Promotes Skill Consolidation. *PLoS Biol 13*(9), e1002263. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002263

Rioult-Pedotti, M-S., Pekanovic, A., Atiemo, C.O., Marshall, J., Luft, A.R. (2015). Dopamine Promotes Motor Cortex Plasticity and Motor Skill Learning via PLC Activation. *PLoS ONE 10*(5), e0124986. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124986

Robertson EM, Pascual-Leone A, Miall RC. (2004a). Current concepts in procedural consolidation. *Nat. Rev. Neurosci. 5*, 576–582.

Rosenkranz, K., Kacar, A., and Rothwell, J.C. (2007). Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *J. Neurosci. 27*, 12058–12066

Rumpel, R., Alam, M., Klein, A., Ozer, M., Wesemann, M., Jin, X., Krauss, J.K., Schwabe, K., Ratzka, A., Grothe, C., 2013. Neuronal firing activity and gene expression changes in the subthalamic nucleus after transplantation of dopamine neurons in hemiparkinsonian rats. *Neurobiol. Dis. 59,* 230-243.

Sampaio-Baptista, C., Filippini, N., Stagg, C.J., Near, J., Scholz, J., Johansen-Berg, H.(2015). Changes in functional connectivity and GABA levels with long-term motor learning. *NeuroImage, 106*, 15-20 https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.032.

Scoville, W. B., Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 20*, 11–21

Sigurdsson, T., Doyere, V., Cain, C.K, LeDoux, J.E. (2007). Long-term potentiation in the amygdala: a cellular mechanism of fear learning and memory. *Neuropharmacology. 52*, 215–227.

Tsvetkov, A. S., Samsonov, A., Akhmanova, A., Galjart, N., and Popov, S. V. (2007). Microtubule-inding proteins CLASP1 and CLASP2 interact with actin filaments. Cell Motil. *Cytoskeleton 64*, 519–530. doi: 10.1002/cm.20201

Yang Y, Lisberger SG.(2017). Modulation of Complex-Spike Duration and Probability during Cerebellar Motor Learning in Visually Guided Smooth-Pursuit Eye Movements of Monkeys. *eNeuro. 4*(3), ENEURO.0115-17. doi: 10.1523/ENEURO.0115-17.2017.

BÖLÜM 12

NÖROPLASTİSİTE VE ÇEŞİTLERİ

"Nöroplastisite araştırması, beynin yaptığı her farklı aktiviteyle yapısını değiştirdiğini, devrelerini mükemmelleştirdiğini ve böylece eldeki göreve daha uygun olduğunu gösterdi."
Pascual-Leone

GİRİŞ

Nöroplastisite, beynin deneyim nedeniyle değişme ve uyum sağlama yeteneğidir. Beynin sinir ağlarını değiştirme, yeniden organize etme veya büyütme yeteneğine atıfta bulunan şemsiye bir terimdir. Nöroplastisite yapısal ve fonksiyonel olarak iki düzeyde incelenmektedir. Yapısal ve fonksiyonel plastisite hücresel ve moleküler düzeyde incelenmektedir. Moleküler düzeyde gen transkripsiyonu ve protein sentezi sonucunda meydan gelen yapısal plastisitedir. Hücresel düzeyde nöronal dendritik ve sinaptik olarak 3 farklı şekilde oluşmaktadır. Nöronal ve dendritik plastisite yapısal plastisiteyi oluşturuken, sinaptik düzeyde oluşan plastisite ise fonksiyonel plastisiteyi oluşturmaktadır. Bu bölümde nöroplastisitenin çeşitleri ve mekanizmaları açıklanmıştır.

1. NÖROPLASTİSİTE ve ÇEŞİTLERİ

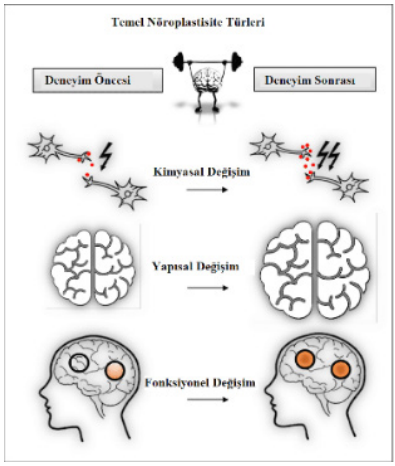
Bellek, nöronlar arasındaki bağlantıların gücündeki kalıcı değişikliklerden oluşan belirli bir nöron grubunun yeniden etkinleştirilmesidir. Bu etkinleştirmeyi sinaptik plastisite ile yapmaktadır. Sinaptik plastisite beyin hücreleri arasındaki sinaps adı verilen bağlantıların gücündeki kalıcı değişiklikleri tanımlamaktadır. Bu bağlantılar, geçmişte ne zaman ve ne sıklıkta etkinleştirildiklerine bağlı olarak daha güçlü veya daha zayıf hale getirilebilir. Aktif bağlantılar güçlenme eğilimi gösterirken, kullanılmayanlar zayıflar ve sonunda tamamen ortadan kalkabilir. İki nöron arasındaki bağlantı, nöron A sürekli olarak nöron B'yi harekete geçirerek onu bir aksiyon potansiyelini (spike) ateşlediğinde daha güçlü hale gelir ve nöron A, nöron B'yi sürekli olarak bir ani ateşlemeyi başaramazsa bağlantı zayıflar.

Sinaptik güçte kalıcı artışlar ve azalmalar, uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) olarak adlandırılmaktadır. Mevcut sinapsların gücünü değiştirmek, hatta yenilerini eklemek veya eskilerini kaldırmak, bellek oluşumu için kritik öneme sahiptir. Ancak, doğrudan sinapsları içermeyen başka bir tür plastisitenin, bellek oluşumu için önemli olabileceğine dair kanıtlar da var.

Yetişkin beyninin hipokampus olarak bilinen önemli bellek yapısı gibi bazı bölümlerinde, nörogenez adı verilen bir süreçte yepyeni nöronlar oluşmaktadır. Beyin plastisitesi veya nöroplastisitesi, sinir dokusunun yeni nöronlar arası bağlantılar veya sinapslar (sinaptogenez) oluşturma veya beyindeki işe yaramaz, işlevsiz (nörodejenerasyon) nöronları yeni nöronlarla değiştirme (nörogenez) için doğal kapasitesidir. Sinaptik plastisite, sinaptik gücü değiştirme yeteneğidir. Güçteki değişiklikler nörotransmitterleri içerir. Nöroplastisite, öğrenme ve belleğin önemli bir nörokimyasal temelini oluşturmaktadır. Nöroplastisitenin etkisi, sinir sisteminin tüm seviyelerinde öğrenme ve hafıza süreçlerine dönüşebilen hızlı adaptasyon ve kendi kendine onarıma izin vermek için nöronların fonksiyonlarını yeniden düzenlemektir. Aynı zamanda, bilgi depolama üzerinde etkileri olan bir nöronun içsel uyarılabilirliğini de içerir. Nöroplastisite, beynin içsel veya dışsal uyaranlardan etkilenen yaşam boyunca yeni sinirsel bağlantılar oluşturma yeteneği veya beyindeki nöronların ve sinir ağlarının yeni bilgilere, duyusal bilgilere yanıt olarak bağlantılarını ve davranışlarını değiştirme kapasitesidir. Buna göre LTP ve uzun süreli sinaptik depresyon (LTD) gibi deneyime bağlı sinaptik plastisite biçimleri, öğrenme ve belleğin hücresel mekanizmaları olarak kabul edilmektedir. LTP, sinaptik güçteki bir artışı yansıtır ve glutamat reseptörlerinin veya diğer reseptör alt tiplerinin aktivasyonunu gerektirir. LTP'nin aksine LTD, sinaptik güçte kalıcı bir düşüşü yansıtmaktadır (Citri & Malenka, 2008; Rosahl vd., 1993; Rosahl vd., 1995; Geppert vd., 1997) .

Sinaptik plastisite, sinapslarda fonksiyonel veya yapısal değişiklikler oluşturmaktadır (Lepeta vd., 2016). Fonksiyonel plastisite, sinaps fonksiyonunun kesin, yerel ve dinamik kontrolüne dayanan farklı bağlamlara ve öğrenmeye uyum sağlamak için gereklidir (Kandel vd., 2014; Bailey vd., 2015). Presinaptik plastisite, nörotransmitter salınım tonusu veya dinamiklerinin değiştirilmesini içerirken, postsinaptik plastisite genellikle reseptör sayısı, kullanılabilirliği veya özelliklerindeki değişiklikleri kapsamaktadır (Yang & Calakos 2013). Farklı nörotransmitter sistemlerinde çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin var olduğu tahmin edilirken, glutamaterjik sinapslardaki plastisite en kapsamlı şekilde karakterize edilmiştir. Glutamaterjik sinapslardaki fonksiyonel

plastisitenin mekanizmaları, postsinaptik iyonik denge ve kinaz/fosfataz aktivasyonunun değişiklikleri ile nörotransmitter reseptör birlikteliğindeki değişiklikleri içermektedir. Bellekle ilgili uzun süreli plastisite mekanizmaları (LTP ve LTD), sinapsların sırasıyla yüksek veya düşük frekansta sürekli uyarılmasıyla oluşmaktadır (Bliss & Lomo 1973; Nabavi vd., 2014). Stimülasyon, NMDAR'lar yoluyla iyon akışını tetikler. Bu da, postsinaptik yoğunlukta translasyon sonrası değişiklikler yoluyla AMPAR reseptörlerinin membrana yerleşme oranını belirlemektedir (Luscher & Malenka 2012; Kandel vd., 2014). Artan nörotransmitter salınımı presinaptik mekanizmaların LTP'ye katkıda bulunduğu görülmektedir. Kısa sürede, sinaptik plastisite protein sentezinden bağımsızdır ve hali hazırda var olan proteinlerin modifikasyonuna dayanmaktadır. Daha uzun süreli plastisite için, protein sentezinin gerçekleşmesi gerekmektedir (Aakalu vd., 2001; Sutton & Schuman 2006). Bu da LTP ve LTD gibi uzun süreli plastisiteyi sürdürmek için transkripsiyonel değişikliklerin gerekli olduğunu göstermektedir (Frey vd., 1996; Alberini & Kandel, 2014).

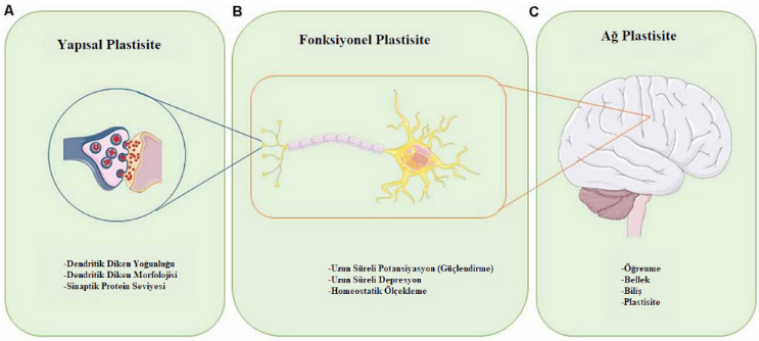


Şekil 1: Nöroplastisite Türleri
(Karni & Sagi, 1991)

Nöroplastisite farklı seviyelerde gerçekleşmektedir. Yapısal plastisite, değiştirilmiş dendritik diken yoğunluğu, dendritik diken şekli ve sinaptik protein profilleri gibi sinapsta meydana gelen morfolojik değişiklikleri ifade etmektedir. Sağlıklı beyin fonksiyonu için uygun fonksiyon ve tüm plastisite seviyelerinin dikkatli entegrasyonu gerekmektedir. Kimyasal değişimler, yapısal değişimler ve fonksiyonel değişimler temel nöroplastisite türleridir (Şekil 1). Plastisite farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamadan birinde nöroplastisite genel olarak gelişimsel plastisite (öğrenme ve bellek), tepkisel plastisite (presinaptik/kısa süreli maruziyet sonrası), uyumsal plastisite (postsinaptik/uzun süreli maruziyet sonrası) ve onarım plastisitesi (hasarlanmış nöronun iyileşmesi) olarak 4 gruba ayrılmıştır (Boyd, 2015; Ming & Song 2011).

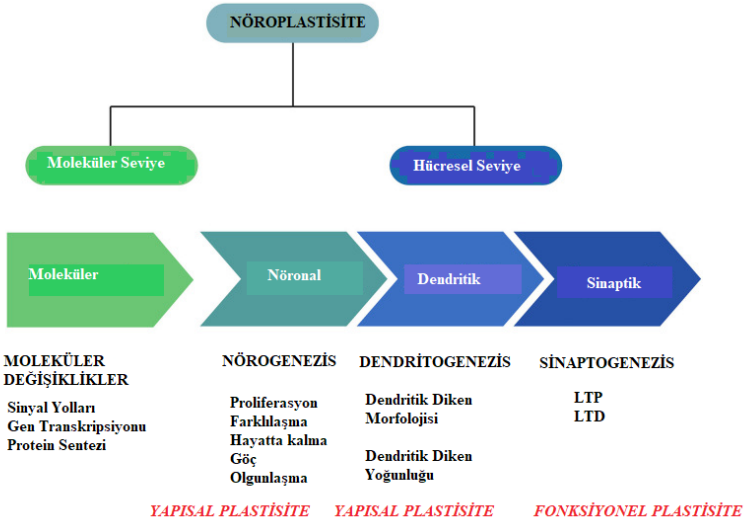
İkinci bir sınıflamada plastisite 3 gruba ayrılmıştır. Bunlar; (a) yapısal plastisite (dendritik diken yoğunluğu, morfolojisi ve protein seviyesinde), (b) fonksiyonel plastisite (LTP, LTD ve Homeostatik ölçekleme), (c) Ağ plastisite

(öğrenme, bellek, biliş ve plastisite) olarak sınıflandırılmıştır (Paten, vd., 2015; Parent, 2011; Bear & Malenka, 1994).



Şekil 2: Plastisite Türleri (Bear & Malenka, 1994)

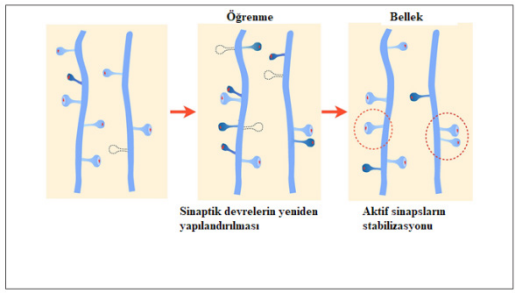
Başka bir sınıflama da ise plastisite, moleküler seviye (sinyal yolları, gen transkripsiyonu, protein sentezi) ve hücresel seviye (nöral, dendritik ve sinaptik) olarak sınıflandırılmıştır. Nöronal düzey nörogenez'i içermektedir. Nörogenez, proliferasyon, farklılaşma, hayatta kalma, göç ve olgunlaşmadan oluşmaktadır. Dendritik seviyeye dendritogenez denilmektedir. Dendritik diken morfolojisi ve diken yoğunlundan oluşmaktadır. Sinaptik plastisite ise LTP ve LTD'den oluşmaktadır. Moleküler seviye fonksiyonel plastisiteyi, hücresel seviye ise yapısal plastisiteyi temsil etmektedir (de Vos vd., 2021).



Şekil 3: Moleküler ve Hücresel Düzeyde Nöroplastisite Türleri
(Mateos-Aparicio & Rodríguez-Moreno, 2019)

2. YAPISAL NÖROPLASTİSİTE

Beynin nöronal bağlantılarını değiştirme yetisi yapısal plastisite olarak bilinmektedir. Yeni nöronların ve bağlantıların oluşmasıdır. Bu şekilde yeni nöronal devrelere bağlı nöroplasite yaşam boyunca merkezi sinir sisteminde devam etmektedir. Yapısal nöroplastisite ile beynin anatomik yapısı yeniden şekillenmektedir. Nöronların gövde kısımlarının yoğunlaşmasıyla oluşan beyindeki gri madde oranındaki değişiklikler ve sinaptik güç değişiklikleri yapısal nöroplastisiteyi oluşturmaktadır. Yapısal plastisite, sinaptik transmitterlerde değişiklik, internöron modülasyonda değişiklik, yeni sinaps oluşumu, budanması, sinaptik girdinin ve sinapsların yeniden düzenlenmesini içermektedir. Yapısal plastisite, beyin gelişimi sırasında fetal nöronların normal bir işaretidir ve nörogenez ve nöronal göç dahil olmak üzere gelişimsel plastisite olarak adlandırılmaktadır. Presinaptik değişiklikler, Daha fazla sinaptik vezikül, nörotransmiter salınan alanlarda artış, daha fazla veziküldan daha fazla nörotransmitter salınımı, Postsinaptik reseptör duyarlığında artış, Reseptör sayısında artış, Sinaptogenezis'dir. Bu tip plastisite de sinapsların yeri, sayısı, yoğunluğu ve düzeni bulunduğu bölgeyi değiştirmeye gerek olmadan gerçekleşmektedir. Dendritler nöronların değişime en açık yapılarıdır. Bu nedenle dendritlerin yapısındaki değişiklikler nöroplastisiteyi yansıtmaktadır. Dendritlerin yapısındaki değişimler sinaptik iletişimin artmasıyla bağlantılıdır (Caroni vd, 2012; Kehoe vd., 2014; Koleske, 2013). Şekil 4'de soldaki birinci resim, sinaptik ağlarda, gelişimsel olarak sürekli bir büyüme ve dendritik dikenlerin kaybolması görülmektedir. Ortadaki resim, öğrenme ile ilgili aktivite sırasında, sinaptik temasların artması, bazı dikenlerin yok olması sonucu yeniden şekillenmelerin ve bağlantıların oluşmaktadır. Yeni oluşan dikenlerin büyümektedir. Sağdaki resimde yeni oluşturulmuş ve aktive edilmiş sinapslar ile oluşan önemli fonksiyonel bağlantıların korunmasını sağlayan stabilizasyon görülmektedir.

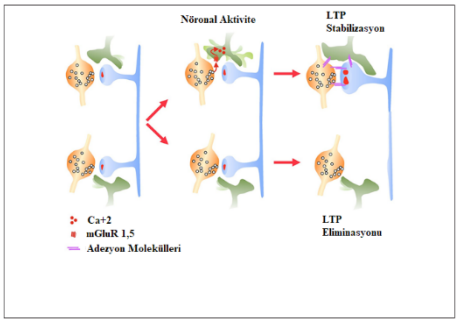


Şekil 4: Yapısal Plastisite (Caroni vd., 2012)

Şekil 5'de sol resimde, sinapslar uyarı ile yüksek düzeyde hareketlilik gösteren süreçler yer almaktadır. Orta resimde, bu hareketlilik, artan

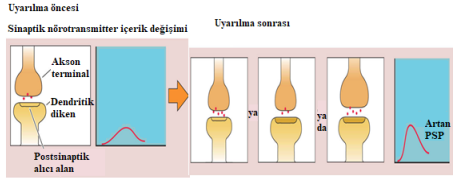
kalsiyum akışı, glutamat metabotropik reseptörlerinin salınan nörotransmiter tarafından düzenlenmektedir.

Sağ resimde ise öğrenme ile ilgili paradigmalar (LTP, üst sinaps) tarafından yönlendirildiğinde, bu gelişmiş hareketlilik, sinapsın uzun süreli stabilizasyonu ile sonuçlanmaktadır. Böylece sinapsın artan ve daha kararlı bir hale yol açmaktadır. Bu mekanizmada, adezyon moleküllerinin de katkısı vardır. Çevresel uyaranlar sinaptik alanların artışına sebep olmaktadır. Çevresel uyaranlar, BDNF, NGF, NT-3, NT-4 gibi nörotrofik faktörlerin salınımını tetikler. Nörotrofik faktörlerden biri olan nöron büyüme faktörü (NGF) nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini sağlamaktadır. Bu faktörler hücrenin uyarana karşı uyumunu sağlarken bir yandan da apoptoza engel olarak hücrenin atrofiye olmasını engellemektedir. Nöral kök hücreleri nöroplastisitenin bir diğer önemli faktörüdür. Nöral kök hücreleri oluştuktan sonra olgun bir nörona dönüşmek için uygun uyaranlar ve ortamlarda bir takım değişimler geçirirler. İlk oluşan değişim hücresel uzantıların şekillenmesi ve ardından kutuplaşma oluşmaktadır. Bu değişimlerden sonra diğer nöronlar ile afferent ve efferent bağlantılar kurulmaktadır. Bunun sonucunda dentritlerin üzerinde dikenler oluşur. Bu aşamalar türe özgü olarak değişik sürelerde gerçekleşmektedir. Sonuçta olgunlaşmakta olan nöronlarda yüzey reseptörleri de şekillenmektedir. Sinaptik plastisitede en bilinen ve en çok görülen nörotransmitter glutamattır. Glutamat reseptörleri dört çeşittir. Bunlardan NMDA, AMPA ve kainat reseptörleri iyonotropik reseptörlerdendir. Dördüncü tip reseptör olan mGluR metabotropik reseptörlerdendir. Glutamat reseptörlerinin bütün tipleri aynı nörotransmitere yanıt vermelerine karşın, hepsi çok farklı işlevleri yerine getirir. İyonotropik glutamat reseptörleri, eksitatör postsinaptik potansiyelleri oluşturmak için kendi iyon kanallarını kullanırken, metabotropik glutamat reseptörleri ise bu yanıtın boyutlarını ve doğasını nöromodülatör etkilere benzer şekilde değiştirmektedirler. AMPA ve NMDA reseptörleri belleğin oluşunda etkili olan reseptörlerdir. Aşağıda yapısal plastisitenin aşamalarına yer verilmiştir (Kehoe vd., 2013; Boda vd., 2014) .



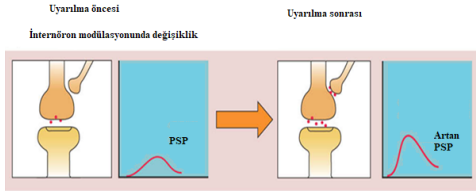
Şekil 5: Yapısal Plastisitede Aktive Edilmiş Sinapsların Korunması (Suzuki vd, 2011)

a. Sinaptik Transmitterlerde Değişiklik: Transmiter salınımı, postsinaptik reseptörlerin aktivitesi, postsinaptik bölgedeki transmisyonda etkin değişimleri içermektedir (Kelley vd., 2009).



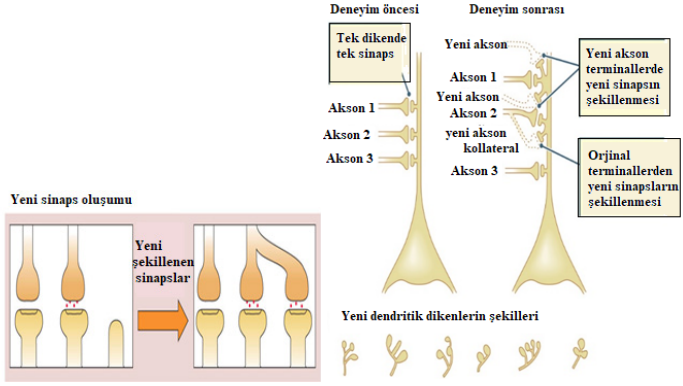
Şekil 6: Nörotransmitterin Sinaptik Değişikliği Başlatması (Kelley, 2009)

b. İnternöron Modülasyonda Değişiklik; Bazı sinaps türlerinin sayısında değişiklikler ve nöron ağlarının farklı elementlerinin öneminde farklılıklardan oluşmaktadır.



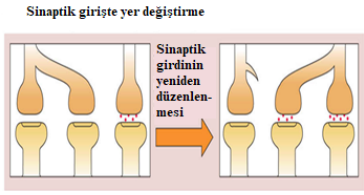
Şekil 7: Uyarı Sonrası Postsinaptik Potansiyel Artışı (Kelley, 2009)

c. Yeni sinaps oluşumu; yeni dentritik dallanmalar ve yeni bağlantıların oluşumuyla gerçekleşmektedir.



Şekil 8: Uyarı Sonrası Yeni Sinapsların Oluşumu (Kelley, 2009)

d. Sinaptik Girdinin Yeniden Düzenlenmesi; Yeni oluşan sinaptik bağlantıların yeniden organize olmasını içeren aşamadır.



Şekil 9: Sinapsların Yeniden Düzenlenmesi (Kelley, 2009)

e. Sinaps Yapımı ve Budanması; Doğumdan sonraki 6 ayda doğumdakinin 10 katı sinaps gelişmiş olmaktadır. Ancak bunların yarısı 10. yaşa kadar kaybolur. Ergenlik döneminde büyük çaplı bir budanma olur. PFK ve hipokampustaki sinapsların ¾'ü budanır. Budama, daha verimli ve daha hızlı bilgi işlemeye (daha kalın miyelin) yol açmak için gereksiz bağlantıların temizlenmesidir. Nöron ölümü, genetik olarak programlı hücre ölümü (apopitoz) fenotip olarak görevlerini yapamayan hücrelerin ölümünü sağlar. Spesifik nörotrofik faktörlerden sinyal alan hücreler bu ölümden kurtulabilir. NF'ler hücrenin yaşaması için gerekli transkripsiyonal olayları tetiklerler. Gelişim sırasında nöronların %50-70'i ölür. **Nörotropik faktörler;** Nöronun yaşamını sürdürebilmesi için bazal düzeyde NF gereklidir. Sinir sisteminin yapılanmasında önemli rol oynamaktadır. Yeni dentritlerin oluşumunu sağlar. Kontrollü bir nöron ölümünü başlatıp, nöronlardaki ve dentritlerdeki budanmaya aracılık etmektedir.

f. İşlevleri Yok Olan Sinapsların Ortadan Kaldırılması; Nöron ölümünü takiben bazı sinapslar ortadan kalkmaktadır. Sinapsların yeniden yapılanması hem trofik faktörlere, hem de gelen uyarılara bağlıdır.

3. FONKSİYONEL NÖROPLASTİSİTE

Fonksiyonel plastisite, beynin nöronların fonksiyonel özelliklerini değiştirme ve uyarlama yeteneğini ifade eder. Değişiklikler, bellek kazanmak için önceki aktiviteye yanıt olarak veya patolojik bir olayı telafi etmek için nöronların arızalanmasına veya hasarına yanıt olarak ortaya çıkabilir. İkinci durumda, beynin bir bölümünden işlevler, davranışsal veya fizyolojik süreçlerin iyileşmesini sağlama talebine dayalı olarak beynin başka bir bölümüne aktarılabilir. Aktiviteye bağlı plastisitenin fizyolojik formları ile ilgili olarak, sinapsları içerenlere sinaptik plastisite denir. Nöronların ateşleme hızının artması veya azalmasıyla sonuçlanan sinapsların güçlenmesi veya zayıflaması, sırasıyla uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) olarak adlandırılır ve bunlar, bellek ile ilişkili sinaptik plastisite örnekleri olarak kabul edilir. Daha yakın zamanlarda, sinaptik plastisitenin, içsel plastisite olarak adlandırılan nöronların içsel uyarılabilirliğini içeren başka bir aktiviteye bağlı

plastisite formu ile tamamlanabileceği daha açık hale geldi. Bu, homeostatik plastisitenin aksine, bir ağ içindeki bir nöronun genel aktivitesini zorunlu olarak sürdürmez, ancak anıları kodlamaya katkıda bulunur. Ayrıca, birçok çalışma, eğitimin fonksiyonel bağlantıların gücünü değiştirdiği beyin ağları düzeyinde fonksiyonel nöroplastisiteyi göstermiştir (Hernandez vd., 2004; citri & Malenka, 2008). Aşağıda fonksiyonel plastisitenin aşamalarına yer verilmiştir.

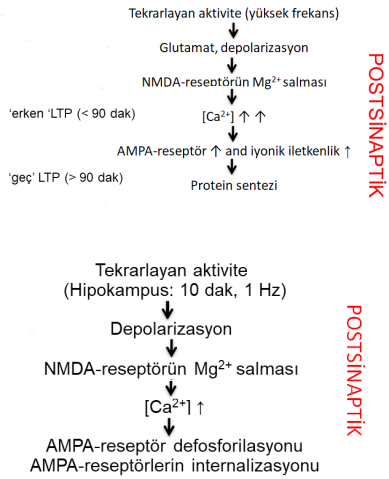
Sinaps düzeyinde işlevsel değişiklikler; Membran potansiyeli amplitüd ve süresinde değişiklikler, Fasilitasyon, post-tetanik potansiyasyon ya da tersine değişikliklerden oluşmaktadır.

a. Alışma: Tekrarlayan uyarılar tekrarlayan aksiyon potansiyeli (AP) oluşturmaktadır. Her AP Ca+2 girişine neden olmaktadır. Tekrarlayan AP giderek Ca+2 girişini azaltmaktadır. Azalan Ca+2 girişi daha az nörotransmitter salınımına yol açmaktadır. Daha az nörotransmitter salınımı postsinaptik tepkinin azalmasına neden olmaktadır. Uyaran internöron ve duyusal nöronlar arasındaki aksoaksonik sinapslardan 5-HT(serotonin) salınımını aktive etmektedir. 5-HT salınımı duyusal terminalde K+ çıkışını azaltır, bu da depolarizasyonun uzamasına neden olmaktadır. Uzamış depolarizasyon Ca+2 girişini arttırır, bu da nörotransmitter salınımını arttırmaktadır. Nörotransmitter artışı postsinaptik tepkinin artışına yol açmaktadır.

b. Hebbian Mekanizma: Sinaps oluşturan iki nöronun aynı anda tekrarlı uyarılması aralarındaki sinapsı güçlendirir. "Birlikte ateşlenen nöronlar, birlikte ağ oluştururlar. Ayrı ateşlenenler ayrı düşerler."

c. LTP veya LTD: Ca+2 artışı(yüksek > LTP (protein kinaz), hafif > LTD (protein fosfataz) Tekrarlayan aktivitenin özelliği (yüksek frekans > LTP, düşük frekans (≤ 1Hz) > LTD)'dir.

LTP; Yüksek frekansla tekrarlanan uyarı nöronun verdiği tepkinin şiddetinde uzun süreli ve kalıcı bir artış oluşturmaktadır. Hücre iskeletini oluşturan proteinler yeniden düzenlenmektedir. RNA transkripsiyonuyla membran reseptör proteinleri sentezi gerçekleşmektedir. Protein üretimi nöronlar arasında yeni sinapsların oluşumuna yol açmaktadır. Zamanla kullanılmayan sinapslar kaybolur, kullanılanlar stabilleşir.



LTD; Tekrarlayan uyarana karşı tepki vermede nöron giderek daha az aktif hale gelmektedir. NMDA reseptörleri aracılığıyla nörona Ca++ girişi sonucu, AMPA reseptörlerine tepkide azalma ve AMPA reseptör sayısında azalma ile gerçekleşmektedir.

d. Nöroplastikliğin temel düzenekleri; Protein fosforlanması, nöronda gen ifadesinin değişmesi ve yeni protein sentezini içermektedir. **Protein fosforlanması:** cAMP bağımlı protein kinazlar, PKA, cGMP bağımlı protein kinazlar, PKG, Kalsiyum bağımlı protein kinazlar, Ca/kalmodulin bağımlı PK, PKC, Protein kinaz demirleyici proteinler, Protein fosfatazlar ve Protein fosfataz inhibitörleri (DARPP-32)'den oluşmaktadır.

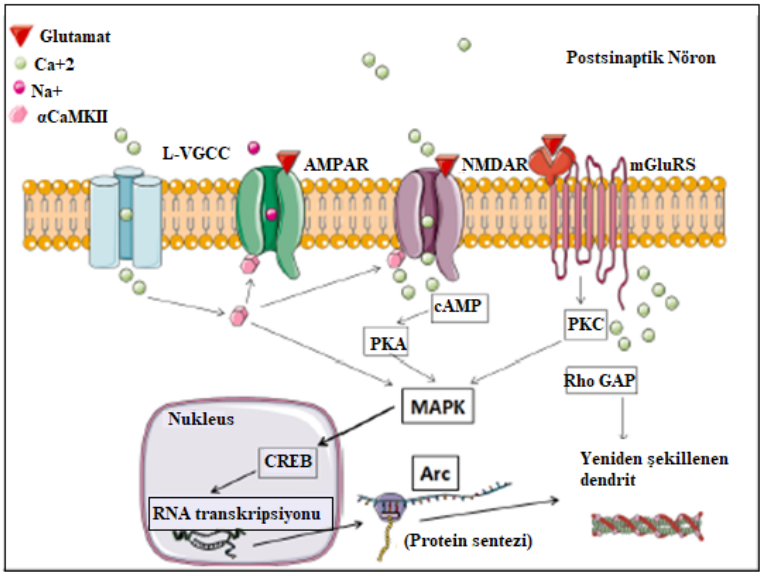
Glutamat Fosforilasyonu: Glutamat reseptörlerinin fosforilasyon durumu LTP ve LTD ile ilişkilidir. Fosforilasyon durumu iletiyi düzenlemektedir.

Yaşantıyla Gen İfadesi Değişen Proteinler; Transkripsiyon faktörleri, reseptör alt birim proteinleri, nörotransmiter sentez enzimleri, sinaps yapımında kullanılan yapıtaşı proteinleri, nöronun hayatta kalmasına ya da ölüme gitmesine yol açan proteinler gibi.

Gen ifadesi; Transkripsiyon faktörleri olarak bilinen bir dizi DNA bağlayıcı protein tarafından kontrol edilmektedir. Transkripsiyon faktörleri içinde en bilineni CREB, çeşitli büyüme faktörleri, enzimler, yapısal proteinler ve diğer transkripsiyon faktörleri de dahil olmak üzere birçok gen promotöründe cAMP yanıt elemanına (CRE) bağlanarak proteinin aktivitesini veya stabilitesini değiştirilebilirler. Hücresel uyarımla, nükleer girişe izin veren, protein stabilitesini değiştiren, DNA bağlanmasını artıran veya temel ko-faktörlere bağlanmaya izin veren kopyalama faktörlerinde değişiklikler yapılmaktadır (McClung & Nestler, 2008).

mRNA translasyonu: miRNA, mRNA ve RISC (RNA kaynaklı susturma kompleksi) kompleksi arasındaki bu etkileşim, inhibisyona veya translasyona, mRNA bozunmasına yol açabilir. Glutamat veya BDNF gibi büyüme faktörleri ile uyarılma, RISC kompleksinin bileşenlerinin bozulmasına yol açabilir ve mRNA translasyonuna izin verebilirler.

Dış Uyaranların Nörondaki Gen İfadesine Etkisi Ve Nöroroplastik Değişiklikler; Gen ifadesinin düzenlenmesi, sürekli olarak yapılan bir ürünün üretiminin baskılanması ya da sürekli üretilmeyen bir ürünün yapımının uyarılması (indüklenmesi) ile gerçekleşmektedir. Gen ifadesinin düzenlenmesi değişik basamaklardan oluşmaktadır.



Şekil 10: Nöroplastisite'de Gen İfadesi (McClung & Nestler, 2008)

Bunlar; DNA ya da kromatin yapısının yapısal ve kimyasal modifikasyonu, Transkripsiyon, RNA transportu (taşınımı), mRNA yıkımı, Post-transkripsiyonel modifikasyonlar, Translasyon ve Post-translasyonel modifikasyonlardır. Dış uyaranlar yeterince güçlü ise gen ifadeleri değişir. Protein kinazların fosforladığı proteinlerden biri cAMP yanıt elemanına bağlanan proteindir (CREB). CREB fosforlanması mRNA sentezini başlatabilir veya arttırabilir. Bu şekilde artan protein sentezi bir aktiviteyi arttırmaktadır.

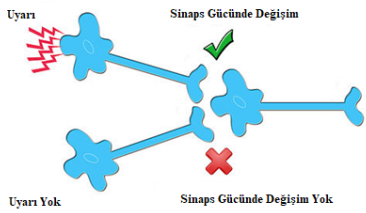
4. FONKSİYONEL PLASTİSİTENİN MOLEKÜLER DÜZEYDE SINIFLANDIRILMASI

Sinaptik plastisitenin içsel ve dışsal olmak üzere iki genel biçimi vardır. Homosinaptik mekanizmalar olarak da bilinen içsel mekanizmalar, bir sinapsın kendi aktivitesi tarafından meydana getirilen gücündeki değişiklikleri ifade eder. Dışsal plastisite veya heterosinaptik plastisite, başka bir yoldaki aktivitenin neden olduğu bir sinapsın gücündeki bir değişikliktir. Beynin normal çalışması, çeşitli nöronal ve sinaptik özellikler arasındaki dengelerin korunmasını ve temel faktörlerin çalışma aralıklarında tutulmasını gerektirir. Bu, ağ seviyesinde uyarım/inhibisyon dengesinin ve toplam aktivitenin korunması veya tek hücre seviyesinde sinaptik ağırlıkların homeostazı gibi çoklu iç içe seviyelerde çalışan çeşitli homeostatik mekanizmalar ile elde edilir (Turrigiano, 2012; Davis, 2006).

4.1. Homoplastik Plastisite

Homosinaptik (Hebbian aktivitesine bağlı) mekanizmalar olarak da bilinen içsel mekanizmalar, bir sinapsın kendi aktivitesi tarafından meydana getirilen gücündeki değişiklikleri ifade eder. Bir sinapsta homosinaptik plastisitenin uyarılması, onun presinaptik aktivasyonunu gerektirir. Bu plastisite formu, girdiye özgü veya ilişkisel olarak da adlandırılır Hebbian tipi öğrenme kuralları tarafından yönetilir. Presinaptik ve postsinaptik nöronun ateşlenmesine bağlıdır. Homosinaptik Plastisite sinaptik depresyon ve sinaptik kolaylaştırmadan oluşmaktadır. Sinaptik depresyon ve kolaylaştırma her zaman aynı sinapsta bulunmayabilirler. Bazı sinapslar birini gösterirken diğerini göstermezken, bazı sinapslar her ikisini de göstermektedirler. Presinaptik ve postsinaptik nöronun ateşlenmesine bağlıdır. Bu ilişkilendirme, postsinaptik nöronun da ateşlenme şansını artırır. Homosinaptik Hebbian tipi plastisite, bağlantının öğrenilmesi ve iyileştirilmesi için hücresel bir mekanizma sağlar. Bu mekanizmalar, öğrenme ve kısa süreli belleğin altında yatan olaydır (Bailey vd., 2000).

Homosinaptik Plastisite: İki tür içsel veya homosinaptik plastisite, sinaptik depresyon ve sinaptik kolaylaştırma vardır. Sinaptik depresyon ve kolaylaştırma her zaman aynı sinapsta bulunmaz. Bazı sinapslar birini gösterirken diğerini göstermezken, bazı sinapslar her ikisini de gösterir. Afferent lifi ile bir spinal motor nöron arasındaki sinapsta homosinaptik plastisiteyi gösterir. Duyusal nörondaki bir aksiyon potansiyeli, motor nöronda bir EPSP üretir. Duyusal nörondaki birinci aksiyon potansiyelinden 200 ms sonra ikinci bir aksiyon potansiyeli, birinci aksiyon potansiyeli tarafından üretilenden daha küçük bir EPSP üretir. Bu fenomene sinaptik depresyon denir. Sinaptik iletimin etkinliği sabit değildir; uyarılma sıklığına bağlı olarak değişir. Sinaptik depresyonun mekanizmaları değişkendir, ancak ortak bir mekanizma, mevcut vericinin tükenmesidir. İki aksiyon potansiyelinden ikincisi daha az verici salacaktır çünkü daha az verici serbest bırakılabilir. Bu plastisite formu aynı zamanda girdiye özgü ve tümevarım Hebbian tipi öğrenme kurallarına uyuyorsa, çağrışımsal olarak da adlandırılır (Bliss & Collingridge, 1993). İlişkisel plastisitenin uyarılması için,



Şekil 11: Homosinaptik Plastisite
(Bailey vd., 2000)

presinaptik ve postsinaptik nöronların ilişkili aktivitesi çok önemlidir. İlişkisel plastisite, sinir sistemindeki gelişim sırasında bağlantının iyileştirilmesinden (birlikte ateşlenen nöronlar birbirine bağlanır). Pavlovian koşullandırmasında ve diğer ilişkisel öğrenme türlerinde çevredeki olaylar arasındaki nedensel ilişkilerin çıkarılmasına kadar değişen çok sayıda olgunun temelini oluşturmaktadır.

4.2. Homosinaptik Plastisiteside Hebb Kuramı (Hebbian Plastisite)

Hebbian plastisitede; sinapsın gücünde değişim olmaktadır. Yani bir uyarıcıdan saniyeler ya da dakikalar sonra gücünde ya artış ya da azalma olur. Erken evre uzun vadeli potansiyelizasyon Hebbian plastisitenin tipik bir örneğidir. Bir uyarıcı, ona karşılık gelen pre ve postsinaptik tepkileri etkinleştirdiği zaman bu durum meydana gelir. Bu da potansiyelizasyonu artırır. Yani Hebbian plastisite olumlu bir geri bildirim döngüsüne girer. Hebbian tipi plastisite, organizmaların davranışlarını değişen çevreye uyarlama yeteneklerinin altında yatan çok sayıda sürece aracılık eder. Homosinaptik plastisitenin, yeni hafıza oluşumu ve öğrenme süreçlerinin altında yatan hücresel bir mekanizma sağladığına inanılmaktadır. Nörofizyolojik kuramın kurucusu Donald Hebb'dir. Hebb'e göre iki tür öğrenme vardır. Bunlardan birincisi çocuklukta meydana gelen hücre kümeleri ve ardışıklık basamaklarıdır. İkincisi ise yetişkinlikte meydana gelen içgörüsel ve yaratıcı öğrenmelerdir. Hebb'e göre, iki hücre güçlenir, çünkü sinyalleri uzay ve zamanda birlikte meydana gelir. Hebb'in varsayımı, sinaptik plastisitenin uzun vadeli bilgi depolamasının altında nasıl yattığına dair kavramsal bir çerçeve sağlamıştır (Zenke & Gerstner, 2017).

Presinaptik ve postsinaptik nöronun aksiyon potansiyellerinin uygun bir zamanlamayla eşlenmesi LTP indüklemek için önerilmiştir. Buna ateşleme (vuru) zamanına bağlı plastisite (Spike-timing dependent plasticity - STDP) denir. STDP ve genel olarak Hebbian tipi öğrenme kuralları, olayların zamansal sırasını kullanarak olaylar arasındaki geçici ilişkileri ortaya koymaktadır. STDP (ateşleme zamanına bağlı plastisite), beyindeki nöronlar arasındaki bağlantıların gücünü ayarlayan biyolojik bir süreçtir. Süreç, belirli bir nöronun çıktı ve girdi aksiyon potansiyellerinin göreli zamanlamasına dayalı olarak bağlantı güçlerini ayarlar. Hebbian öğrenme, eğer nöron (a) başka bir nörondan (b) girdi alıyorsa ve her ikisi de aktifse, (a) ve (b) arasındaki ağırlık artar. "birlikte ateşlenen nöronlar birbirine bağlanır. Bu da artan sinaptik güce yol açar. Spike (ateşleme) zamanlamasına bağlı plastisite (STDP), presinaptik ve postsinaptik nöronlardaki

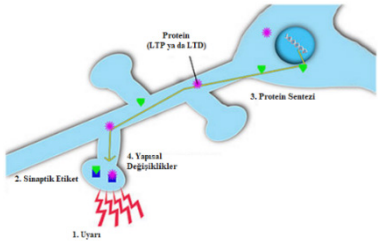
ateşleme aktivitesinin zamansal farklılıklarını dikkate alan Hebbian öğrenmenin bir versiyonudur.

Hebbian öğreniminden farklı olarak, STDP, güçlendirmenin yanı sıra depresyonu da dikkate alır. STDP'de hem presinaptik hem de postsinaptik nöronların aktivitesi gereklidir. Deneyler, belirli bir zaman aralığında presinaptik nöronun tekrarlanan aktivasyonunun iki nöron arasındaki sinapsı güçlendirdiğini, tersi durumun ise sinapsta depresyona neden olduğunu göstermiştir. STDP'nin hem uyarıcı hem de inhibe edici sinapslardaki hücresel mekanizmalarının ve nöronal uyarılabilirlik ve sinaptik entegrasyondaki ilgili değişikliklerin anlaşılmasında önemli ilerleme kaydedilmiştir. Hebbian öğrenme tarafından yönetilen plastisite girdiye özgü veya homosinaptiktir (Zenke & Gerstner, 2017; Song vd., 2000; Watt & Desai, 2010).

Girdi Özgüllüğü İçin Mekanizmalar: Plastisitedeki değişiklikler genellikle AMPA reseptörlerinin (AMPAR'lar) sinapsın postsinaptik zarına eklenmesi veya sitoplazmaya endositozu ile bağ kuvvetinde bir değişiklik meydana gelir. Ca^{+2}, hücre içinde bir dizi biyolojik değişiklik indükleyerek AMPA reseptör yoğunluğu değişikliğine neden olan bir sinyal iyonudur. Uzun süreli güçlenmeyi (LTP) indüklemek için, Ca^{+2} CAMKII ve PKC'yi aktive ederek fosforilasyona ve AMPAR'ların eklenmesine neden olur. Uzun süreli depresyon (LTD) AMPAR'ların içselleştirilmesine (hücre zarından ayrılıp sitoplazmaya geçmesi) neden olan Ca^{+2} aktive edici protein fosfatazlar tarafından meydana gelmektedir. Sinaptik kuvvette girdiye özgü değişiklikler yaratmak için, Ca^{+2} sinyali belirli dendritik dikenlerle sınırlandırılır. Ca^{+2}'un dendritik kısıtlamasına çeşitli mekanizmalar aracılık eder. Hücre dışı Ca^{+2}, dikene NMDA reseptörleri (NMDAR'lar) ve voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları (VGCC'ler) yoluyla girebilir. Hem NMDAR'lar hem de VGCC'ler, dikene özgü Ca^{+2} akışına aracılık eden dendritik dikenler üzerinde yoğunlaşmıştır. Endoplazmik retikulum ve mitokondride hücre içi Ca^{+2} depoları da dendritik sinyalleşmeye katkıda bulunabilir. Bu olay tampon proteinler ile kontrol edilir. Girdiye özel LTP için başka bir mekanizma zamansaldır. NMDAR'lar, hem magnezyum bloklarını çıkarmak için depolarizasyona hem de Ca^{+2} girişine izin vermek için kanallarını açmak için glutamat aktivasyonuna ihtiyaç duyarlar. Böylece LTP, glutamat salan ve postsinaptik hücrenin depolarizasyonuna neden olan aktif sinaptik girdiler tarafından NMDA kanallarının açıldığı yerlerde lokalizedir ve yakındaki aktif olmayan sinapsları etkilemeyecektir (Citri & Malenka, 2008; Vitureira & Goda, 2013).

Uzun Süreli Değişikliklerin Sürdürülmesi: LTP'yi stabilize etmek ve daha uzun süre dayanmasını sağlamak için, bu değişikliği destekleyen yeni proteinler, güçlendirici bir sinapsta uyarıya yanıt olarak sentezlenmektedir. Ortaya çıkan zorluk, spesifik, yeni sentezlenmiş proteinlerin ihtiyaç duydukları doğru girdiye özgü sinapslara nasıl ulaşılacağıdır. Bu soruna iki çözüm, *sinaptik etiketleme* ve *yerel protein sentezini içerir*.

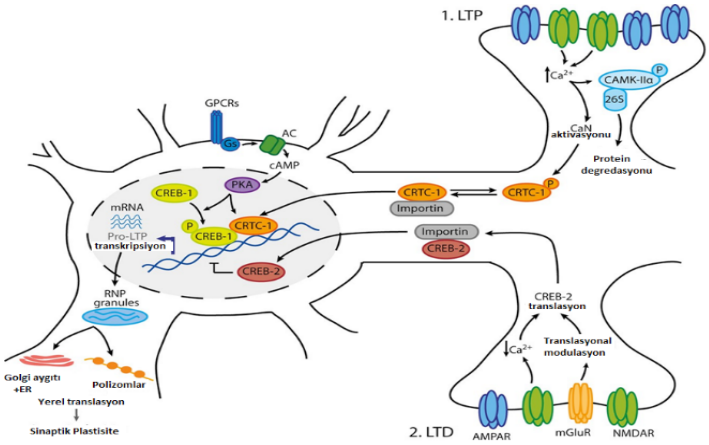
Sinaptik Etiketleme: Bir nöronda, sinaptik plastisite için sinaptik etiketleme bir dizi adımda gerçekleşir. *Sinaptik etiketler*, sinaptik plastisitenin meydana geldiği yeri işaretler ve böylece sinaptik güç ve uzun vadeli plastik değişiklikler sağlayabilir. Etiket geçicidir ve postsinaptik hücreye Ca^{+2} akışıyla aktive olan çok sayıda protein içerir.



Şekil 12: Sinaptik Etiketleme
(Bailey vd., 2000)

Ayrıca sinaptik değişimin tipine ve büyüklüğüne bağlı olarak etiketleme için farklı proteinler kullanılır. Örneğin, plastik değişiklikler uzun süreli depresyona yol açtığında kalsinörin kullanılır. Tersine, plastisite uzun süreli güçlenmeye yol açtığında CaMKII kullanılır. Sinaptik plastisitenin girdiye özgü olması için, bu sinaptik etiketler, sinaptik güçlenmenin yerelleştirilmesini sağlamak için sinaptik sonrası hedeflerde gereklidir. Bu etiketler daha sonra protein sentezini başlatacak ve bu da bu aktif nöronlarda sinaptik plastisite değişikliklerine neden olacaktır (Redondo & Morris, 2011).

Plastisite'de Lokal Protein Sentezi: Homosinaptik plastisite için dendritlerde protein sentezi gereklidir. Postsinaptik hücrede AMPA ve NMDA reseptörlerinin depolarizasyonu ve bunun sonucunda aktivasyonu, bu reseptörlerin endositozuna neden olur. Sinapstaki yüzey reseptörlerinin sayısını korumak için lokal protein sentezi gereklidir. Bu yeni proteinler, homosinaptik plastisitenin neden olduğu yapısal değişiklikleri stabilize etmeye yardımcı olur. Protein sentezinin lokal düzenlenmesi, birçok hücre tipinde lokal fizyolojik tepkilere izin veren anahtar bir süreçtir. Bu özellik hücrelere çekirdekten bağımsız bir şekilde lokal bir bölgede uyarılara hızlı bir şekilde yanıt verme yeteneği vermektedir (Sutton & Schuman, 2006). Bir nöronun dendritik dallarında bulunan farklı sinapslar göz önüne alındığında, sinaps gücünü ve işlevini düzenlemek için yerel mekanizmaların devreye girmesi, çoklu uyarıların koordine edilmesini ve uygun yanıtların oluşmasını kolaylaştırmaktadır (Rangaraju vd., 2019).



Şekil 13: Sinaptik plastisitede Lokal Protein Sentezi
(Schäfer vd., 2017; Redondo & Morris, 2011)

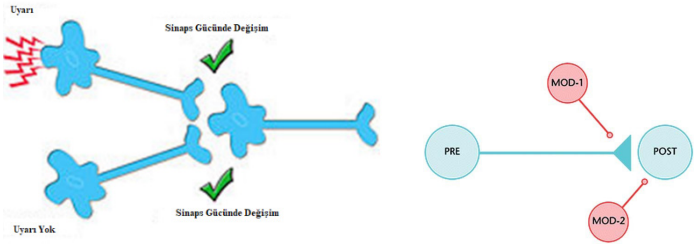
Çeşitli çalışmalarda nöronal fonksiyon için gerekli olan çoklu mRNA›ların, lokal uyarıya yanıt olarak sinaptik translasyona uğradığı gösterilmiştir (Aakalu vd, 2001; Bramham & Wells 2007). Lokal protein sentezine ek olarak, proteazom tarafından protein degradasyonu (bozulma) da plastisitenin kritik bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkmaktadır. Protein sentezi ve bozulmasının sıkı kontrolü ile sinaptik uyaranların eksprese olmasını sağlamaktadır. Böylece sinaptik yapı yeniden şekillenmektedir.

Şekil 13'de (1) LTP ile postsinaptik membrana yeni AMPAR'ların eklenmesinin tetiklenmesi görülmektedir. NMDAR aktivitesi yoluyla yüksek kalsiyum akışı sağlanır. Artan Ca^{+2} seviyeleri otofosforilasyona yol açar. sinapsta yapı iskelesi görevi gören CaMK-IIa'nın aktivasyonu, proteinlerin bozunmasını indükler. Böylece protein dönüşümünü ve sinaptik plastisiteyi kolaylaştırır. Artan Ca+2 girişi kalsinörini (CaN) aktive eder. Daha sonra CRTC-1(CREB tarafından düzenlenen transkripsiyon koaktivatörü)'e ve böylece importine bağlanarak çekirdeğe yer değiştirir. Başka bir yol da GPCR (G proteini bağlı reseptör)'nin aktivasyonudur. GPCR ile adenil siklaz (AC)'ın aktivasyonu sağlanır. O da cAMP'yi ve cAMP'ye bağlı protein kinazın (PKA) aktivasyonuna yol açar. PKA, nükleer CRTC-1 ile birlikte pro-LTP faktörlerinin transkripsiyonunu indükleyen CREB-1'i fosforile eder. Bu yeni üretilen mRNA'lar, ribonükleoprotein granüllerinde (RNP'ler) depolanır. Golgi ve endoplazmik retikulum (ER)'da lokal olarak translasyonunun yapılabileceği sinapslardaki serbest polisomlara taşınır. Lokal translasyon ile sinaptik plastisite gerçekleşir. (2) Postsinaptik AMPAR'larda LTD'ye bağlı azalma, Ca^{+2} girişini

azaltır ve CREB-2 translasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca, mGluR'ler aktive edilerek, CREB-2 translasyonu indüksiyonu ile translasyon faktörlerinin modülasyonu oluşur. CREB-2, importine bağlanma yoluyla çekirdeğe yer değiştirir, LTD'ye bağlı transkripsiyonu yönlendirir. CREB-1'in antagonisti olarak LTP gen ekspresyonunu azaltarak LTD'yi oluşturur.

4.3. Heterosinaptik Plastisite

Homeostatik süreçler ise daha yavaştır. Saatler hatta günler sürer. İyon kanallarının yoğunluğunu, bir nörotransmitterin gönderimini ya da postsinaptik reseptörün hassasiyetini değiştirebilir. Hebbian plastisiteden farklı olarak, homeostatik plastisite negatif bir geri bildirim döngüsü yaratır. Homeostatik form, yüksek seviye sinirsel aktiviteye tepki olarak bağlantılarını azaltır. Bu aktivite bittiğinde ise bağlantıyı tekrar artırır. Sinaptik ağırlıkların ve nöronal aktivitenin kararlılığını koruyan ve Hebbian tipi kurallara sahip öğrenme sistemlerinde güçlü sinaptik rekabeti destekleyen ek mekanizmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hem stabilizasyon hem de rekabet için gereksinimler, heterosinaptik plastisite dahil edilerek çözülebileceği düşünülmektedir. Heterosinaptik plastisite girdiye özgü değildir. Heterosinaptik plastisitede, spesifik olarak uyarılmayan sinaptik yollar, spesifik olarak stimüle edilenlere ek olarak değişikliklere (sinaptik plastisite) uğrar (Lynch vd., 1977).



Şekil 14: Heterosinaptik Plastisite (Bailey vd., 2000; Lynch vd, 1977; Phares & Byrne, 2005)

Bir nöron ve onun hedef hücresi arasındaki sinaps, diğer nöronlar tarafından modüle edilebilir. Presinaptik nöron (PRE) tarafından salınan nörotransmiter miktarı, presinaptik terminalde görev yapan modülatör bir nöron (MOD-1) tarafından arttırılabilir veya azaltılabilir. Alternatif olarak, postsinaptik hücrenin (POST) presinaptik nöron tarafından salınan vericiye tepkisi, modülatör bir nöron (MOD-2) tarafından arttırılabilir veya azaltılabilir. Bazı durumlarda, sinaptik plastisite hem presinaptik hem de postsinaptik nöronun

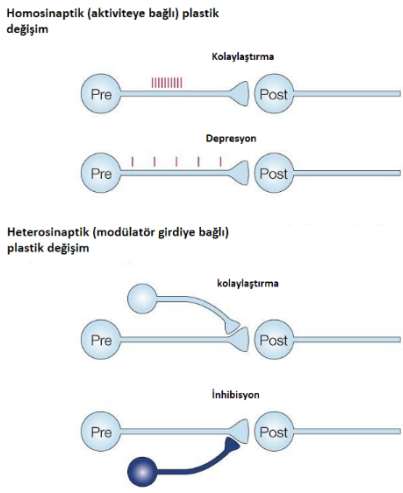
modülasyonundan kaynaklanır. Heterosinaptik plastisite belirli bir nöronun aktivitesi, diğer aktive edilmemiş nöronlardan gelen sinaptik bağlantıların gücünde spesifik olmayan değişikliklere neden olur. Çeşitli beyin bölgelerinde ve organizmalarda bir dizi farklı heterosinaptik plastisite formu bulunmuştur. Bu farklı heterosinaptik plastisite biçimleri, ilişkisel öğrenme, nöral devrelerin gelişimi ve sinaptik girdinin homeostazı dahil olmak üzere çeşitli nöral süreçlere katkıda bulunur. Uyarılma sırasında aktif olmayan sinapslarda heterosinaptik plastisite indüklenebilir. Bu nedenle, bir hücredeki herhangi bir sinaps, güçlü postsinaptik aktivite bölümlerinden sonra heterosinaptik plastisiteye maruz kalabilir.

Heterosinaptik plastisitenin iki ana tipini göstermektedir; presinaptik inhibisyon ve presinaptik kolaylaştırma. Presinaptik inhibisyon omurilikte çok belirgindir ve bilginin daha yüksek beyin merkezlerine yayılmasını düzenler. Presinaptik hücredeki bir aksiyon potansiyeli, postsinaptik hücrede bir EPSP üretir. Modülatör hücre (M1) presinaptik hücre ile aksoaksonik bir sinaps yapar. M1 hücresini ateşledikten sonra, postsinaptik hücredeki EPSP daha küçüktür. Bu fenomene presinaptik inhibisyon denir, çünkü M1 hücresi presinaptik hücrenin vericiyi serbest bırakma yeteneğini düzenler. Modülatör verici, Ca^{+2} kanallarının daha kolay açılmasını sağlayacak şekilde Ca^{+2} kanallarını fosforile eden ikinci bir haberci sistemini aktive eden metabotropik tip reseptörler ile angaje olur. Pre'de müteakip bir aksiyon potansiyeli ile daha az Ca^{+2} kanalı açılır ve bu nedenle Ca^{+2} girişi azalacaktır. Daha az Ca^{+2} girişi, daha az verici salınımına ve daha küçük bir EPSP'ye yol açar. Presinaptik inhibisyonu tamamlayan fenomen, presinaptik kolaylaştırmadır. M1, sinaptik yolun gücünü arttırma yeteneğine sahiptir. M1 tarafından ikinci bir haberci kaskadı aktivasyonunun bir sonucu olarak, presinaptik terminaldeki bir aksiyon potansiyeli, daha fazla miktarda Ca^{+2} akışına yol açar ve bu nedenle daha fazla verici serbest bırakılır (Bailey vd., 2000).

5. HOMOSİNAPTİK VE HETEROSİNAPTİK PLASTİSİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI

Homosinaptik plastisitede, plastik değişimi tetikleyen olaylar aynı bağlantıda güçlenir veya zayıflar. Heterosinaptik plastisitede, plastik değişim, güçlendirilen sinaps aktivitesinin yokluğunda, bunun yerine üçüncü, modülatör bir ara nöronun bir sonucu olarak meydana gelebilir. Burada Hebbian mekanizmalarının öncelikle öğrenme ve kısa süreli bellek için kullanıldığını,

ancak uzun süreli bir belleği sürdürmek için yeterli değildir. Buna karşılık, heterosinaptik plastisite genellikle transkripsiyona ve sinaptik büyümeye yol açan uzun vadeli bellek mekanizmaları sağlamaktadır. Birlikte kullanıldığında, homosinaptik mekanizmalar öğrenmenin etkin bir şekilde kurulmasını sağlarken heterosinaptik mekanizmalar hafızanın korunmasını sağlamaktadır.



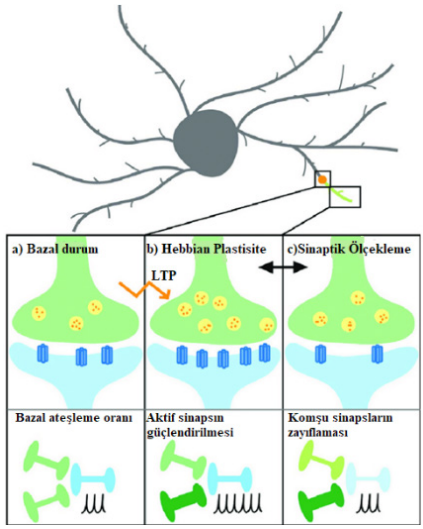
Şekil 15: Homosinaptik ve Heterosinaptik Plastisite (Bailey vd., 2000)

İki plastisite biçimi, farklı hesaplama özelliklerine sahiptir ve öğrenme sistemlerinde farklı roller oynar (Şekil 15). Homosinaptik ve heterosinaptik değişiklikler, her ikisi de plastik sinapslı sinir sistemlerinin normal çalışması için gerekli olan tamamlayıcı plastisite biçimlerini temsil eder. Homosinaptik Hebbian plastisitesi, önceden var olan sinaptik proteinlerin kovalent modifikasyonunu içerir ve kendi kendine başlatıldığında, genellikle sadece bir veya en fazla birkaç saat sürer. Buna karşılık, heterosinaptik mekanizmalar, bir veya daha fazla gün süren plastik değişikliklere kolayca yol açabilir ve kendi başlarına, yeni proteinlerin sentezi ve yeni sinapsların büyümesi için gerekli hücresel makineyi çalıştırabilir. Öğrenmenin etkin bir şekilde kurulmasını sağlamak için sinir sistemi tarafından homosinaptik mekanizmaların kullanılmasıdır; öğrenme gerçekleştikten sonra, heterosinaptik mekanizmalar uzun süreli bir belleğin korunmasını sağlamaktadır (Bailey vd., 2000).

5.1. Homeostatik Sinaptik Plastisite (HSP)

Sinaptik plastisitenin bir diğer türü Homeostatik sinaptik plastisite'dir. Sistemdeki Hebbian değişikliklerini kontrol altında tutmak için muhtemelen dengeleyici mekanizmalar gereklidir, aksi takdirde etkinlik aşırı olur, ya çok yüksek ya da çok düşük olur. Vücut sıcaklığının, su dengesinin korunması gibi hücrelerin uyarılmasındaki dengeleme sürecidir. Amacı vücudun dengede kalmasını sağlamaktır. Bu durumda HSP, beynin çok fazla aktivite oluşturmamasını (epilepside olduğu gibi) veya çok sessiz hale gelmemesini

(alzheimer hastalığında sinapsları kaybettiğinizde olabileceği gibi) sağlar. Bu teoride iki çeşit plastisite karşıt güçler olarak hareket etmektedir. Hebbian plastisite, sinyalin daha güçlü olmasını teşvik ederken, Homeostatik sinaptik plastisite sinyali zayıflatarak tepki vermektedir. HSP'nin Hebbian plastisitesini kolaylaştırdığını ve böylece hafıza oluşumunu ve öğrenmeyi etkilediğini göstermiştir. Yani iki tip plastisitenin aslında farklı süreçlerle değil, aynı sinapslar üzerinde birlikte çalışarak dengeyi sağladığını göstermişlerdir. Homosinaptik plastisitenin, yeni hafıza oluşumu ve öğrenme süreçlerinin altında yatan hücresel bir mekanizma sağladığına inanılmaktadır. Heterosinaptik plastisite, sinaptik gücün normalleştirilmesini sağlamaktadır. Bunu üç mekanizmayla yapabilmektedir. (a) güçlü sinapsları baskılar ve zayıf sinapsları güçlendirir (b) aktif olmayan sinapsları uyarabilir ve (c) homosinaptik plastisite ile aynı zaman ölçeğinde çalışır (Phares & Byrne, 2005).



Şekil 16: Sinaptik plastisitenin Hebbian ve Hebbian olmayan biçimleri (Vitureira & Goda, 2013; Schäfer vd., 2017)

Bazal durum sırasında, sinapslar AMPAR'lar (a, üst panel) aracılığıyla uyaranları işler ve bu, tanımlanmış bir ateşleme hızına (a, alt panel) yol açar. LTP, Hebbian plastisitesini indükler, bu sırada sinapslar, AMPAR'ların sayısını girdiye özgü bir şekilde arttırır (b, üst panel), böylece sinapsları güçlendirir. Artan uyaranlar, artan ateşleme hızına yol açar (b, alt panel). Hebbian olmayan plastisitenin en çok çalışılan şekli olan sinaptik ölçekleme, homeostazı ve optimal küresel ateşleme oranını (c, alt panel) eski haline getirmek için güçlendirilmiş sinapsa bitişik sinapsları zayıflatarak AMPAR'larda (c, üst panel) postsinaptik azalma yoluyla etki eder.

Beyin gelişimi, duyusal bilgi işleme ve öğrenme ve hafıza süreçleri, sinaptik plastisitenin Hebbian biçimlerine ve sinaptik bağlantıların yeniden şekillenmesine ve budanmasına bağlıdır. Bu süreçlere dahil olan ağlardaki nöronlar, sürekli bir dengesizliklerle (çok uyarılma ya da uyarı eksikliği gibi) karşı karşıya kalırken işlevlerini yerine getirirler. Bu nedenle, dengeli

beyin fonksiyonu için nöronal aktiviteyi fonksiyonel aralıklar içinde tutmak için homeostatik tepkiler gereklidir. Hebbian plastisite bu dengeyi korumada yetersiz kalırken Homeostatik plastisite dengeyi sağlamaktadır. Şekil 16'da görüldüğü gibi Hebbian plastisite sürekli artışı uyaran pozitif feedback mekanizmasına sahipken, homeostatik plastisite ise reseptör sayısını arttırıp azaltarak homeostaziyi sağlamaktadır.

Nöroplastik Değişiklikler: Sinaptik düzeyde, lokal döngüler düzeyinde ve Çoklu modüller düzeyinde meydana gelmektedir. Sinaptik düzeyde, Sinaplarda gerçekleşmektedir. Lokal düzeydeki değişiklikler; Merkezi sinir sistemine gelen uyarılar, duysal yollarla alınmaktadır. Daha sonra kısa süreli ve uzun süreli belleğe aktarılmaktadır. Bunun sonucunda davranışta değişiklikler meydana gelmektedir. Çoklu Modüler; Birden fazla duysal ve motor alanların entegrasyonu ile gerçekleşmektedir.

5.2. Sinaptik Ölçekleme: Bir Homeostatik Plastisite Formu

Teorik olarak, ilave stabilize edici mekanizmalar olmadan, LTP ve LTD gibi aktiviteye bağlı plastisite formları, nöral devre aktivitesini epileptojenik uyarma veya tam durgunluğa doğru yönlendirebilir. Sinaptik ölçekleme, belirli bir nöron üzerindeki tüm sinapslar yoluyla iletimi toplam olarak etkileyerek, uzun süreli sinapsa özgü plastisitenin potansiyel olarak uyumsuz etkilerine karşı koyan bir homeostatik plastisite biçimi olarak kabul edilmektedir (Turrigiano & Nelson, 2006). Temel özellikleri ve altında yatan mekanizmalar açısından, bu sinaptik plastisite formu, LTP ve LTD formlarıyla çarpıcı biçimde çelişmektedir. Sinaptik ölçekleme, ağ etkinliği uzun (12–24 saat) süreler boyunca önemli ölçüde azaldığında veya arttığında meydana gelmektedir. Azalan aktivite (sinaptik iletimin bloke edilmesi veya sıçrama nedeniyle), uyarıcı nöronlar üzerindeki tüm uyarıcı sinapsların gücünde bir artışa neden olurken, artan aktivite (genellikle inhibe edici sinapsların kısmen bloke edilmesiyle indüklenen) tüm uyarıcı sinapsların gücünü azaltmaktadır (Turrigiano vd., 1998). Daha da önemlisi, toplam sinaptik girdi önemli ölçüde değiştirilse bile, bireysel sinapsların göreceli güçleri korunuyor gibi görünmektedir. Bireysel sinapslardaki AMPAR ve NMDAR sayısındaki değişiklikleri ve muhtemelen presinaptik değişiklikleri de içermesi dışında, sinaptik ölçeklemenin altında yatan moleküler mekanizmalar hakkında nispeten az şey bilinmektedir (Burrone & Murthy, 2003; Burrone vd., 2002). Son zamanlarda, homeostatik plastisitenin indüklenmesinde salgılanan faktörlerin rolünü destekleyen kanıtlar sunulmuştur. Bu da bu plastisite formunun temel tetikleyicilerinin hücreden bağımsız olmayabileceğini düşündürmektedir.

BDNF'nin sinaptik ölçeklemenin uzun süreli artan ağ aktivitesi periyotlarının neden olduğu sinaptik güçlerdeki azalmada olduğu gibi zıt yönlendirmede bir rolü olduğunu öne süren kanıtlar vardır. (Rutherford vd., 1998; Turrigiano, 2006).

6. METAPLASTİSİTE

Metaplastisite, kendi başına sinaptik etkinliği doğrudan etkilemeyen sinaptik aktivitenin, müteakip aktiviteye bağlı sinaptik plastisitenin yönünde veya büyüklüğünde kalıcı bir değişikliğe yol açtığı daha yüksek dereceli bir sinaptik plastisite biçimini ifade etmektedir. Başka bir deyişle, metaplastisite 'plastisitenin plastisitesidir'. Metaplastisite, hücresel ya da sinaptik aktivite ile indüklenebilir. Fakat normal sinaptik iletimin etkinliğinde bir değişiklik olarak ifade edilmez. Bunun yerine, takip eden yani daha sonraki sinaptik plastisiteyi indükleme yeteneğindeki bir değişiklik olarak (uzun dönemli güçlenme ve depresyon gibi) kendini gösterir. Yani metaplastisite sinaptik plastisitenin daha üst düzey formu olarak bilinir (Abraham & Bear, 1996). Metaplastisitenin en iyi çalışılmış örnekleri, önceki aktivitenin LTP ve LTD indüksiyonu için eşiği değiştirdiği örneklerdir. Örneğin, hipokampusta, NMDAR'ların LTP veya LTD'yi ortaya çıkarmayacak şekilde tekrarlayan aktivasyonu, yine de plastisite eşiklerinde hızlı bir kaymaya neden olabilir. Öyle ki LTP'yi ortaya çıkarmak zorlaşır ve LTD indüksiyonu tercih edilir (Wang & Wagner, 1999). Metaplastisite için potansiyel bir işlevsel rol, aktivite seviyesinin değiştirilmesiyle gösterilmiştir (Wickliffe vd., 2009). Bu, muhtemelen sinaptik NMDAR'ların stokiyometrisindeki değişikliklerden dolayı görsel kortekstеki hücrelerde LTP ve LTD eşiklerinde kaymalara neden olmaktadır. Sinaptik plastisitedeki bu tür değişiklikler, görsel çevrenin manipüle edilmesini takiben oküler baskınlığın deneyime bağlı plastisitesine önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

KAYNAKÇA

Aakalu G., Smith W. B., Nguyen N., Jiang C. and Schuman E. M. (2001). Dynamic visualization of local protein synthesis in hippocampal neurons. *Neuron. 30*, 489–502.

Abraham,W.C. and Bear, M.F.(1996). Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. Trends *Neurosci. 19*(4),126-30. doi: 10.1016/s0166-2236(96)80018-x.

Alberini, C. M. and Kandel, E. R. (2014). The regulation of transcription in memory consolidation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 7*, a021741

Bailey, C., Giustetto, M., Huang, Y., Hawkins, R., Kandel, E. (2000). *Reviews: Is Heterosynaptic Modulation Essential for Stabilizing Hebbian Plasticity and Memory?* In Macmillan Magazines Ltd (Vol. 1). Retrieved from www.nature.com/reviews/neuroscience

Bailey C. H., Kandel E. R. and Harris K. M. (2015). Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation. Cold Spring Harb. *Perspect. Biol. 7*, a021758.

Bear, M. F., and Malenka, R. C. (1994). Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr. Opin. Neurobiol. 4*, 389–399. doi: 10.1016/0959-4388(94)90101-5

Bliss T. V. and Lomo T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. 232*, 331–356.

Bliss, T., Collingridge, G. A. (1993). Synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature, 361*, 31–39. https://doi.org/10.1038/361031a0

Boda, B., Mendez, P., Boury-Jamot, B., Magara, F., and Muller, D. (2014). Reversal of activity-mediated spine dynamics and learning impairment in a mouse model of Fragile X syndrome. *Eur. J. Neurosci. 39*, 1130–1137. doi: 10.1111/ejn.12488

Boyd, L.(2015). *After watching this, your brain will not be the same.* TEDxVancouver. Link: https://www.youtube.com/watch?v=LNHBMFCzznE

Bramham, C.R., Worley, P.F., Moore, M.J., Guzowski, J.F.(2008). The immediate early gene arc/arg3.1: regulation, mechanisms, and function. *J. Neurosci. 28*(46), 11760-7.

Burrone, J., O'Byrne, M., Murthy, V.N. (2002). Multiple forms of synaptic plasticity triggered by selective suppression of activity in individual neurons. *Nature. 420*(6914), 414-8.

Burrone, J. and Murthy, V.N. (2003). Synaptic gain control and homeostasis. *Current Opinion in Neurobiology. 13*(5), 560-567

Caroni, P., Donato, F., and Muller, D. (2012). Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat. Rev. Neurosci. 13*, 478–490. doi: 10.1038/nrn3258

Citri, A., Malenka, R. (2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacol 33*, 18–41 https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301559

Davis, G.W.(2006). Homeostatic control of neural activity: from phenomenology to molecular design. *Annu. Rev. Neurosci. 29*, 307–23

de Vos, C.M.H., Mason, N.L and Kuypers, K.P.C. (2021). Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Front. Psychiatry 12*, 724606. doi: 10.3389/fpsyt.2021.724606

Frey, U., Frey , S., Schollmeier, F. and Krug M. (1996). Influence of actinomycin D, a RNA synthesis inhibitor, on long-term potentiation in rat hippocampal neurons in vivo and in vitro. *J. Physiol. 490*(3), 703–711.

Geppert, M., Goda, Y., Stevens, C.F, et al.(1997). The small GTP-binding protein Rab3A regulates a late step in synaptic vesicle fusion. *Nature, 387*, 810–814.

Hernandez Muela S, Mulas F, Mattos L. (2004). Plasticidad neuronal funcional [Functional neuronal plasticity]. *Rev Neurol. 1*, 58-68.

Kandel E. R., Dudai Y. and Mayford M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell. 157*, 163–186.

Karni, A., Sagi, D.(1991). Where practice makes perfect in texture discrimination: evidence for primary visual cortex plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 88*(11), 4966–70.

Kehoe, L. A., Bernardinelli, Y., and Muller, D. (2013). GluN3A: an NMDA receptor subunit with exquisite properties and functions. *Neural Plasticity, 2013*, 1-12. http://dx.doi.org/10.1155/2013/145387

Kehoe, L. A., Bellone, C., De Roo, M., Zandueta, A., Dey, P. N., Pérez-Otaño, I., et al. (2014). GluN3A promotes dendritic spine pruning and destabilization during postnatal development. *J. Neurosci. 34*, 9213–9221. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5183-13.2014

Kelley, J. B., Balda, M. A., Anderson, K. L., and Itzhak, Y. (2009). Impairments in fear conditioning in mice lacking the nNOS gene. *Learn. Mem. 16*, 371–378. doi: 10.1101/lm.1329209

Koleske, A. J. (2013). Molecular mechanisms of dendrite stability. *Nat. Rev. Neurosci. 14*, 536–550. doi: 10.1038/nrn3486

Lepeta K., Lourenco M. V., Schweitzer B. C., et al. (2016). Synaptopathies: synaptic dysfunction in neurological disorders -A review from students to students. *J. Neurochem. 138*, 785–805

Luscher C. and Malenka R. C. (2012). NMDA receptor-dependent longterm potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 4*(6), pii: a005710. doi: 10.1101/cshperspect.a005710.

Lynch, G.S., Dunwiddie, T., and Gribkoff, V. (1977). Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature, 266*, 737–739.

Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci. 20*(19), 1366. doi: 10.3389/fncel.2019.00066.

McClung, C.A. and Nestler, E.J. (2008). Neuroplasticity Mediated by Altered Gene Expression. *Neuropsychopharmacology Revıews, 33*, 3–17

Ming, G., Song, H. (2011). Adult Neurogenesis In The Mammalian Brain: Significant Answers And Significant Questions. *Neuron, 70*, 687-702.

Nabavi S., Fox R., Proulx C. D., Lin J. Y., Tsien R. Y. and Malinow R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature, 511*, 348–352.

Parent, J.M., Yu, T.W., Leibowitz, R.T., Geschwind, D.H., Sloviter, R.S., Lowenstein, D.H. (1997). Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci. 17* (10), 3727-38. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-10-03727.1997.

Patten, A.R., Yau, S.Y., Fontaine, C.J., Meconi, A., Wortman, R.C., Brian R Christie, B.R.(2015). The Benefits of Exercise on Structural and Functional Plasticity in the Rodent Hippocampus of Different Disease Models. *Brain Plasticity. 1* (1), 97-127.

Phares, G.A. and Byrne, J.H.(2005). *Heterosynaptic Modulation of Synaptic Efficacy*. Encyclopedıa of Lıfe Scıences &, John Wiley & Sons, Ltd. www.els.net

Rangaraju, V., Lauterbach, M., Schuman, E.M. (2019). Spatially Stable Mitochondrial Compartments Fuel Local Translation during Plasticity, *Cell, 176,* (1–2), 73-84.e15, https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.013

Redondo, R.L. and Morris, R.G. (2011). Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. *Nat. Rev. Neurosci. 12*(1), 17-30. doi: 10.1038/nrn2963.

Rosahl, T.W., Geppert, M., Spillane, D., et al. (1993). Short-term synaptic plasticity is altered in mice lacking synapsin I. *Cell. 75*, 661–670.

Rosahl, T.W., Spillane, D., Missler, M., et al.(1995). Essential functions of synapsins I and II in synaptic vesicle regulation. *Nature, 375*, 488–493.

Rutherford, L.C., Nelson, S.B., Turrigiano, G.G.(1998). BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron 21,* 521-530

Schäfer, N., Rotermund, C., Blumrich, E-M., Eva-Maria all 33 authors J. Turner, A.J.(2017). The malleable brain: plasticity of neural circuits and behavior – A review from students to students. *Journal of Neurochemistry, 142*(6). doi: 10.1111/jnc.14107

Song, S., Miller, K.D., Abbott, L.F. (2000). Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nat. Neurosci. 3*, 919– 926. doi:10.1038/78829

Sutton M. A. and Schuman E. M. (2006). Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory. *Cell, 127*, 49–58.

Suzuki, A., Stern, S. A., Bozdagi, O., Huntley, G. W., Walker, R. H., Magistretti, P. J., et al. (2011). Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell, 144,* 810–823.

Turrigiano, G.G., Leslie, K.R., Desai, N.S., Rutherford, L.C. & Nelson, S.B.(1998). Activitydependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature, 391*, 892–896.

Turrigiano, G.G.(2006). More than a sidekick: glia and homeostatic synaptic plasticity. *Trends in Molecular Medicine. 12*(10), 458-460

Turrigiano, G. (2012). Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol. 4*(1), a005736. doi: 10.1101/cshperspect.a005736.

Wang, H. and Wagner, J.J.(1999). Priming-induced shift in synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J. Neurophysiol. 2*(4), 2024-8.

Watt, A.J., Desai, N.S. (2010). Homeostatic plasticity and STDP: keeping a neuron's cool in a fluctuating world. *Front. Synaptic Neurosci. 2*, 5. (doi:10.3389/fnsyn.2010.00005)

Wickliffe, C. Abraham and Philpot, B. (2009). Metaplasticity. *Scholarpedia, 4*(5), 4894.

Vitureira, N. and Goda, Y. (2013). The interplay between Hebbian and homeostatic synaptic plasticity. *Cell biology in neuroscience. 2*, 175–186 www.jcb.org/cgi/doi/10.1083/jcb.201306030

Yang, Y. and Calakos, N. (2013). Presynaptic long-term plasticity. *Front. Synaptic Neurosci*. 5, 8

Zenke, F., Gerstner, W. (2017). Hebbian plasticity requires compensatory processes on multiple timescales. Phil. *Trans. R. Soc. B. 372*, 20160259. http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0259

BÖLÜM 13

NÖROPLASTİSİTENİN DÖRT FARKLI BİÇİMİ: LTP, LTD, SİNAPTOGENEZ VE NÖROGENEZ

Beyin, hasarlı olanların işlevini yerine getirmek için sağlıklı nöronları işe alma gücüne sahiptir. Nöroplastisite, beynin görev dağılımını yeniden sağlar.
Richard J. Davidson

GİRİŞ

Nöroplastisitenin en bilinen biçimi olan LTP'nin neden olduğu sinaptik değişiklikler bellek oluşumunda çok önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, nöroplastisitenin başka biçimleri de vardır. Özellikle son zamanlarda tanımlanan, aktiviteye bağlı uzun süreli sinaptik güç zayıflamasının bir biçimi olan uzun süreli depresyon (LTD)'dur. Plastisitenin diğer iki biçimi sinaptogenez ve nörojenez'dir. Sinaptogenez adını verdiğimiz bir süreçle, varolan nöronlar arasında yeni bağlantılar kurulmaktadır. Bu bağlantılar bir nöronun aksonunun başka bir nöronun dendriti üzerindeki "dendritik diken" denilen çıkıntı bölgeleriyle temas kurmasıyla oluşmaktadır. Nörogenez, sinir kök hücrelerinden, sinir sistemi hücrelerinin yani nöronların üretilme sürecidir. Dolayısıyla bu bölümde LTP, LTD, Sinaptogenez ve nörogenez olmak üzere dört tip plastisitenin bellek oluşumundaki rolüne değinilmiştir.

1. NÖROPLASTİSİTEDE DÖRT MEKANİZMA: LTP, LTD, SİNAPTOGENEZ VE NÖROGENEZ

Aktiviteye bağlı işlevsel ve morfolojik yeniden şekillenmeye fırsat veren plastisite, beynin belleği kodlama ve saklama kapasitesinin temelini oluşturan tanımlayıcı özelliğidir. Bugün, genel olarak, belleğin nörobiyolojik yapısının, sinaptik gücün aktiviteye dayalı modifikasyonlarında ve öğrenme sırasında aktive olan nöral ağların yapısal yeniden şekillenmesinde bulunduğu kabul edilmektedir. Son çalışmalar sinaptik eliminasyonu veya zayıflaması, sinaptogenez, yeni sinaptik bağlantıların büyümesi, sinapsın yeniden

şekillenmesi ve nörogenez üzerine yoğunlaşmıştır. Belleği oluşturma, saklama ve kullanma kapasitesi, tüm organizmalarda hayatta kalmak için gerekli olan beynin temel bir özelliğidir. Örneğin, aplysia, zararlı uyaranlara tepki olarak solungacını geri çekmeyi, kemirgen, yiyeceğe nereden erişebileceğini hatırlamak ve tehlikenin olduğu yerlerden kaçınmak için bulunduğu ortamın haritasını çıkarmayı öğrenmektedir. İnsanlar, duygularla, edinilmiş becerilerle, alışkanlıklarla, yaşamla ilgili gerçeklerle ve kişisel özelliklerle ilgili zengin bir belleğe sahiptir. Toplu olarak, bunlar kişilerin bireyselliğini oluşturarak kendi dünya tanımaya oluşturmaya ve sürekli olarak geliştirmeye izin vermektedir.

Beyin, yalnızca deneyimlerin pasif bir kaydedicisi değildir. Aynı zamanda bilgi üreten dinamik bir sistemdir. Bir ömür boyu hatıraları işlemek ve depolamak için, beyinde erken gelişim ve sonrasında devam eden plastisite gereklidir. Belleğin, geniş çaplı sinir ağları içindeki senkronize hücresel aktivitenin dinamik uzay-zaman kalıpları olarak kodlandığına ve bu dinamik aktivitenin aşamalı olarak gerçekleştiğine inanılmaktadır. Bu çerçeve içinde, herhangi bir bellek temsili, örtüşen ağlardaki belirli faaliyet kalıplarına karşılık gelmektedir. Bununla birlikte, doğası gereği geçici olan bu dinamik aktivitelerin, uzun süreli belleğin gerçek alt tabakası olacak kadar uzun süre devam edemeyeceği uzun zamandır bilinmektedir. Bu nedenle, bu temsilleri depolamak için hücresel düzeyde değişiklikler olarak kodlanmış ikinci bir bellek durumunun olması gerektiği varsayılmıştır (Bruel-Jungerman, 2007).

Stabilizasyon veya konsolidasyon süreci, bir tür uyku halinde tutulan bir bellek izine yol açmaktadır. Ancak orijinal bilginin bir alt kümesi her zaman geri çağırmayı uyandırmak için aktif bir duruma dönme kapasitesine sahiptir. Uzun süreli bir bellek bir kez kurulduğunda istikrarlı olduğu ve herhangi bir bozulma biçimine karşı dayanıklı olduğunun ileri sürülmüştür. Lewis (1979) durumun böyle olmadığını öne sürmüştür. Sözde yerleşik veya birleştirilmiş bellek, yeniden etkinleştirildiğinde, yeniden konsolidasyon olarak bilinen bir süreci hatırlamak için bir kez daha mevcut sinaptik değişiklikler yoluyla daha fazla stabilizasyon gerektiren dinamik ama kırılgan bir duruma girmektedir. Temel nokta, uzun süreli belleğin başlangıçta düşünüldüğü gibi sabit değildir. Uzun süreli belleği kodlayan, depolayan nöral devrelerdeki plastisite mekanizmalarının dinamik ve bir ömrü boyunca devam etmektedir. Bu süregelen plastisite formunun işlevi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Ancak mevcut anıları güncellemeye veya değiştirmeye hizmet ettiği bilinmektedir. Tek bir belleğin, geniş bir bilgi veri tabanına dahil edildiğinden, birkaç gün veya ay gibi kısa bir zaman diliminde geliştiği iyi bilinmektedir (Alberini, 2005).

Uzun süreli belleği depolamaya ve güncellemeye hizmet eden plastisite mekanizmaları nelerdir? En yaygın görüş, Hebb (1949)'in ilk önerdiği gibi, anıların stabilize edildiği ve mevcut nöronal devreler içinde sinaptik gücün modifikasyonları olarak depolandığı bir süreç olan sinaptik güçlendirme (LTP)'dir. Hipokamputaki nöronların aktiviteye bağlı sinaptik güçlenme geçirme özelliğine sahip olduğu gerçeği, Bliss & Lømo (1973) tarafından açıklanmıştır. LTP'nin neden olduğu sinaptik değişikliğin bellek oluşumunda çok önemli bir rol oynadığı ile ilgili kanıtlar vardır. Bununla birlikte, beyin plastisitesinin başka biçimleri de vardır. Özellikle son zamanlarda tanımlanan, aktiviteye bağlı uzun süreli sinaptik güç zayıflamasının bir biçimi olan uzun süreli depresyon (LTD)'dur. Plastisitenin diğer iki biçimi sinaptogenez ve nörojenez'dir. Sinaptogenez adını verdiğimiz bir süreçle, varolan nöronlar arasında yeni bağlantılar kurulmaktadır. Bu bağlantılar bir nöronun aksonunun başka bir nöronun dendriti üzerindeki "dendritik diken" denilen çıkıntı bölgeleriyle temas kurmasıyla oluşmaktadır. Nörogenez, sinir kök hücrelerinden, sinir sistemi hücrelerinin yani nöronların üretilme sürecidir. Özetle **LTP, LTD, Sinaptogenez ve nörogenez** olmak üzere 4 farklı plastisite biçimi hipokampusta uzun süreli belleğin oluşumunda önemlidir (Watson vd., 2016).

2. UZUN SÜRELİ GÜÇLENME (Uzun Süreli Potansiyasyon/LTP)

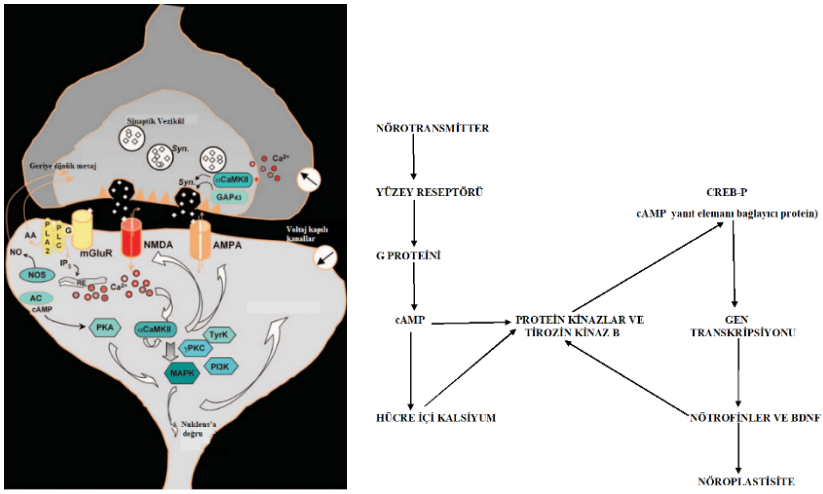
Hipokampusun CA1'indeki LTP, uzun süreli bellekle ilgili bölge veya yerin öğrenilmesi sırasında bilgi edinimini kodladığı için elektrofizyolojik olarak çalışmak için en ilginç süreçlerden biridir. Bu süreç, sinaptik yarıkta, pre ve post sinaptik bölgeler ve ayrıca glial modülasyonlar ile etkileşime girdiğinde meydana gelir. Hipokampusta LTP'yi indüklemek için birçok yol vardır. Bunların arasında Yüksek Frekanslı Stimülasyon (HFS) ve Teta patlaması uyarımı (TBS)'dır. Bunlar NMDAR aktivasyonuna izin veren ve bir LTP oluşturan güçlü bir depolarizasyonu deneysel olarak taklit etmektir (Raymond, 2007). Ateşleme zamanına bağlı plastisite (Spike-timing-dependent plasticity/STDP) gibi LTP türleri, bir kültür ortamında olduğu gibi temas halinde olan nöronlarda LTP oluşturmaktadır. Depolarizasyonu indükleyen benzer bir mekanizma Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi LTP'nin kimyasal modülatörlerdir. Diğer LTP türleri, NMDAR'dan bağımsız olanlardır. Bunlar en çok hipokampusun yosunlu liflerinde görülmektedir. Bu durumlarda, LTP'nin uyarılması metabotropik glutamin reseptörlerine (mGluR) bağlıdır.

Uzun süreli güçlenme ilk olarak Bliss & Lømo (1973) tarafından tavşan dentat girus'ta gösterilmiştir. Neokortikal alanlardan önceden işlenmiş bilgileri ileten hipokampusun ana girdisi olan perforant yola kısa yüksek frekanslı uyarımın, dentat girus granül hücre sinapslarında sinaptik kuvvette kalıcı bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. O zamandan beri, LTP'nin, kertenkelelerden insanlara kadar farklı türlerde beynin birçok farklı kortikal ve subkortikal bölgesindeki nöronların bir özelliği olduğu gösterilmiştir. LTP'yi öğrenme ve bellek için uygun bir mekanizma haline getiren özellikleri, haftalardan birkaç aya kadar uzun sürebilmesi ve doğası gereği girdiye özgü ve çağrışımsal olmasıdır. Son otuz yıllık araştırmaların sonuçları, LTP'nin neden olduğu sinaptik değişimin bellek oluşumunda çok önemli olduğunu desteklemiştir (Martin vd., 2000). LTP'yi anlamak için genel olarak iki ana strateji kullanılmıştır. Öğrenme sırasında belirli beyin bölgelerinde sinaptik değişikliklerin biyokimyasal/moleküler mekanizmaların açıklanmasıdır. İkincisi, LTP'yi engelleyen veya geliştiren araçların öğrenme üzerindeki sonuçları incelemektir. Son araştırmalar, assosiyatif öğrenme sırasında hipokampal devrelerde, prosedürel öğrenme sırasında motor kortekste sinaptik güçte artışlar olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır (Gruart vd., 2006; Whitlock vd., 2006; Rioult-Pedotti vd., 1998).

Çoğu sinaptik güçlenmenin uyarılması için birincil mekanizma, NMDA reseptörünün aktivasyonudur. NMDA reseptörü, presinaptik butonlardan glutamatın salınması ve AMPA reseptörünün aktivasyonu ile yeterli düzeyde postsinaptik depolarizasyonun sağlanması ile aktive edilmektedir. Bu koşullar sağlandığında, LTP›deki tetikleyici olay olan kalsiyum, postsinaptik nörona girmektedir (Bliss & Collingridge, 1993). NMDA reseptörünün bloke edilmesinin, LTP›nin uyarılmasını önlediğini ve birçok öğrenme biçimini bozduğunu gösteren birçok çalışmada gösterilmiştir (Davis vd.,1992; Tsien vd., 1996). Hücre içi kalsiyumda NMDA reseptörünün neden olduğu artış, translasyon sonrası modifikasyon ve protein-protein etkileşimine sebep olmaktadır. Bu da çok sayıda sinaptik proteinin aktivasyonuna yol açar ve giderek sinapsın kalıcı modifikasyonlarına yol açmaktadır. Bu, birkaç sinyal iletim yolağı proteinleri arasındaki karmaşık bir etkileşim aracılığıyla gerçekleşmektedir.

LTP'de kinazlar önemli aracılardandır. LTP'de yer alan kinazların en iyi karakterize edilenleri PKC, PKA, TyrK, CaMKII, PI3K ve MAPK/ERK'dir (Soderling & Derkach 2000). Kinazlar, sinaptik güçlendirmenin sürdürülmesinden veya dengelenmesinden sorumlu olan erken olayların kritik aracılardır. Bugüne kadar bu kinazların çoğu, öğrenme sırasında LTP tipi mekanizmaların aktive

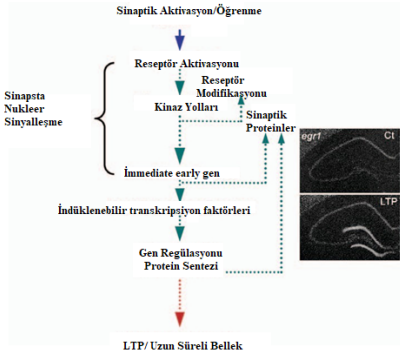
olduğu uzun süreli belleğin konsolidasyonunda yer almıştır (Selcher vd., 2002). Örneğin, çok sayıda deney, bu kinazların öğrenme sırasında veya hemen sonrasında fosforile edildiğini ve CaMKII, PKA, PKC, PI3K veya MAPK/ERK'nin farmakolojik veya genetik olarak normal aktivitesini bozmanın genel olarak öğrenme ve bellekte eksikliklere neden olduğunu göstermiştir (Şekil 1). Sinyal iletim yollarının aktivasyonunun, sinaptik reseptörlerin özelliklerinin modifikasyonu ve spesifik genomik programların aktivasyonu olarak iki ana sonucu vardır (Bruel-Jungerman vd., 2007).



Şekil 1: Nöroplastisite'nin Moleküler Mekanizması (Bruel-Jungerman vd., 2007)

Reseptör modifikasyonu, alt birimlerinin fosforilasyonu, heteromerik reseptörlerin bileşimindeki değişiklik, ekstra sinaptik AMPA reseptörlerinin sinaptik bölgelere alınması ve sinaptik zarda AMPA reseptörlerinin sayısını artırmak için geri dönüşüm mobilizasyonu ile gerçekleşmektedir. Bu mekanizmaların her birinin bellek oluşumuna kesin katkısı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. AMPA reseptör trafiği ve korku koşullandırmasının ardından amigdala nöronlarının büyük bir bölümünün sinapslarına yerleştiğine dair kanıtlar bildirildi. Bunun etkin korku belleği için gerekli olduğunu göstermişlerdir (Rumpel vd., 2005). Nöronlarda proteinlerin sentezine yol açan genomik programların sinaptik değişikliklerin uzun süreli stabilizasyonu için kritik bir mekanizmadır. Transkripsiyon inhibitörlerinin veya protein sentezini bloke eden antibiyotiklerin, LTP'nin uzun süreli fazlarının korunmasını önlediği ve nörondaki genlerin transkripsiyonunu tetiklediğinde uzun süreli güçlendiği bilinmektedir (Frey & Morris, 1997).

Bellek ve öğrenmenin görev tipinin bir fonksiyonu olarak farklı hücre tiplerinde ve beyin bölgelerinde hızlı gen regülasyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda deneyden elde edilen daha yeni kanıtlar bulunmaktadır. Bu genomik yanıt nasıl başlatılır? Kritik bir adım, uyarılabilir transkripsiyon faktörlerini kodlayan bir immediate early genler (IEG) sınıfının ifadesidir. Bunlar, ekspresyonlarını düzenlemek için bir dizi efektör genini aktive etmektedir. Bu genomik yanıt genellikle nöronal aktivasyondan sonra dakikalar içinde meydana gelir ve yapısal olarak eksprese edilen kinaz bağımlı aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Sinaptik Güçlendirmede Yer Alan Ana Moleküler Yapısı (Bruel-Jungerman, vd., 2007)

Reseptör ve kinaz yolağının aktivasyonu, sinaptik reseptör modifikasyonu ve ani erken genlerin nükleer transkripsiyonu ile sonuçlanmaktadır. Bazıları sinaptik proteinleri kodlarken, diğerleri egr1 gibi indüklenebilir transkripsiyon faktörlerini kodlar. Bu da efektör genlerin transkripsiyonunu aktive ederek kalıcı hücre modifikasyonu için gerekli olan ilgili proteinlerin sentezine yol açmaktadır. Bunlar, kalıcı hücre modifikasyonunun altında yatan mekanizmaları tetiklemek için gerekli olan erken genomik yanıt olan IEG'lerin ekspresyonunu aktive eder ve indükler. Birçok çalışma, MAPK/ERK, CREB ve Egr1 gibi bu bileşenlerinin, hayvanlar bir otramda koku gibi farklı bellek türleri oluşturduğunda belirli beyin devrelerinde aktive olduğunu göstermiştir (Davis & Laroche 2006). Ayrıca, MAPK/ERK, CREB'nin inhibisyonu veya Egr1'in inaktivasyonu, hem sinaptik plastisitenin korunmasını hem de çeşitli anı türlerinin oluşumunu engellemiştir (Atkins vd., 1998; Jones vd., 2001; Bozon vd., 2003). BDNF ve Arg3.1 gibi transkripsiyon faktörleri olarak hareket etmeyen ancak sinapsları hedef alan proteinleri kodlayan diğer IEG'ler de sinaptik plastisiteye ve bellek oluşumuna katkıda bulunmuştur (Lee vd., 2004; Plath vd., 2006). Transkripsiyonel düzenlemeye ek olarak, sinaptik modifikasyon önceden var olan mRNA'lardan protein sentezini ve belirli sinapslarda hızlı ve lokalize değişikliklere izin veren dendritlere taşınan mRNA'ları içermektedir.

Birçok genin ve proteinin, LTP ile bellek süreçlerinin belirli yönleriyle bağlantılı olarak koordineli bir şekilde düzenlenmiştir. Bununla birlikte, hem nöronların tam genomik yanıtı hem de bu süreçlerle ilişkili önceden var olan ve yeni kopyalanmış mRNA'ların translasyonundan kaynaklanan sinaptik protein ifadesi hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Yapılan bir çalışma, öğrenmeden sonra LTP'nin baskılanmasının önceden kurulmuş bir belleği silebileceğine dair kanıt sağlayarak, sinaptik güçlendirmenin bellekte merkezi bir rol oynadığı fikrine destek sağlamıştır (Pastalkova vd., 2006).

Yazarlar, LTP'nin sürdürülmesinde rol oynayan bir kinaz olan PKMZ'nin inhibe edilmesinin, LTP'yi tersine çevirebileceğini, gücünü azaltabileceğini göstermişlerdir. Uzamsal öğrenmeden birkaç gün sonra bile hipokampusa enjekte edildiğinde, depolanan belleği ortadan kaldırdığını göstermişlerdir. Bu bulgu, LTP'nin günlerce sürdürülmesinin belleğin sürdürülmesi için gerekli bir koşul olduğu fikrine güçlü bir destek sağlamaktadır (Bliss vd., 2006). LTP, uzun süreli belleğin oluşumunda ve konsolidasyonunda önemli bir rol oynayan bir tür beyin plastisitesidir. Bu kanıtlara rağmen, LTP mekanizmalarının, farklı yapılarda ve farklı bellek türleri için bilginin kodlanması ve saklanması süreçlerindeki özel rolüyle ilgili yoğun tartışmaların konusu olan sorunlar vardır.

3. UZUN SÜRELİ DEPRESYON (LTD)

Sinaptik eliminasyon, karmaşık ağlar içindeki sinaptik bağlantıların geri çekilmesi ve kaybolmasıdır. "Kullan ya da kaybet" kuralına dayanarak, bağlantıların geri alınması veya kaybedilmesi, unutma veya geri alma hatası için bir mekanizmadır. Kullanılmayan bağlantıları zayıflatmak için bir araçtır. Sinaptik eliminasyon veya budama, gelişim sırasında nöral devrelerin belirlenmesinde rol oynayan beynin bir özelliğidir. Son kanıtlar, sinaps eliminasyonunun öğrenmede rol oynayabileceğini düşündürmektedir. LTP'nin tersine çevrilmesine veya silinmesine karşılık gelen güç kaybı ve heterosinaptik LTD, komşu sinapsların güçlenmesi ile bağlantılı olarak aktif olmayan sinapslarda sinaptik gücün zayıflaması şeklinde sinaptik güç azaltılabilir. Depotansiyasyon ve heterosinaptik LTD, uzun düşük frekanslı stimülasyonlar, stres ve yeni çevresel koşullar dahil olmak üzere birçok farklı beyin yapısı ve koşulunda gözlemlenebilir.

LTD'nin hipokampal alanlardaki mekanizmaları çeşitlidir. NMDA'ya bağımlı LTD, LTP'de olduğu gibi kalsiyumda bir artış gerektirir. Ancak LTP'nin mi yoksa LTD'nin mi indüklendiğine ilişkin "karar", kalsiyum akışının genliğine, kinetiğine ve lokalizasyonuna bağlıdır. Belirgin ve hızlı bir artışla

LTP indüklenir. Ancak kinazlar yerine fosfatazların aktivasyonunu ile LTD ortaya çıkmaktadır. LTD ifadesinin altında yatan anahtar mekanizmaların GluR1 içeren AMPA reseptörlerinin azalmasıdır. Hem LTP hem de LTD benzeri mekanizmalarda, LTD'nin beyin işlevindeki olası bir kilit rolü, sinaptik ölçekleme olarak adlandırılan bir süreç olan bir ağ sabitinde genel sinaptik sürücüyü korumak olabilir. Çoğu sinir ağı modeli, sistemin doygunluğunu ve depolama kapasitesinin olası bir bloğunu önlemek için homeostatik süreçleri içermektedir. Deneysel kanıtlar, LTP'nin doygunluğunun, yeni çağrışımsal anılar oluşturamama ile sonuçlandığını göstermektedir (Moser vd., 1998). Çift yönlü plastisite, sinaptik güçlendirme ve zayıflamanın, bir nörondaki farklı sinapslarda veya belirli bir devredeki farklı nöronlarda anında ve aynı anda meydana gelen mekanizmadır. Yetişkin fare görsel korteksinde, çevresel koşullar, plastisiteyi sinaptik zayıflamadan güçlendirmeye çevirmek için uzun vadeli homeostatik düzenlemeye neden olabilir. Heterosinaptik depresyon, sinaptik plastisiteyi sınırlamak ve hücre fonksiyonunu fizyolojik bir aralıkta muhafaza ederken, lokal olarak indüklenen sinaptik güçlendirmeye izin vermek için gerekli olabilir (Yashiro vd., 2005).

NOT: LTP ve LTD hakkında daha fazla bilgi 15 ve 16. Bölümde yer almaktadır.

4. SİNAPTOGENEZ VE SİNAPSIN YENİDEN MODELLENMESİ

Sinir ağlarının yapısal olarak yeniden düzenlenmesi ve yeniden modellenmesinin, belleğin kalıcılığının altında yatan başlıca mekanizma olabileceği uzun zamandır tahmin edilmektedir. Ancak belleğin hücresel mekanizmalarının gerçek sinaptogeneze mi, yeni sinapsların büyümesine mi yoksa sadece var olan sinapsların morfolojik yeniden şekillenmesine mi yol açtığı araştırılmaktadır. Gelişimde, sinaptogenez, embriyogenez sırasında başlayan ve doğum sonrası dönemde kemirgen hipokampüsünde yaklaşık 90. güne kadar uzanan uzun bir süre boyunca meydana gelmektedir. Bu sürece, kontrol edici hücre-hücre etkileşimleri aracılık etmektedir. Sinapsların yetkinliğine, yerleşimine, bileşimine, boyutuna ve kararlılığına aracılık eden, yüksek düzeyde düzenlenmiş hiyerarşik bir olaylar dizisindeki farklı hücresel süreçlerdir. Kadherin ve protocadherin ailelerinin CAM'leri, SynCAM ve nöroligin gibi adezyon molekülleri de dahil olmak üzere birçok molekül, tanıma bölgeleri olarak hizmet eder veya doğru konumlandırmayı teyit etmek ve teması başlatmak için hareket etmektedirler. β-neurexin, NARP ve EphrinB ise glutamat reseptörlerinin ve postsinaptik iskele proteinlerinin işe alınmasında rol

oynamaktadırlar. Nöronal aktivite, hücre içi sinyal yollarının aktivitesi ve yeni sinaptik temasların morfolojik ve fizyolojik olgunlaşması üzerinde sıkı kontrol uygulayan protein trafiği ile yeni oluşan sinapsın stabilitesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. Erişkinlerde, akson kollaterallerinin filizlendiğini ve boş alanları işgal etmek için yeni sinapsların büyümesini sağlayan reaktif sinaptogenez gözlenmektedir (Waites vd., 2005).

Yetişkinlerde, öğrenme sırasında sinaps sayısında artışların araştırılması zor bir görev olduğunu kanıtlamış ve çelişkili sonuçlara yol açmıştır. Bazı dolaylı argümanlar, sinaps sayısının hormonlar veya stres tarafından öğrenme yetenekleriyle bağıntılı bir şekilde modülasyonunu gösteren çalışmalardan gelmektedir. Zenginleştirilmiş ortamlarda yaşamanın da güvenilir bir şekilde dendritik genişleme ve artan diken ve sinaps sayıları ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Markham & Greenough, 2004). Örneğin farelerin assosiyatif bir öğrenme biçiminde eğittikten 24 saat sonra hipokampusun CA1'inde gözlenen diken yoğunluğunda veya korku koşullandırmasından sonra amigdala'da artan diken yoğunluğunun, NMDA'ya bağlı artıştır (Radley vd., 2006).

LTP'den sonra mevcut sinapslarda çeşitli morfolojik değişiklikler gözlemlenmiştir**.** Sinaps eğriliğindeki, aktif bölgenin boyutundaki ve diken hacmindeki değişiklikleri, sinaptik uzunluktaki artışları, sinaps perforasyonlarının görünümünü ve presinaptik terminalin farklı postsinaptik dikenlerle temas ettiği çoklu sinaps butonlarını içermektedir. LTD ise diken büzülmesine neden olmaktadır (Zhou vd., 2004). Sinapsın morfolojik özelliklerinin modifikasyonu, genel olarak, sinaptik etkinlikte bir artışa yol açan olayların ardışık sırasını takip etmektedir. Örneğin, hipokampal LTP'de, LTP'nin indüksiyonunu takiben 2 dakika ile 24 saat arasında meydana gelen, dışbükey sinapslara göre içbükey sinaps oranında bir artış gösteren sinapsın eğriliğinde bir değişiklik olduğu görülmektedir (Geinisman, 2000; Harris vd., 2003).

Postsinaptik yoğunlukta (PSD) aktin filamentlerinin bozulması, postsinaptik değişime neden olur. Sonuç, reseptör-sinaptik yarığa yaklaştırmak ve böylece sinaps sonrası aktivasyon potansiyelini arttırmaktır. Eğrilikteki bu değişiklik, sinapsların dışbükey bir şekle dönme eğilimi ile LTP'nin indüksiyonunu takiben beş günden fazla sürmeyebilir, bu da kalıcı değişiklikleri korumak için tekrarlanan aktivasyonun gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Yeniden düzenlemenin ikinci bir biçimi, sinaptik yarık boyunca uzanan adezyon moleküllerinin parçalanmasından kaynaklanan süreksiz bir PSD ile delikli sinapsların ortaya çıkmasıdır. Perforasyonların ve progresif bölünmenin, morfolojik olarak ayrılmış iki sinapsa yol açan sinaps bölünmesinden önce bir ara olay olabileceği

öne sürülmüştür (Luscher vd., 2000). Hipokampusta, elektrofizyolojik kanıtlar, NMDA içeren ancak AMPA reseptörleri içermeyen "sessiz" sinapslar olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, LTP'nin sessiz sinapsları AMPA içeren aktif sinapslara dönüştürdüğü gösterilmiştir (Isaac vd., 1995; Liao vd., 1995). Delikli sinapsların görünümü, AMPA reseptörlerinin artan ekspresyonu ile ilişkilidir ve bu dönüşümün morfolojik bir korelasyonu olabilir, bu da birkaç bağımsız iletim birimine yol açmaktadır (Geinisman, 2000). Bölmeli birimleri koruyan delikli sinapsların görünümü, reseptörlerin zarın içine ve dışına daha verimli çevrimini ve reseptörlerin sinapsın ekstra sinaptik ve aktif bölgeleri arasında geçişini de mümkün kılabilir (Marrone & Petit, 2002).

4. NÖROGENEZ

Bağlantılı olsalar da nöroplastisite ve nörojenez farklı iki kavramdır. Nöroplastisite, beynin yeni bağlantılar ve yolaklar oluşturabilmesi ve devrelerini değiştirebilmesi iken, daha inanılmaz olan nörojenez, beynin yeni nöronlar oluşturabilmesidir. Nörogenez, Beyinde nöral kök hücrelerden işlevsel nöron oluşmasına nörogenez denilmektedir. Uzun süre nörogenezin sadece prenatal dönem olduğu düşünülmüştür. Beynin erişkinlerde yeni nöron üretemeyeceği kabul edilmiştir. Öğrenme ve bellek oluşumunda hipokampus önemli bir bölgedir. Bu nedenle erişkin nörogenezin hipokampus fonksiyonlarında önemlidir. Erişkin memeli beyninde nörogenez, hipokampusta dentat girusun (DG) subgranüler bölgesi (SGZ) ve lateral ventriküllerin subventriküler bölgesidir (SVZ) olmak üzere iki bölgesinde yaşam boyu sürmektedir. Bu bölgelerdeki kök hücrelerin mitoz geçirebildiği ve yaşam boyunca işlevsel olarak entegre nöronlara farklılaşan yeni hücreler üretebildiği gösterilmiştir. Oluşma tarihlerine ve olgunlaşma aşamalarına bağlı olarak, yeni nöronlar bilginin kodlama ve depolama sürecinde yer almakta ve gelecekteki öğrenme deneyimlerine yardımcı olmaktadır. Nörogenez egzersiz, öğrenme, çevre zenginleştirme durumlarında artmaktadır. Beyin kimyasallarından olan beyin türevi nörotrofik faktör (BDNF) yeni nöronların oluşumu ve gelişimi sürecinde önemli rol oynamaktadır. Nörojenezin BDNF tarafından uyarıldığı kabul edilmektedir (Zhang vd., 2010).

Nörogenez insanlar da dahil olmak üzere bir çok farklı türlerde açıkça ortaya koyulmuştur (Eriksson vd., 1998). Memeli beyninde, yetişkin nörojenezinin bugüne kadar hipokampusun dentat girusu ve olfaktör ampul ile sınırlı olduğu düşünülse de, beyin hasarı durumlarında diğer beyin bölgelerinde de meydana gelebilmektedir. Yetişkin nörojenezi, progenitör hücrelerin

proliferasyonunu, bir nöronal fenotipe bağlılığı, fonksiyonel nöronal özelliklerin gelişimi ile morfolojik ve fizyolojik olgunlaşmayı ve mevcut sinir ağlarına sinaptik entegrasyonu içeren yavaş bir süreçtir. Dentat girusta, subgranüler bölgede yer alan nöral progenitör hücreler, geçici amplifiye progenitörlere yol açarlar. Bunlar da sırayla yeni olgunlaşmamış nöronlara farklılaşır ve lokal olarak granüler hücre tabakasına göç eder ve burada dentat granül hücrelere olgunlaşmaktadırlar. Perforan yoluyla entorinal korteks nöronlarından sinaptik girdiler alırlar ve aksonlarını CA3 piramidal hücreler üzerinde sinapslar kurmak için uzatırlar. Böylece fonksiyonel olarak kortiko-hipokampal devre ile bütünleşirler (Ming & Song, 2005; Bruel-Jungerman vd., 2007). Her gün binlerce yeni nöron doğmasına rağmen, büyük bir kısmı olgunlaşmayı tamamlamayacak ve ilk birkaç hafta içinde apoptoz ile ölürler (Kempermann vd., 2003). Bunlar, neredeyse tüm nörotransmitterleri, hormonları ve büyüme faktörlerini, ayrıca negatif düzenleyiciler olarak epigenetik faktörleri ve stres, sosyal izolasyon, uyuşturucu kullanımı, alkol tüketimi ve yaşlanma gibi dışsal/çevresel faktörleri ve pozitif düzenleyiciler olarak fiziksel egzersiz, çevresel zenginleştirme ve öğrenmeyi içermektedir (Ming ve Song, 2005).

4.1. Nörogenezin Bilişsel Gelişime Katkısı

Nörogenezin bilişsel işlevlere katkısının ne olduğu ve öğrenme ve belleğe hizmet eden başka bir plastisite mekanizması sağlayıp sağlamadığı hala tartışma konusudur. Nörogenez, bellek işlevlerinde yer alan başka bir plastisite mekanizması gibi görünmektedir. Nörojenez öğrenme ve hafızada bir rol oynuyorsa, nörojenezin bozulması muhtemelen bilişsel performansın bozulmasına neden olmaktadır.

Yeni Oluşan Nöronal Ağlar Belleğe Nasıl Katılabilir?

Genç dentat girus nöronlarının, LTP indüksiyonu için daha düşük bir eşiğe sahip olduğunu ve muhtemelen bir ile üç haftalık hücrelerde gözlemlenen spesifik membran özelliklerinden dolayı, sinaptik aktivasyon üzerine daha fazla NMDA reseptör duyarlılığı ve kalsiyum girişi nedeniyle, daha olgun nöronlardan daha kolay stabil LTP ürettiğini göstermektedir (Schmidt-Hieber vd., 2004). Bunun işlevsel bir göstergesi olarak, çevresel zenginleştirme, fiziksel egzersiz gibi nörojenezi destekleyen ve hafıza yeteneklerini geliştiren nörojenik faktörler de dentat girusta LTP'yi kolaylaştırmaktadır. Dentat girustaki LTP, hem yeni nöronların üretimini artırabilir hem de genç nöronların hayatta kalmasını teşvik

edebilir. Altta yatan mekanizmalar, NMDA reseptör aktivasyonunu içerebilir. (1) Uyarıcı uyaranların, NMDA reseptörüne bağımlı bir şekilde nöronal üretimi desteklemek için doğrudan progenitör hücreler üzerinde hareket edebilir. (2) doğumdan hemen sonraki kritik dönem, yeni nöronların hayatta kalması, kendi NMDA reseptörleri tarafından rekabetçi bir şekilde düzenlenebilir (Tashiro vd., 2006). Çevredeki olgun hücrelerdeki LTP'nin, belki de nörotransmiterlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı yoluyla hücre çoğalmasını ve yeni doğan nöronların hayatta kalmasını destekleyen bir moleküler mikro-ortam sağlaması da mümkündür. Her durumda LTP'nin nörogenezi desteklediğinin gösterilmesi, öğrenme sırasında dentat girusta aktiviteye bağlı sinaptik plastisitenin ortaya çıkmasının, öğrenme kaynaklı nörogenez ile ilgili sinyaller sağlayabileceği yönündeki hipotez ilgi çekicidir (van Praag vd., 2002).

Kısaca özetlenirse; belleği oluşturmak ve saklamak için gerekli görünen beyindeki dört aday plastisite mekanizması vardır. Geçtiğimiz on yıllar boyunca yapılan araştırmalar, beyindeki nöral devrelerin, öğrenme ve hafıza oluşumuyla ilgili olarak, sinaptik güçlenme ve zayıflama, sinaps oluşumu ve yeniden şekillenme ve nörojenez şeklinde sürekli, dinamik bir değişikliğe uğradığını açıkça ortaya koymuştur. Belleğin oluşumu ve saklanması için beyindeki dört plastisite mekanizması açıklanmıştır. Bu dört plastisite mekanizması tamamen bağımsız değildir. LTP tarafından gösterilen sinaptik güçlendirme, genellikle komşu sinapslarda LTD ile ilişkilidir; LTD, LTP kapasitesini ve LTP, LTD kapasitesini değiştirebilmektedir. LTP'nin uyarılması, sinapsların ve sinaptik büyümenin fonksiyonel ve yapısal olarak yeniden düzenlenmesini aşamalı olarak tetiklerken, LTD sinapsların büzülmesini tetiklemektedir. Son olarak, yetişkin nörojenezi sırasında yeni nöronların aktiviteye bağlı olgunlaşması ve stabilizasyonu, sinaptik büyüme ile bağlantılı olarak, LTP için artan bir kapasite ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca LTP'nin kendisi yenidoğan nöronunun çoğalmasını ve hayatta kalmasını desteklemektedir.

KAYNAKÇA

Alberini, C.M. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci. 28*(1), 51-6. doi: 10.1016/j.tins.2004.11.001. PMID: 15626497.

Atkins, C.M., Selcher, J.C., Petraitis, J.J., Tzaskos, J.M., Sweatt, J.D. (1998). The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. *Nature. Neurosci, 7*. 602- 609.

Bliss, T.V.P. and Lømo, T.(1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology. 232*(2), 331-356

Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature, 361*, 31- 39.

Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L., Laroche, S. (2006). ZAP and ZIP, a story to forget. *Science. 313*, 1058-1059.

Bozon, B., Kelly, A., Josselyn, S.A., Silva, A.J., Davis, S., Laroche, S. (2003). MAPK, CREB and zif268 are all required for the consolidation of recognition memory. *Phil. Trans. R. Soc. B. 358*, 805-814.

Bruel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S. (2007). Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: facts and hypotheses. *Rev. Neurosci. 18*(2), 93-114. doi: 10.1515/revneuro.2007.18.2.93.

Davis, S., Butcher, S.P., Morris, R.G.M. (1992). The NMDA receptor antagonist, D-2-amino-5-phosphonopentanoate (D-AP5) impairs spatial learning and LTP in vivo at intracerebral concentrations comparable to those that block LTP in vitro. *J. Neurosci. 12*(1) 21-34.

Davis, S., Laroche, S. (2006). MAP kinase/ERK signalling and memory stabilisation: a review. *Gene Brain Behav. 5*, 61-72.

Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A., Gage, F.H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med. 4*,1313-1317.

Frey, U., Morris, R.G.M. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. Nature 385, 533-536.

Geinisman, Y. (2000). Structural synaptic modifications associated with hippocampal LTP and behavioral learning. *Cereb. Cortex. 10*, 952-962.

Gruart, A., Munoz, M.D,, Delgado-Garcia, J.M.(2006). Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice. J. *Neurosci. 26*, 1077-1087.

Harris, K.M., Fiala, J.C., Ostroff, L. (2003). Structural changes at dendritic spine synapses during long-term potentiation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 358*,745-748.

Hebb, D.O. (1949). *The organisation of behaviour.* New York: John Wiley.

Isaac, J.T.R., Nicoll, R.A., Malenka, R.C. (1995). Evidence for silent synapses: implications for the expression of LTP. *Neuron. 15*, 427-434.

Jones, M.W., Errington, M.L., French, P.J., Fine, A., Bliss, T.V.P, Garel, S., and others. (2001). A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and the consolidation of long-term memories. *Nat. Neurosci. 4*, 289-296.

Kempermann, G., Gast, D., Kronenberg, G., Yamaguchi, M., Gage, F.H. (2003). Early determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice. *Development, 130*, 391-399.

Lee, J.L., Everitt, B.J., Thomas, K.L. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science, 304*, 839-843.

Lewis, D., González-Burgos, G. (2008). Neuroplasticity of Neocortical Circuits in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. 33*, 141–165. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301563

Liao, D., Hessler, N.A., Malinow, R. (1995). Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature, 375*,400- 444.

Luscher, C., Nicoll, R.A., Malenka, R.C., Muller, D. (2000). Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nat. Neurosci. 3*, 545- 550.

Markham, J., Greenough, W.T. (2004). Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron. Glia. Biol. 1*, 351-363.

Marrone, D.F., Petit, T.L. (2002). The role of synaptic morphology in neural plasticity: structural interactions underlying synaptic power. *Brain Res. Rev. 38*, 291- 308.

Martin, S.J., Grimwood, P.D., Morris, R.G.M. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci. 23*, 649u711.

Ming, G.L., Song, H. (2005). Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu. Rev. Neurosci. 28*, 223- 250.

Moser, E.I., Krobert, K.A., Moser, M.B., Morris, R.G.M. (1998). Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. *Science. 281*, 2038-2042.

Pastalkova, E., Serrano, P., Pinkhasova, D., Wallace, E., Fenton, A.A., Sacktor, T.C. (2006). Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science. 313*,1141-1144.

Plath, N., Ohana, O., Dammermann, B., Errington, M.L., Schmitz, D., Gross, C., and others. (2006). Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. *Neuron, 52*, 437- 444.

Radley, J.J., Johnson, L.R., Janssen, W.G., Martino, J., Lamprecht, R., Hof, P.R. and others. (2006). Associative Pavlovian conditioning leads to an increase in spinophilin-immunoreactive dendritic spines in the lateral amygdala. *Eur. J. Neurosci. 24*, 876-884.

Rioult-Pedotti, M.S., Friedman, D., Hess, G., Donoghue, J.P.(1998). Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat. Neurosci. 1*, 230- 234.

Rumpel, S. & Ledoux, J. & Zador, A. & Malinow, R. (2005). Postsynaptic Receptor Trafficking Underlying a Form of Associative Learning. *Science, 308*, 83-8. 10.1126/science.1103944.

Schmidt-Hieber, C., Jonas, P., Bischofberger, J. (2004). Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature, 429*,184-187.

Selcher, J.C., Weeber, E.J., Varga, A.W., Sweatt, J.D., Swank, M. (2002). Protein kinase signal transduction cascades in mammalian associative conditioning. *Neuroscientist, 8*, 122-131.

Soderling, T.R., Derkach, V.A. (2000). Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci. 23*(2), 75- 80.

Tashiro, A., Sandler, V.M., Toni, N., Zhao, C., Gage, F.H. (2006). NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature, 442*, 929-933.

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

Van Praag, H., Kempermann, G., Gage, F.H. (2000). Neural consequence of environmental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci. 1*,191- 198.

Waites, C.L., Craig, A.M., Garner, C.C. (2005). Mechanisms of vertebrate synaptogenesis. *Annu. Rev. Neurosci. 28*, 251-274.

Watson, D.J., Ostroff, L., Cao, G., Parker, P.H., Smith, H., Harris, K.M. (2016). LTP enhances synaptogenesis in the developing hippocampus. *Hippocampus*. *26*(5), 560-76. doi: 10.1002/hipo.22536.

Whitlock, J.R., Heynen, A.J., Shuler, M.G., Bear, M.F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science, 313*, 1093-1097.

Yashiro, K., Corlew, R., Philpot, B.D. (2005). Visual deprivation modifies both presynaptic glutamate release and the composition of perisynaptic/extrasynaptic NMDA receptors in adult visual cortex. *J. Neurosci. 25*, 11684-11692.

Zhang, F., Gradinaru, V., Adamantidis, A.R., Durand, R., Airan, R.D., de Lecea, L., Deisseroth, K. (2010). Optogenetic interrogation of neural circuits: technology for probing mammalian brain structures. *Nat. Protoc. 5*, 439–456.

Zhou, Q., Homma, K.J., Poo, M.M. (2004). Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. *Neuron, 44*,749-757.

BÖLÜM 14

NÖROPLASTİSİTEDE UZUN SÜRELİ DEPRESYON (LTD) VE UZUN SÜRELİ POTANSİYASYON (LTP)

"Sürdürdüğümüz yaşam, deneyimlerin ve eylemlerin kaynağı olan beynin ayak izleridir. Bu nöroplastisitedir."
Jeffrey M. Schwartz

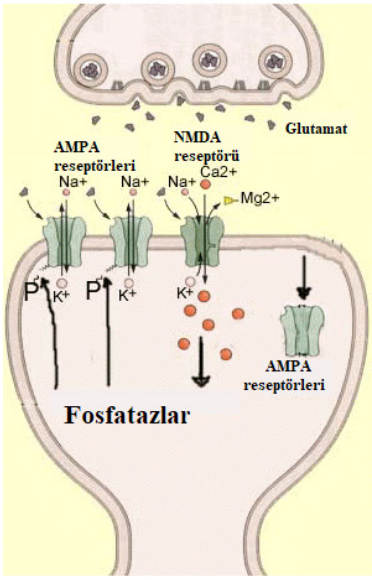
GİRİŞ

Sinapslar statik yapılar değildir. Zayıflayabilir veya güçlendirilebilirler. Sinaptik plastisite, işleyen bir sinir sistemi için gerekli olan bu değişikliklere izin vermektedir. Sinaptik plastisite, öğrenme ve belleğin temelidir. Uzun süreli güçlenme (LTP), bir kimyasal sinapsın yüksek frekanslı uyarılmasının ardından sinaptik kuvvette kalıcı bir artıştır. LTP çalışmaları genellikle öğrenme ve hafıza için önemli bir organ olan hipokampusun dilimlerinde gerçekleştirilir. Tersi (uzun süren düşük frekanslı uyarı) sinapsın zayıflaması ya da postsinaptik yanıtın daha küçük olmasına uzun süreli depresyon (LTD) denir. Uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD), anıların depolanmasıyla ilgili bir beyin bölgesi olan hipokampustaki sinapslarda meydana gelen önemli sinaptik plastisite biçimleridir. Hipokampusda nöronların kısa süreli yüksek frekanslı elektriksel uyarılarla uyarılması ile sinapsta uzun süreli güçlenmeye neden olmaktadır. Buna uzun süreli potansiyasyon (LTP) denilmektedir. LTP esas olarak glutamaterjik sinapslarda meydana gelmektedir. LTP'nin tersi durumda yani uzun süren düşük frekanslı uyarılar, sinapsın zayıflamasına ya da postsinaptik yanıtın daha küçük olmasına uzun süreli depresyon (LTD) denir. Bu bölümde LTP ve LTD'nin nöroplastisitedeki rolüne yer verilmiştir.

1. UZUN SÜRELİ DEPRESYON (LTD)

Uzun süreli depresyon (LTD), uzun süreli güçlendirme (LTP) için tamamlayıcı bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Hipokampusta, LTD'nin

rolünün, LTP tarafından güçlendirilen sinapsları normal bir seviyeye döndürmek ve böylece yeni bilgileri depolamak için uygun hale geldiği düşünülmektedir. LTP'nin bir sonucu olarak sinapsların gücü artmaya devam ederse, sonunda maksimum etkinliğe ulaşmaktadır. Bu da yeni bilgilerin kodlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, sinaptik güçlendirmeyi faydalı kılmak için, belirli sinaps kümelerinin seçici olarak zayıflatılması gerekmektedir. Uzun süreli depresyon (LTD) böyle bir süreçtir. 1970'lerin sonlarında, LTD'nin hipokampustaki Schaffer kollateral lifler ve CA1 piramidal hücreleri arasındaki sinapslarda meydana geldiği bulunmuştur. Bu sinapslardaki LTP kısa, yüksek frekanslı stimülasyon gerektirirken, LTD, Schaffer kollateral lifler düşük bir hızda (yaklaşık 1 Hz) uzun süreler boyunca (10-15 dakika) uyarıldığında ortaya çıkmaktadır. Bu da EPSP'yi birkaç saat boyunca baskılamaktadır. LTP gibi, aktive edilmiş sinapslara özgüdür. LTD, LTP nedeniyle EPSP boyutundaki artışı silebildiği gibi tersine, LTP de LTD nedeniyle EPSP boyutundaki azalmayı silebilir. Bu tamamlayıcılık, LTD ve LTP'nin ortak bir bölgede hareket ederek sinaptik verimliliği etkilediğini göstermektedir (Mulkey & Malenka, 1992; Nicoll & Schmitz, 2005; Malenka & Nicoll, 1999).



Şekil 1: Uzun Süreli Depresyon (LTD) (Kandel, 2001)

Schaffer kollateral-CA1 sinapslarındaki LTP ve LTD'nin ortak yönleri de vardır. Her ikisi de NMDA glutamat reseptörlerinin aktivasyonunu ve postsinaptik hücreye Ca^{+2} girişini gerektirmektedir. Ca^{+2}'daki küçük artışlar LTD'yi, büyük artışlar LTP'yi tetiklemektedir (Şekil 1). LTP kısmen hedef proteinleri fosforile eden CaMKII'nin aktivasyonuna bağlıdır. LTD, bu hedef moleküllerden fosfat gruplarını ayıran Ca^{+2} bağımlı fosfatazların aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu enzimler, belirli fosfat gruplarını AMPA reseptörlerinden uzaklaştırır. Başka bir deyişle, onları defosforile ederler. LTD sırasında AMPA reseptörlerinin sayısının azaldığına inanılmaktadır. LTD, fosfat gruplarını bu hedef moleküllerden ayıran Ca^{+2} bağımlı fosfatazların aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu fikri destekleyen kanıtlar, fosfataz

inhibitörlerinin LTD'yi önlediği, ancak LTP üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir (Kandel, 2001).

LTD ve LTP sırasında Ca^{+2}'un farklı etkileri, protein fosfatazların ve kinazların düşük ve yüksek Ca^{+2} seviyeleri ile seçici aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. LTP ve LTD, Schaeffer kollateral lifleri CA1 sinapslarında iletimin etkinliğini kontrol etmek için aynı düzenleyici protein setini fosforile ve defosforile edebilir (Goh & Vaughan, 2013). LTD'nin farklı bir biçimi de, karmaşık hareketlerin koordinasyonuna, edinilmesine ve depolanmasına aracılık eden beyincikteki motor öğrenmeyle ilişkilendirilmiştir. Serebellar Purkinje hücreleri üzerindeki sinaptik girdilerde LTD ilk olarak 1980'lerin başında tanımlanmıştır. Serebellar LTD'nin motor öğrenmedeki rolü tartışmalı olsa da uzun süreli sinaptik plastisitenin hücresel mekanizmalarını anlamak için faydalı bir model olmuştur. LTD hem serebellum hem de hipokampusta sinapsların etkinliğini azaltsa da LTD'nin bu iki bölgedeki özellikleri farklıdır. Beyincikteki Purkinje nöronları tırmanan lifler ve paralel lifler olmak üzere iki farklı tipte uyarıcı girdi alır. Serebellumda LTD, tırmanan lifler ve paralel lifler aynı anda aktive edildiğinde ortaya çıktığı için birbiriyle ilişkilidir. Bu durumda LTD, paralel lifler sinapstaki iletimin gücünü seçici olarak azaltır. Hipokampustaki LTD'nin aksine, serebellar LTD, bir fosfataz yerine bir protein kinaz aktivitesi gerektirir ve NMDA tipi glutamat reseptörü (olgun Purkinje hücrelerinde mevcut değildir) yoluyla Ca^{+2} girişini içermez (Hirano, 2013; Lüscher & Malenka, 2012; Bloodgood vd., 2009; Castillo, 2012).

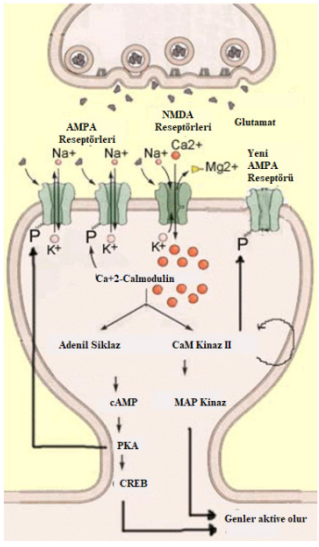
LTD normalde uzun süreli (3 ile 15 dakikalık) düşük frekanslı (1 ile 5 Hz) uyarımı veya hücrenin yaklaşık 50mV'de tutulduğu ortamda oluşmaktadır. Giriş özgüllüğü de dahil olmak üzere LTP ile birçok özelliği paylaşmaktadır ve LTP'nin tersidir. Şaşırtıcı bir şekilde, LTD'nin tetiklenmesi, NMDA reseptör aktivasyonunu ve postsinaptik kalsiyum konsantrasyonunda bir artış gerektirmektedir. Bunun nedeni, dinlenme membran potansiyellerinde, NMDA reseptör kanalının magnezyum tarafından voltaja bağlı bloğunun %100 etkili olmaması ve bu nedenle her bir uyarının çok az miktarda kalsiyum girişine neden olması olabilir. Hücre içi kalsiyum artışının LTP mi yoksa LTD mi oluşumundan kaynaklandığı sorusu araştırılmıştır. LTD için kalsiyumda mütevazı bir artış gerektirdiği, LTP'nin ise bazı kritik eşiğin ötesinde büyük bir artış gerektirdiği bulunmuştur. Bu kalsiyum sinyalinin zamansal özellikleri de önemlidir (Bear & Malenka, 1994).

2. UZUN SÜRELİ POTANSİYASYON (UZUN SÜRELİ GÜÇLENDİRME / LTP)

LTP, sinaptik gücün aktiviteye bağlı, kalıcı bir şekilde artmasıdır. LTP esas olarak glutamaterjik sinapslarda meydana gelir ve genellikle uyarılmasından sonra eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) artışına sebep olmaktadır. Hipokampus, amigdala, dentat girus, beyincik, CA1, talamus, CA3, striatum, serebral korteks, somatosensoriyel motor korteks ve prefrontal lob, LTP'nin görüldüğü beyin bölgelerinden bazılarıdır (Lømo, 2018). LTP üniter bir fenomen olmamasına rağmen, çoğu sinaps, CA1 piramidal hücrelerinde uyarıcı sinapslarda bulunan LTP ile aynı veya oldukça benzer bir LTP formunu ifade etmektedir. Hiçbir sinaptik plastisite formu, hipokampüsün CA1 bölgesinde LTP'den daha fazla ilgi uyandırmamıştır. Bu nedenle daha kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu fenomeni çevreleyen heyecan esas olarak dört nedenden kaynaklanmaktadır. Birincisi hipokampusun uzun süreli bellek biçimlerinin kritik bir bileşeni olduğuna dair ikna edici kanıtlar vardır. İkincisi, LTP'nin çeşitli özellikleri onu bilgi depolama için çekici bir hücresel mekanizma haline getirmektedir. Anılar gibi, LTP de hızla üretilebilir ve tekrarlarla süresi uzar ve güçlenir. Üçüncüsü LTP'nin girdiye özgü olmasıdır. Dördüncüsü ise sinaptik gücün aktiviteye bağlı olarak kalıcı bir şekilde artmasıdır. LTP esas olarak glutamaterjik sinapslarda meydana gelir ve genellikle indüksiyondan sonra belirli bir zaman noktasında uyarıcı postsinaptik potansiyel (EPSP) artışının büyüklüğü olarak ölçülebilir. Yüksek frekanslarda (10 ila 200 Hz) uygulanan uzun süreli (yaklaşık 200 milisaniye ila 5 saniye) uyarı dizileriyle sinapsların tekrarlayan veya tetanik uyarımı sonrasında genellikle daha uzun süreli plastisite biçimleri gözlemlenebilir (Mistry vd., 2010; Gundlfinger vd., 2010).

2.1. LTP'nin Özellikleri

LTP'nin temel özellikleri 1970'lerde ve 1980'lerin başında aydınlatılmıştır. Bunların tümü, NMDA reseptörüne bağlı LTP mekanizmaları kullanılarak açıklanmıştır (Şekil 2). LTP'nin dört



Şekil 2: Uzun Süreli Potansiasyon
(Uzun Süreli Güçlenme / LTP)
(Kandel, 2001)

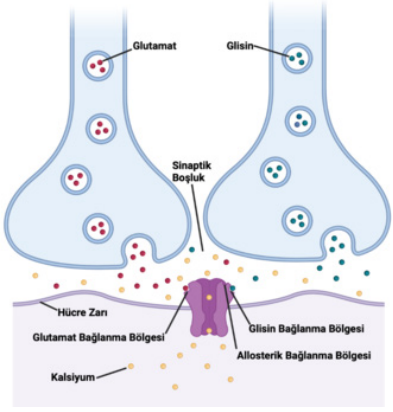
temel özelliği (girdi özgüllüğü, ilişkisellik, işbirliği ve frekans) toplu olarak, güçlenmenin gerçekleşmesi için hem sinapsın hem de postsinaptik nöronun aynı anda belirli bir eşiğin ötesinde depolarize edilmesi gerektiğini belirtmektedir. **Girdi özgüllüğü;** LTP girdiye özgüdür, yani LTP nörondaki diğer sinapsları etkilemeden belirli sinapsların sinaptik etkinliğini artırır. Büyük ölçüde dendritik diken yapısı tarafından sağlanan bölümlendirme nedeniyle, bu özellik, bireysel nöronların depolama kapasitesini büyük ölçüde artırır. İşbirliği; LTP işbirlikçidir, yani tek bir yoldaki zayıf uyarılar işbirliğiyle LTP'yi indükleyebilir. İlişkilendirme; LTP ilişkiseldir, yani yollardaki zayıf uyarım, bir başkasında güçlü uyarımla birleştiğinde LTP'yi tetikleyebilir. **Frekans;** Uyaranların yüksek frekansta iletilmesi gerekir. LTP'nin oluşmasında gerekli olan depolarizasyon, nöronun eşik değerin üstünde uyarılmasıyla gerçekleşmektedir (Levy & Steward, 1979; Malenka, 2003).

3. LTP VE LTD OLUŞUMUNDA ROL OYNAYAN NÖROTRANSMİTTERLER

3.1. Glutamat

Tüm bilişsel yetenek, glutamat nörotransmitterine ve özellikle NMDA'ya bağlıdır. Glutamat, merkezi sinir sisteminde uyarıcı postsinaptik sinyaller üreten bir nörotransmiterdir. Glutamat reseptörleri; AMPA, NMDA ve kainat reseptörleri olmak üzere üç tiptir. Bu reseptörler, sodyum ve potasyum iyonlarının geçişini sağlayan ligand kapılı iyon kanallarıdır. Bu reseptörlerin aktivasyonu uyarıcı postsinaptik yanıtlar (ESPS'ler) üretmektedir. Glutamat, bir nörondan sinapsa salınabilen uyarıcı bir nörotransmiterdir. Gutamat, canlılar için önemli bir aminoasittir. Glutamat, LTP ve LTD yanıtları oluşturan bir nörotransmiterdir (Hanada, 2020; Moini, 2021) (Şekil 3).

AMPA, NMDA ve kainat olarak üç iyonotropik Glutamat reseptörüdür. mGluR da dördüncü tip metabotropik Glutamat reseptördür. Bellek molekülü olarak AMPA ve NMDA reseptörleri

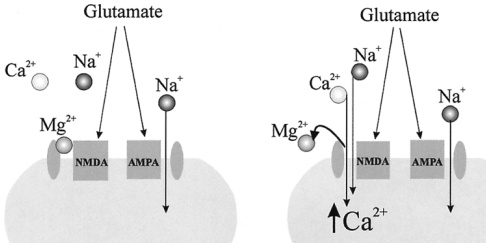


Şekil 3: LTP ve LTD'den Sorumlu Glutamat Nörotransmitteri (Traynelis, 2010)

düşünülmektedir. Glutamat omurgalı sinir sisteminde en fazla bulunan nörotransmitterdir. Tüm uyarıcı fonksiyonlarda kullanılır, bu da insan beynindeki sinaptik bağlantıların %90'ından fazlasına denk gelmektedir. Bazı beyin bölgelerinde (beyincik granül hücreleri gibi) birincil nörotransmitterdir. Ligand kapılı iyon kanalları (iyonotropik reseptörler) ve G-protein kenetli (metabotropik) reseptörler olmak üzere iki reseptör sınıfı aracılığıyla hareket etmektedir (Mayer &Amstrong, 2004).

AMPA, NMDA ve Kainat reseptörleri iyonotropiktir, yani aktive olduklarında membran kanallarını açarak iyonların geçişine izin verirler. Metabotropik aile G-protein reseptörleridir, etkilerini karmaşık ikinci haberci sistemleri vasıtasıyla gösterirler. İyonotropik reseptörlerden olan AMPA ve Kainat reseptörleri sodyum ve potasyum için membran geçirgenliğini artırırken, NMDA kalsiyum için membran geçirgenliğini artırmaktadır. AMPA reseptörleri, çabuk uyarma için uzmanlaşmış iyonotropik reseptörlerdir. Birçok sinapsta uyarıldıktan milisaniyeden kısa süre sonra uyarıcı elektriksel yanıt üretir. NMDA reseptörleri de iyonotropiktir, ama onlar AMPA reseptörlerinden farklı olarak aktive olduklarında kalsiyum geçirgenlerdir. Onların bu özellikleri bilhassa öğrenme ve bellekte onları önemli kılar. Bu reseptörlerin aktivasyonu, uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) gibi sinaptik plastisite'den sorumludur. Sinaptik plastisitedeki rolü sebebiyle glutamat beyinde öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevlerde görev almaktadır.

Uzun süreli güçlenme (LTP) olarak bilinen plastisite formu hipokampus, neokorteks ve diğer beyin bölümlerinin glutamaterjik sinapslarında yer alır. Glutamat, beyin gelişimi sırasında büyüme konileri ve sinaptogenez düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Chater & Goda, 2014). Sinaptik aktivasyon, presinaptik nörondaki elektriksel aktivite (voltaj kapılı kalsiyum kanallarının aktivasyonu yoluyla) postsinaptik hücrenin plazma membranında bulunan reseptörlere bağlanan nörotransmiter adı verilen bir kimyasalın salınımına dönüştürülerek uyarımın sağlanmasıdır. Sinaptik aktivasyonda sinaptik olarak



Şekil 4: LTP'nin Oluşumunda Membran Potansiyelinin Oluşumu (Malenca & Nicoll, 1999; Dutta, 2021).

salınan glutamat, iyonotropik glutamat reseptörünün iki farklı alt tipine bağlanmaktadır.

AMPA reseptörü, monovalent katyonlara (Na^+ ve K^+) karşı geçirgen bir kanala sahiptir ve AMPA reseptörlerinin aktivasyonu, hücre dinlenme membran potansiyeline yakın olduğunda uyarıcı sinaptik yanıtı oluşturan akımın çoğunu sağlamaktadır (Malenca & Nicoll, 1999) (Şekil 4).

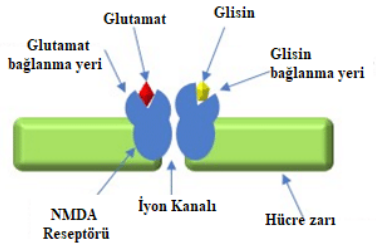
Normal sinaptik iletimde, salınan glutamat hem NMDA hem de AMPA reseptörleri üzerinde etkilidir. Na^+, AMPA reseptör kanalından geçer ancak bu kanalın Mg^{+2} bloğu nedeniyle NMDA reseptör kanalından geçmez. Postsinaptik hücrenin depolarizasyonu, NMDA reseptör kanalının Mg^{+2} bloğunu kaldırırak Na^+ ve Ca^{+2}'nın hücre içine akmasına izin verir. Dendritik dikende ortaya çıkan Ca^{+2} artışı, LTP'ye yol açan sonraki olaylar için gerekli bir tetikleyicidir. Dendritik diken içindeki bu yerel kalsiyum kaynağı, LTP'nin girdi özgüllüğünü göstermektedir (Lesage & Steckler, 2010; Lee vd., 2010; Barco vd., 2006) . Glutamaterjik sinapslar, presinaptik sinir terminalleri ve postsinaptik dendritik dikenler (akso-dendritik sinapslar) veya bitişik sinir uçları (akso-aksonal sinapslar) arasında uyarıcı istasyonlar olarak hizmet etmektedir. Akso-dendritik glutamaterjik sinapslar, postsinaptik zarda yoğunlaşmış bölgeler olarak görülmektedir. Bu postsinaptik "yoğunluklar" (PSD'ler) membran reseptörleri, yapı iskelesi proteinleri ve ikinci haberci efektör kümeleridir (Niciu vd., 2012).

4. LTP VE LTD'DE GÖREV ALAN RESEPTÖRLER

Belleğin oluşumunda AMPA (N-metil-D-aspartat), NMDA (N-metil-D-aspartat), Kainat ve mGluR reseptörleri görev almaktadır. Glutamat, glutamik asidin anyonudur ve nörotransmitter olarak görev alır. Omurgalı sinir sistemi içerisinde en fazla bulunan nörotransmitterdir. Birçok sinaps glutamat reseptörlerinin çoklu tipleridir. AMPA reseptörleri, hızlı uyarma için uzmanlaşmış iyonotropik reseptörlerdir. Pek çok sinapsta uyarıldıktan milisaniyeden kısa süre sonra uyarıcı elektriksel yanıt üretmektedir. NMDA reseptörleri de iyonotropiktir, ama onlar AMPA reseptörlerinden farklı olarak aktive olduklarında kalsiyum geçişini sağlamaktadır. Onların bu özellikleri öğrenme ve bellekte önemlidir. Metabotropik reseptörler ikinci haberci sistemleri ile çalışırlar ve hedefleri üzerinde yavaş ve uzun süreli etki oluşturmaktadırlar. Glutamat, beyin gelişimi sırasında büyüme konileri ve sinaptogenez düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Glutamat hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp onları aktive ederek etkisini göstermektedir (Ferraguti, 2006; Kim vd., 2020).

4.1. NMDAR (NMDA Reseptörü)

NMDA reseptörü sinaptik plastisite olarak bilinen nöronlar arasındaki bağlantıları değiştirebilme, yönetebilme özelliklerine sahiptir. Bu özelliği ile beyin fonksiyonlarının düzgün işlemesi, öğrenme ve bellek gibi sinir hücresi ile ilgili işlevlerde de anahtar fizyolojik roller oynamaktadır. G proteinine bağlı iyonotropik glutamat reseptörlerindendir (Şekil 5). Bu reseptörler beyin ve omurilikteki belirli nöronlarda bulunmaktadır. Özellikle hipokampus ve serebral kortekste yüksek yoğunlukta bulunmaktadırlar. NMDA reseptörleri, uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamat tarafından aktive edilen ligand kapılı katyon kanallarıdır. Bu reseptörler çoğunlukla uyarıcı sinapslarda bulunur ve merkezi sinir sisteminde uyarıcı nörotransmisyona katılırlar. Nöron, sinaptik bağlantıyı güçlendirme ya da baskılama arasında karar verecek mekanizmalara sahip olmalıdır (Hunt & Castillo, 2012).

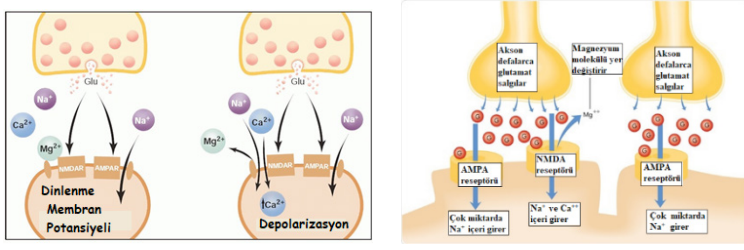


Şekil 5: NMDA Reseptörünün Yapısı (Anson, 1998).

4.1.1. LTP ve LTD'de NMDA

LTP için pre- ve postsinaptik nöronun eş zamanlı aktive olması gerekmektedir. Etkili bir LTP için, NMDA reseptörü yoluyla kalsiyum akışının olması gerekmektedir. NMDA reseptörleri, glutamata yanıt olarak açılan Ca^{+2} kanallarıdır. Ancak NMDA reseptörü, kanal içindeki voltaja bağlı Mg^{+2} iyonu tarafından bloke edilmiş durumdadır. Postsinaptik nöronun depolarizasyonu ile Mg^{+2} uzaklaştırılmaktadır. AMPA reseptörlerinin devreye girdiği yer burasıdır. AMPA reseptörleri, sodyum kanalları gibi davranır ve Glutamat nörotransmitterin kendisine bağlanması ile açılır. Sodyumun postsinaptik nörona akışı ile deplarizasyon sağlanır. Böylece magnezyum dışarı itilerek NMDA'nın ve kalsiyum kanallarının blokajı kaldırılmış olur. NMDA'dan Mg^{+2} bloğu kaldırıldığında, NMDA aktif hale gelir ve kalsiyum içeri girmeye başlar. Kalsiyumun nörona girişi, sinaptik güçlendirmenin tetikleyicisidir (Xie vd., 1992).

Reseptöre bağlanan kalsiyum, kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II'nin aktivasyonunu indükler. Bu da sırayla NMDA reseptörü ile etkileşime girer ve böylece AMPA reseptörü ile yakınlaşır. AMPA reseptörü fosforilasyonuna ve LTP'nin başlatılmasına yol açmaktadır (Paoletti vd., 2013). NMDA reseptörleri, uzun süreli güçlenme (LTP) olarak bilinen sinapsların güçlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Güçlü bellek oluşumu ile ilişkili önemli bir nörolojik süreçtir. Postsinaptik nöronda herhangi bir aktivasyon olmaksızın presinaptik nöronun tekrarlanan ancak kısa süreli aktivitesi söz konusudur. Dinlenme halindeki nöronda da bir miktar Ca^{+2} girişi olmaktadır. NMDAR'ların Mg^{+2} tarafından bloke edilmesi tam değildir. Bu nedenle, düşük frekanslı sinaptik uyarıma sırasında, sinaptik uyarıma cevaben, dikkate değer ölçüde Ca^{+2} hücre içerisine giriş yapmaktadır (Şekil 6). NMDAR'a bağlı LTD, NMDAR'ların zayıf aktivasyonu ile indüklenir ve postsinaptik Ca^{+2} 'da LTP için gerekli olandan daha küçük bir artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun sonucunda NMDA reseptörleri, AMPA reseptörlerini defosforile eder ve endositoz yoluyla sinaptik membrandan uzaklaştırır. Böylece LTD'nin oluşmasına aracılık eder. LTD'nin indüklenmesinden sonra, NMDAR'a bağlı daha fazla sinaptik plastisitenin geçici olarak sınırlı olacağı belirtilmiştir. LTD uzun süreli tekrarlayan düşük frekanslı uyarım sonrası gerçekleşmektedir. LTP gibi, LTD de girdiye özgüdür ve postsinaptik kalsiyumdaki NMDAR'a bağlı bir artışa bağlıdır (Lee vd., 1998; Dudek & Bear, 1993; Malinow & Malenka, 2002; Beattie vd., 2000).

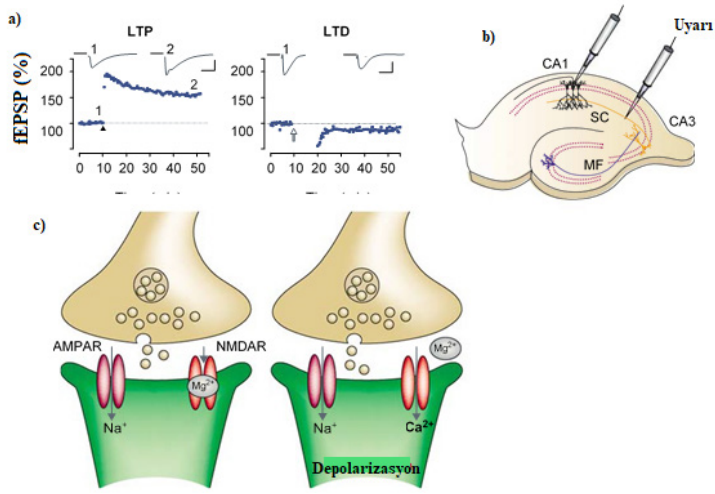


Şekil 6: NMDA Reseptörünün Mekanizması (Malenka, 1999; NCBI, 2009)

4.1.2. Hipokampus'ta NMDA

LTP ve LTD hipokampusun CA1 bölgesinde NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile oluşmaktadır. LTP'nin moleküler mekanizmaları hakkındaki bilgilerin büyük kısmı, hipokampal dilimlerdeki CA1 piramidal nöronlar üzerindeki uyarıcı sinapslardaki LTP çalışmalarından elde edilmiştir (Hirsch vd., 2015). Hipokampusun CA1 bölgesinde güçlü postsinaptik depolarizasyon

NMDAR'ların aktivasyonuna sebep olmaktadır. Bu da postsinaptik kalsiyum konsantrasyonunda bir artışa yol açar. Daha sonra LTP için gerekli biyokimyasal süreçleri başlatır (Malenka & Nicoll, 1993). Hipokampal oluşumdaki piramit hücrelerinin bazılarında dendritik elektriksel olaylar meydana gelmektedir. Dendritik dikende CaM-KII (Tip 2 kalsiyum kalmodulin kinaz) enzimi bulunur. CaM-KII, kalsiyum tarafından aktive edilen bir enzim olup LTP'nin oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. CaM-KII sayesinde, AMPA reseptörleri glutamata daha duyarlı hale gelir ve dendritik dikendeki membrana yerleşir. Böylece dendritik dikenin yapısında ve yeni dikenlerin oluşumunda rol oynamaktadır. Aşağıdaki şekilde hipokampal CA1 sinapslarında NMDAR'a bağlı LTP ve LTD görülmektedir (Şekil 7) (Citri vd., 2008).

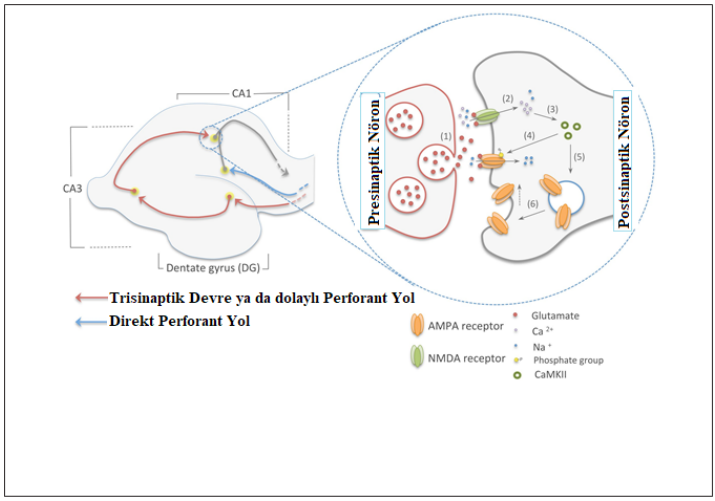


Şekil 7: Hipokampal CA1 sinapslarında NMDAR'a bağlı LTP ve LTD (Citri vd., 2008).

Şekil 7'de (a) Hipokampüsün CA1 bölgesinde LTP ve LTD›yi gösteren örnek deneyler görülmektedir. Soldaki resim, yüksek frekanslı tetanik stimülasyon (1 s için 100 Hz stimülasyon) ile ortaya çıkan LTP›yi, sağdaki resim, düşük frekanslı stimülasyon ile ortaya çıkan LTD›yi göstermektedir (b) CA1 ve CA3 bölgelerinin yanı sıra dentat girusu (DG) gösteren kemirgen hipokampusu (c) Uyarıcı sinapslarda sinaptik iletim modeli gösterilmiştir. Bazal sinaptik aktarım sırasında (sol resim), sinaptik olarak salınan glutamat, hem NMDA›yı hem de AMPAR›ları bağlar. Na+ AMPAR kanalından akar, ancak bu kanalın Mg^{+2} bloğu nedeniyle NMDAR kanalından geçmez. Postsinaptik hücrenin depolarizasyonu (sağda), NMDAR kanalının Mg^{+2} bloğunu rahatlatır ve hem

Na+ hem de Ca^{+2} 'nın dendritik dikene akmasına izin vermektedir. Dendritik dikende ortaya çıkan Ca^{+2} artışı, sinaptik plastisiteyi harekete geçiren sonraki olayları tetiklemek için gereklidir.

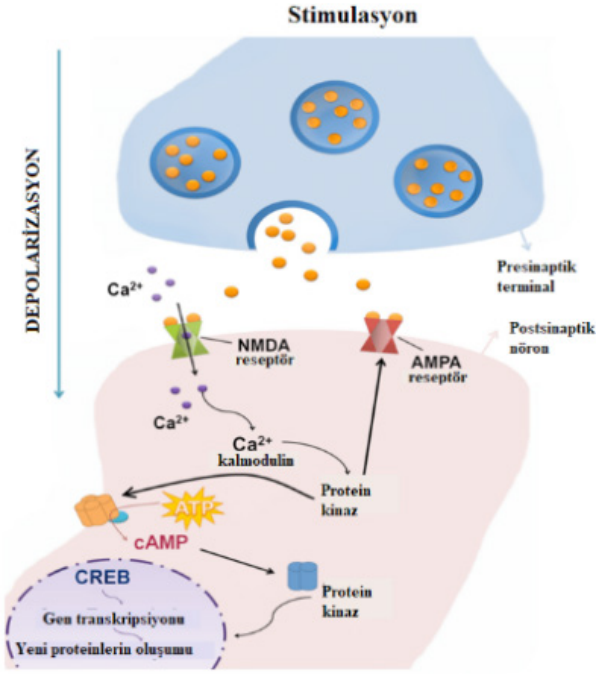
Yosunlu fiber CA3 sinapsları dışında, hipokampusun tüm alt alanlarında LTP'nin uyarılması NMDA'ya bağlıdır. NMDA reseptörünün aktivasyonu, birçok LTP formunun uyarılması için kritik olabilir. Ancak hepsi için gerekli değildir. Buna karşılık, mevcut kanıtlar, hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artışın, bugüne kadar açıklanan tüm LTP biçimlerinin uyarılması için gerekli bir unsurdur. NMDA reseptör aktivasyonu gereksinimi hipokampustaki plastisite ile sınırlı değildir. Reseptörün blokajı uzun ve kısa süreli korku koşullandırma belleğinde bir eksikliğe yol açmaktadır (Tayler vd., 2011). NMDA bağımlı LTP'de, Glutamat'ın NMDA'ya bağlanmasıyla, hücre içindeki Ca^{+2} iyonları adenil siklaz aracılığıyla ATP'den cAMP oluşumunu arttırır. cAMP, sırayla, MAPK'yı etkinleştiren PKA'yı aktive eder. PKA nukleus'a geçerek önemli bir transkripsiyon faktörü olan CREB-1'i fosforile eder. Fosforilasyon, CREB-1'i aktive ederek, bir dizi hedef genin transkripsiyonunun artmasına ve ardından yeni sinaptik bağlantıların oluşumundan sorumlu proteinlere çevrilmesine neden olmaktadır. Aşağıdaki şekilde bu NMDA'ya bağlı LTP gösterilmektedir (Şekil 8).



Şekil 8: Hipokampusun CA1 Alanında Gerçekleşen LTP Yolları
(Pontes & Sousa, 2016; Konradi & Heckers, 2003)

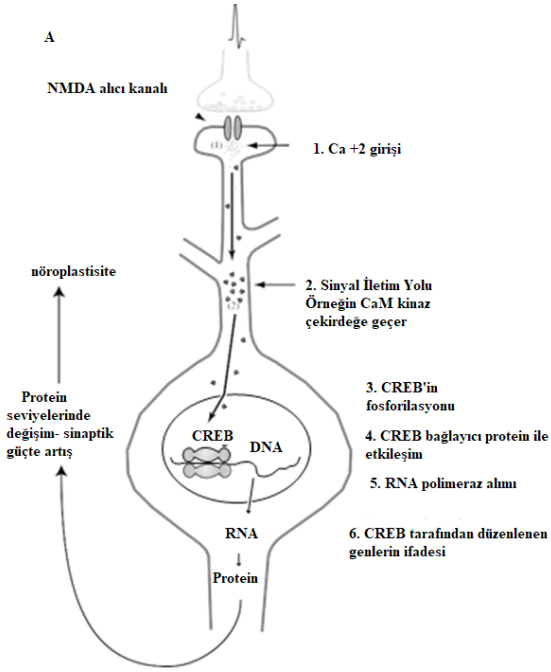
Hipokampusun CA1 alanında NMDA bağlı LTP'ye giden iki ana yol bulunmaktadır. Birinci yol, Entorhinal korteksten gelen multimodal duyusal

ve uzamsal bilgiler, CA1 alanına iletildiğinde hipokampusun trisinaptik devresinden (EC (entorhinal korteks)–DG (Dentate Gyrus)–CA3–CA1) geçer. İkinci yol, EC'yi doğrudan CA1 bölgesine bağlayan doğrudan perforan yoldur (Pontes & Sousa, 2016; Bito vd., 1996; Sheng vd., 1991). Bu yollar şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: LTP'de Trisinaptik Devre (Pontes & Sousa, 2016)

Özetlenecek olursa; NMDA reseptörlerinin aktivasyonu Ca^{+2} girişine neden olur. Ca^{+2}, sinyal iletim yollarında haberciler olarak görev yapan kinazlar ve fosfatazlarla etkileşime girer. Kinazlar ve fosfatazlar, transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyon modellerini değiştirir ve böylece mRNA sentezini uyarır. Örneğin Ca^{+2} tarafından aktive edilen CaM kinazlar nukleus'a geçerler ve transkripsiyon faktörü CREB'i fosforile ederler (Bito vd., 1996; Sheng vd., 1991). Fosforile olan CREB ile genlerin transkripsiyonunu başlatılır. Daha sonra mRNA ile protein sentezi uyarılır. Bu proteinler nöronal özellikleri değiştirir ve bellek oluşumuna ve sinaptik güce katkıda bulunur. Örneğin, yeni sentezlenen proteinler sinapslara dahil edilir. Aktif bir sinaps boyut olarak artabilir ve hatta iki sinapsa bölünebilir. Tüm bilişsel yetenek, glutamat nöronlarına ve özellikle NMDA'ya bağlıdır (Şekil 10) (Sun vd., 1994).

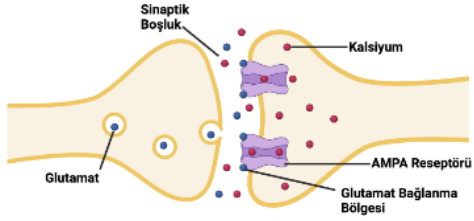


Şekil 10: NMDA Bağımlı Nöroplastisite (Konradi & Heckers, 2003)

4.2. AMPAR (AMPA Reseptörü)

Uyarıcı glutamaterjik sinapslar iyonotropik glutamat reseptörüdür. Glutamat nöronları, öğrenme ve bellek ile ilgili beyin fonksiyonlarının çoğundan sorumludur. Hızlı uyarıcı sinaptik iletim büyük ölçüde, AMPA reseptörleri aracılığıyla sağlanmaktadır (Şekil 11).

Birçok sinapsta uyarıldıktan milisaniyeden daha kısa sürede uyarıcı elektriksel yanıt üretirler. Hipokampus ve korteks başta olmak üzere birçok merkezi sinir sistemi bölgesinde bulunmaktadır. Nöronal plastisitenin oluşmasında kritik öneme sahiptir. AMPA reseptörlerinin iletkenlik ve kinetik özellikleri, üretimleri sırasında ortaya çıkmaktadır.

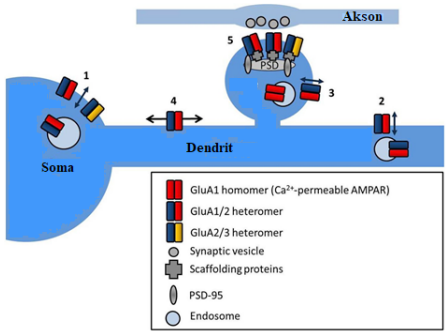


Şekil 11: AMPA Reseptörü (Hanada, 2020)

Presinaptik glutamat salınım bölgelerinde bulunan AMPA reseptörlerinin sayısı, sinaptik iletimin etkinliğini belirlemektedir. Dendritik dikenlerdeki

postsinaptik zarda AMPAR'lar oldukça dinamiktir (Hanada, 2020). Aktiviteye bağlı olarak sinapslara girip çıkarlar. Özel bir glutamaterjik reseptör sınıfı olan AMPA reseptörleri, sinaptik gücün önemli bir belirleyicisidir. AMPA reseptörlerinin sinapsa eklenmesini veya çıkarılmasını sağlayan enzim aracılı fosforilasyon/defosforilasyon döngülerine göre nöronal aktivite tarafından farklı şekilde düzenlenirler. Uyaranlara yanıt olarak kalsiyum geçirgen AMPAR'ların sinapslara dahil edilmesi de önemli bir modülasyondur (Hanada, 2020; Chater & Goda, 2014).

AMPAR'lar uyarıcı glutamaterjik sinapslarda bulunurlar. Burada glutamat dolu veziküllerin plazma zarı ile kaynaştığı ve içeriklerini sinaptik yarığa saldığı presinaptik aktif bölgenin karşısındaki postsinaptik zarda yerleşmişlerdir. Belirli bir sinapstaki AMPAR'ların sayısı onlarca ile yüzlerce arasında değişmektedir. Olgun sinapslarda, diken boyutu ve sinaptik güç ile ilişkilidir (Matsuzaki vd., 2001). AMPAR'lar oldukça dinamiktir ve sinaptik ve ekstrasinaptik bölgeler arasında hücre yüzeyi boyunca yanal hareketlilik gösterirler. Sinapstaki AMPAR sayısındaki değişiklikler, sinaptik iletimin etkinliğinin değiştirilebilmesinin başlıca yollarından biridir. Nöronal aktiviteyi takiben, AMPAR'lar sinapslara girip çıkar ve sinaptik kuvvette uzun süreli değişiklikler oluştururlar (Lüscher vd., 1999; Traynelis vd., 2010). Bazı AMPAR'lar, somadaki plazma zarına yerleştirilebilir ve daha sonra hücre yüzeyi boyunca yanal olarak sinapslara yayılabilir (Adesnik vd., 2005). GluA1 ve GluA2 AMPAR alt birimlerini kodlayan mRNA, protein translasyonu dendritlerde bulunmuştur (Grooms vd., 2006). AMPA reseptörlerinin ekzositozu, hipokampal CA1 nöronlarında LTP sırasında sinaptik güçteki artışa aracılık etmektedir.

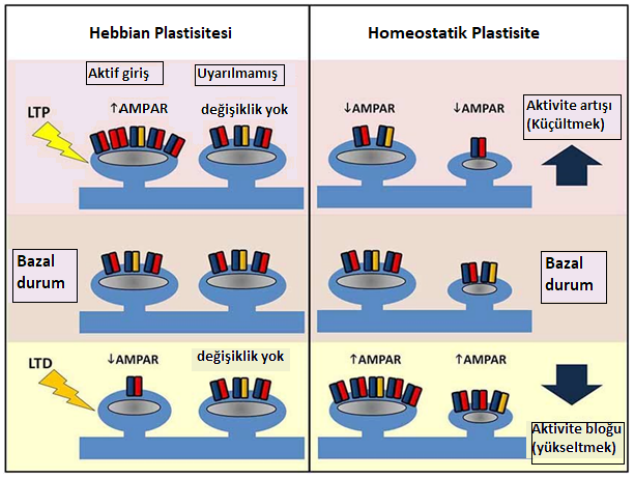


Şekil 12: AMPAR lokalizasyonu (Chater & Goda, 2014)

Şekil 12' de görüldüğü üzere AMPAR›lar, soma, dendritler ve doğrudan diken gibi nöronlarda birçok yerde bulunurlar. AMPAR›lar hücre yüzeyinde ekstrasinaptik olarak serbestçe yayılabilirler. Postsinaptik yoğunlukta (PSD) iskele proteinleri ile etkileşimler yoluyla sinapslarda yer almaktadırlar. AMPAR›ların lateral difüzyonu ve sinaptik tutulması nöronal aktiviteye bağlıdır. AMPAR›lar hücre yüzeyine ulaştıklarında oldukça hareketlidirler ve

hücre yüzeyi boyunca yanal olarak yayılırlar. LTP sırasındaki temel değişiklik, bir sinaps alt kümesindeki AMPAR sayısındaki artıştır (Bats vd., 2007; Chater & Goda, 2014).

Hebbian plastisite sırasında, sinaps boyunca oluşan sinaptik AMPA reseptör sayısındaki değişiklikler, tüm dendritik dallanma sayılarını da değiştirmektedir. LTP tipik olarak yüksek frekanslı tetanik stimülasyon tarafından indüklenir. Bu da AMPAR'lar yoluyla Na^{+} akışına postsinaptik bölmenin depolarizasyonuna ve Ca^{+2} akışına izin vermek için NMDAR'ların aktivasyonuna yol açar (Zirpel vd., 2000). LTP sırasındaki temel değişiklik, sinapstaki AMPAR sayısındaki artış ya da azalıştır. Farklı plastisite türlerinde AMPAR'ların sayısı değişmektedir. Hebbian plastisitede uyarım sonrası AMPAR'ların sayısı girdiye özgü bir şekilde artmaktadır. Artan uyaranlar, artan ateşleme hızına yol açarak sinapsları güçlendirir. Hebbian olmayan (Homeostatik) plastisitede ise çok artan ya da çok azalan sinaptik güçlenmeyi eski haline getirmek için sinapslar zayıflatılır ya da güçlendirilir (Şekil 13). Bunu da postsinapslardaki AMPA reseptörlerini arttırarak ya da azaltarak yapar (Chater & Goda, 2014).

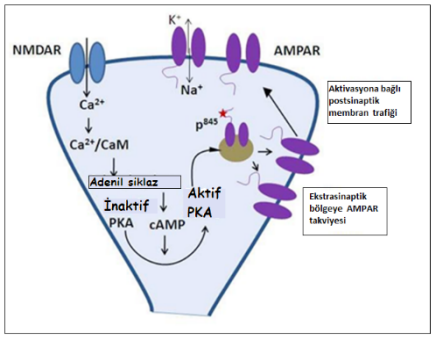


Şekil 13: Hebbian ve Homeostatik Plastisite'de AMPAR (Chater & Goda, 2014)

4.2.1. AMPA Reseptörleri ve LTP

Hızlı uyarıcı sinaptik iletimde AMPA reseptörlerinin önemi onlarca yıldır kabul edilmekte ve bu nedenle AMPA reseptör aktivitesinin modülasyonunun LTP ekspresyonuna önemli ölçüde katkıda bulunabileceği kabul edilmektedir. Kalsiyum girişi, AMPA reseptörünün GluR2 alt birimi tarafından modüle

edilir; özellikle, GluR2 mRNA'nın yüksek ekspresyonu, düşük kalsiyum girişi ile ilişkilendirilmiştir. GluR2 içeren AMPA reseptörlerinin nispeten yüksek bir ekspresyonunun olduğu hipokampusun piramidal ve granül hücrelerinde AMPA reseptörü ile ilişkili kalsiyum geçirgenliği düşüktür. Çok sayıda kanıt, postsinaptik membran üzerinde AMPA reseptörlerinin artan ifadesinin, LTP'nin ifadesine yol açan birincil gereklilik olmasının muhtemel olduğunu ileri sürmüştür. LTP'nin sözde sessiz sinaps teorisinin geliştirilmesine yol açan birincil çalışma, NMDA reseptörlerinin mevcut olmasına rağmen, AMPA reseptörlerinin eksikliği nedeniyle belirli sinapsların işlevsel olarak sessiz olduğunun kabul edilmesiyle başlatılmıştır.



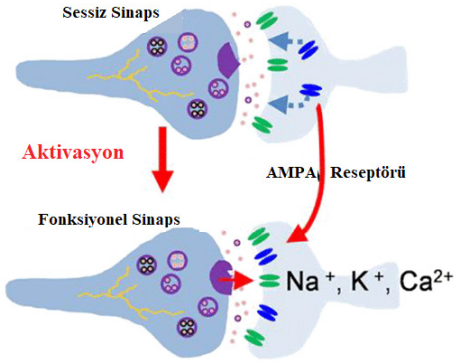
Şekil 14: LTP'de NMDAR ve AMPAR (Mayadevi, 2007; Malenka vd., 1999).

Pre ve postsinaptik nöronların birbiri ile tutarlı olarak aktive olması Ca^{+2}'un NMDA reseptörleri aracılığı ile hücre içerisine girişine neden olur. Giren Ca^{+2} miktarına bağlı olarak oluşan sinyal AMPA reseptörlerinin sinaptik membrana eklenmesine veya membrandan uzaklaştırılmasına neden olur. AMPA reseptörlerinin LTP indüksiyonundan sonra postsinaptik membrana yerleştirildiğinin kanıtıdır. Hücreler üzerindeki AMPA reseptör ekspresyonunun dinamik bir süreç olduğunu ve bir ekzositoz ve endositoz döngüsü tarafından kontrol edildiğini gösteren çok sayıda kanıt vardır. Ca^{+2} sinyali, adenil siklaz-cAMP yolu aracılığıyla PKA'yı etkinleştirebilir. PKA, AMPAR'ın GluA1 alt birimini fosforile eder ve AMPAR'ların ekstrasinaptik bölgeye alınmasına yol açar (Şekil 14) (Park, 2018; Chater & Goda, 2014; Huganir ve Nicoll, 2013; Nakata, 2007).

4.2.2. AMPA ve Sessiz Sinaplar

Sessiz sinaps, postsinaptik zarı NMDA tipi glutamat reseptörleri içeren, ancak AMPA tipi reseptörleri içermeyen uyarıcı bir glutamaterjik sinapstır. Bu sinapslara "sessiz sinaps" adı verilmektedir. Bunlarda normal AMPA reseptörü aracılı sinyalleşme mevcut değildir ve sinaps inaktiftir. LTP uyarımını takiben, AMPAR'lar hızla bu "sessiz sinapslara" taşınır ve postsinaptik nöronun depolarizasyonuna katkıda bulunur (Isaac vd., 1995; Liao vd., 2001). Sessiz sinapsların varlığı, bazı sinapsların AMPAR'ları değil, yalnızca NMDAR'ları etiketlediğini

düşündürmektedir (Gomperts vd., 1998; Liao vd., 2001). LTP sırasında bu sinapsların hızlı "sessizleştirilmesi", ağın yeni anıları hızlı ve güçlü bir şekilde kodlamasını sağlayabilir (Şekil 15). Sessiz sinapslar tipik olarak olgunlaşmamış glutamaterjik sinapslar olarak kabul edilmektedir (Kullmann, 2003).

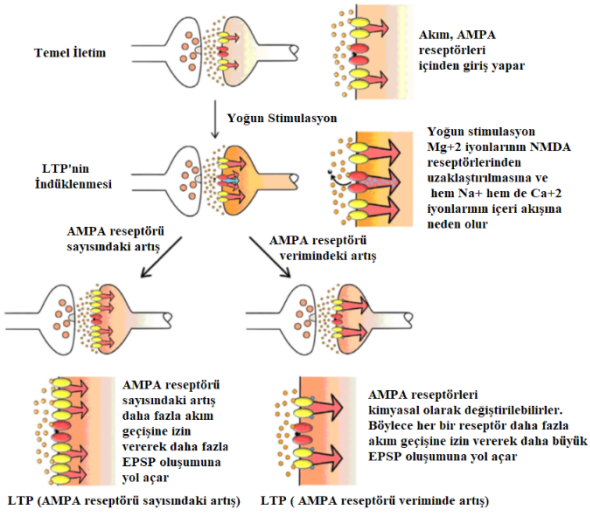


Şekil 15: Sessiz Sinapsların Oluşumu
(Hao vd., 2021).

Beyin olgunlaştıkça, sessiz sinapsların göreceli sayısı azalmaktadır. Son çalışmalar sinapsların AMPA reseptörlerini edindikten sonra bile, aktivite tarafından susturulabileceğini göstermiştir. Dolayısıyla sessizlik, sinapsların yaşamları boyunca birçok olabilen bir durumdur. Sessiz sinaps, NMDA reseptörü içerirken AMPA reseptörü içermez. Bir glutamaterjik sinaps boyunca normal iletim, nörotransmiter glutamat ve glutamata özgü AMPA reseptörüne (AMPAR) ve kalsiyum iyonlarına dayanmaktadır. Glutamat, postsinaptik zarda bulunan AMPAR'lara bağlandığında, Na^+ ve K^+'nın akışının hücre zarını geçmesine izin vererek, postsinaptik zarın depolarizasyonuna neden olmaktadır. Bu lokalize depolarizasyona uyarıcı postsinaptik potansiyel (EPSP) denir. Sessiz sinapslar, prototipik glutamaterjik sinapslar gibi glutamatı serbest bırakır, ancak bunların postsinaptik zarları, glutamatı bağlayabilen yalnızca NMDA ve muhtemelen mGlu reseptörlerini içermektedir. AMPA reseptörleri sessiz sinapsların postsinaptik membranlarında eksprese edilmese de, postsinaptik hücrelerin içindeki veziküllerde depolanırlar. Hücre içinde oldukları için hücre dışı glutamatı algılayamazlar. Ancak tetanize edici bir uyarana yanıt olarak postsinaptik hücre zarına hızla yerleştirilebilirler (Kullman, 2003).

Sessiz sinapslar, AMPAR'ların postsinaptik membrana yerleşmesi ile yeniden aktive edilmektedir. Bu olay yaygın olarak "AMPA reseptör trafiği" olarak adlandırılmaktadır. Glutamat, güçlü bir şekilde depolarize edilmiş postsinaptik hücreye bağlandığında (Hebbian LTP sırasında), Ca^{+2} hızla girer ve kalmodulin'e bağlanır. Kalmodulin, AMPAR içeren veziküller üzerinde etkili olan kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinazı II'yi (CaMKII) aktive eder. CaMKII, bunları postsinaptik zara yerleştirmek için bir sinyal görevi gören bu

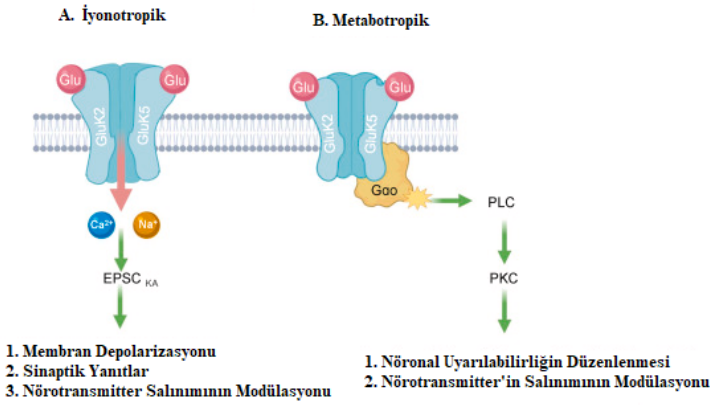
AMPAR'ları fosforile eder. AMPAR'lar postsinaptik membrana yerleştikten sonra, sinaps artık sessiz değildir. İlk aktivasyondan sonra (Early Long Term Potentiation/E-LTP), postsinaptik nöron uyarılmaya devam ederse, kalıcı olarak uyarılabilir hale gelerek (Late Long Term Potentiation/L-LTP) ayarlanmaktadır. Bunu, daha sonra sinapsta zara yerleştirilen AMPA reseptör oluşum seviyesini değiştirerek yapmaktadır. Dendritin dallanması ve sinaps olgunlaşması sessiz sinapsları "uyandırarak" sinapsların olgunlaşması ile oluşmaktadır (Kerchner & Nicoll, 2008; Dong & Nestler, 2014). Aşağıdaki şekilde (Şekil 16) uzun süreli potansiyasyon (LTP) sırasında AMPA ve NMDA reseptörlerinin birlikte çalışma mekanizmaları görülmektedir.



Şekil 16: LTP'de AMPA ve NMDA Reseptörlerinin Çalışma Mekanizmaları
(http://www.bris.ac.uk/synaptic/public/brainbasic.html)

4.3. Kainat Reseptörleri

Metabotropik glutamat reseptörleri ve kainat reseptörleri (KAR'ler) gibi glutamat reseptörleri, sinaptik plastisitenin uzun ve kısa vadeli biçimlerinin hem uyarılmasına hem de ifadesine katkıda bulunabilir (Isaac vd., 2004; Lerma & Marques, 2013; Evans vd., 2017a). Fonksiyonel KAR'lar, nörotransmiter salınımının modülasyonundan postsinaptik depolarizasyona, iyon kanallarının düzenlenmesi ve içsel uyarılabilirliğe kadar çeşitli işlevleri yerine getirdikleri pre, post ve ekstra sinaptik bölgelerde bulunmaktadırlar (Pinheiro & Mulle, 2008).

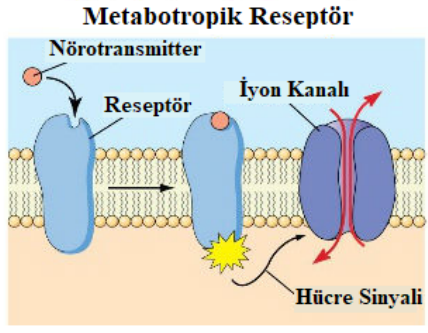


Şekil 17: Kainate Reseptör Sinyal Yolları (Frerking, 2001)

KAR'lar ikili iyonotropik ve metabotropik sinyal yollarına sahiptir (Şekil 17). A) Kanonik KAR sinyalinin (i) postsinaptik zarı depolarize ederek (ii) sinaptik tepkilerle sonuçlandığı, (iii) nörotransmiter salınımını düzenlediği ve (iv) glutamat reseptörü kaçakçılığını düzenlediği bildirilmektedir. B) KAR'lerin metabotropik sinyalleri, metabotropik G-proteinine bağlı bir yol aracılığıyla PLC ve PKC'yi aktive eder. (i) yavaş hiperpolarizasyonu (sAHP), (ii) nörotransmiter salınımını ve (iii) glutamat reseptörü kaçakçılığını engelleyerek nöronal uyarılabilirliği düzenlemektedir.

4.4. Metabotropik Glutamat Reseptörleri

Metabotropik Reseptör, G proteinine bağlı bir reseptördür. G proteinlerine bağlanan metabotropik reseptörler, üç proteinden oluşan bir komplekstir (Şekil 18). Transmitter ve reseptör bağlanması, reseptörde bir konformasyon değişikliğine neden olmaktadır. Böylece G-proteinini aktive eder. G-proteininin bir alt birimi iyon kanallarını modüle edebilir. Diğer alt birimler, kinazların aktivitesini modüle eden hücre içi haberciler üreten enzimlerin aktivitesini artırabilir veya azaltabilir.



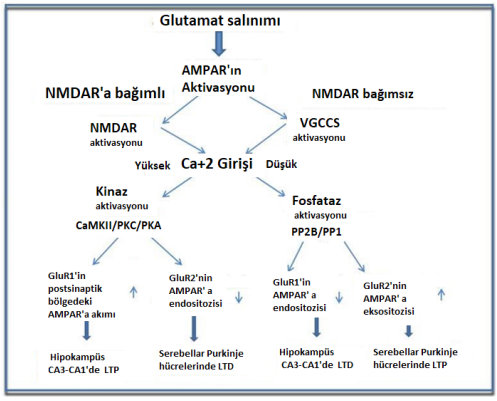
Şekil 18: Metabotropik Reseptör https://www.reddit.com/r/Mcat/comments/mylvyz/questions_about_metabotropic_receptors/)

Glutamat, asetilkolin ve serotonin gibi küçük moleküllü nörotransmiterler, metabotropik reseptörleri ve ayrıca iyonotropik reseptörleri aktive eder; memeli peptitleri genellikle sadece metabotropik reseptörleri aktive etmektedir. Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR'ler), uzun süreli hücre içi süreçleri ve "metabolik" değişiklikleri tetikleyebilen ve sinaptik plastisiteye aracılık edebilen G-protein-bağlı reseptörlerdendir (Niswender & Conn, 2010).

Metabotropik reseptörler, bir iyon kanalı gözenek oluşturmayan, ancak ikinci haberci kimyasalları kullanarak bir dizi hücre içi olayı aktive etmek için sinyal iletim mekanizmalarını, genellikle G proteinlerini kullanan membran reseptörlerinin bir alt tipidir. Metabotropik reseptör molekülü, ikinci hücre içi habercileri aktive etmek için spesifik bir alana sahiptir (Pinheiro & Mulle, 2008).

4.4.1. LTP ve LTD'de Metabotropik Reseptörler

Metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluR'ler) aktivasyonu ayrıca postsinaptik olarak indüklenen ve eksprese edilen bir LTD'ye yol açabilir. Bu ilk olarak serebellar Purkinje hücreleri üzerindeki paralel lif sinapslarında tanımlanmıştır.



Şekil 19. LTP ve LTD›ye Giden Ortak Sinaptik Sinyal Yollar (Mayadevi, 2007)

Bir şekilde örtüşen hücresel mekanizmalar kullanan mGluR'ye bağlı LTD'nin diğer biçimleri daha sonra hipokampus ve neokortekste tanımlanmıştır. Paralel fiber sinapsta, LTD birleştiricidir. Hem voltaj kapılı iyon kanalları yoluyla postsinaptik Ca^{+2} akışını hem de postsinaptik grup I mGluR aktivasyonunu gerektirirken, diğer sinapslarda, tek başına postsinaptik mGluR'lerin aktivasyonu yeterli görünmektedir (Şekil 19). Ancak çoğu durumda, bu LTD formuna sinaptik AMPAR'ların klatrin bağımlı endositozu aracılık etmektedir. Belirli gelişim aşamalarında, hem mGluR ile tetiklenen AMPAR endositozu hem de LTD için hızlı protein sentezi gerekmektedir (Davidkova & Carroll, 2007; Kenny & Markou, 2004; Crupi vd., 2019).

5. NMDAR BAĞIMSIZ DİĞER LTP FORMLARI

NMDAR'a bağlı LTP ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu yapılmış olsa da, üzerinde çalışılan NMDAR'dan bağımsız birkaç mekanizma da vardır.

5.1. Frekansa Bağlı LTP

NMDAR'dan bağımsız LTP formları CA1'deki Schaffer teminal yolunda indüklenebilir. Bu olay, aynı sinapsta iki farklı LTP türünün karşılaştırılmasına izin vermektedir. CA1'de NMDAR'dan bağımsız LTP, 200 Hz uyarıcı dört buçuk saniye kullanılarak ortaya çıkarılabilir. 200 Hz-LTP stimülasyonunun yeterince büyük ve uzun süreli membran depolarizasyonunu ortaya çıkarmaktadır. Bunun LTP'yi tetiklemek için gerekli olan postsinaptik kalsiyum yükselmesini tetiklemek için voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olmaktadır. Ayrıca, L tipi Ca^{+2} kanalına bağlı sinaptik plastisitenin, farelerde uzamsal öğrenmeye önemli ölçüde katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Moosmang vd., 2005).

5.2. CA3'te LTP

NMDAR'dan bağımsız LTP'yi incelemek için iyi bir model sistem, CA3 piramidal nöronlarına yosunlu lif girdileridir. Yosunlu lif sinapsları, alışılmadık presinaptik uzmanlıklara sahip benzersiz, büyük sinapslardır (Yeckel vd., 1999).

5.3. Kimyasal LTP (Chem-LTP)

Ayrışmış hipokampal nöronların kültürlerinde LTP'nin indüksiyonu için erken protokoller, yukarıda bahsedildiği gibi tekrarlayan yüksek frekanslı presinaptik uyarımı (HFS-LTP) içermektedir. Yüksek frekanslı stimülasyon, sinapsların yalnızca küçük bir bölümünü aktive ederek LTP ile ilişkili moleküler ve hücresel değişiklikleri tespit etmeyi zorlaştırır. Çoğu biyokimyasal analiz ve görüntüleme çalışması, yüksek oranda sinapsın güçlendirilmesini gerektirir. Bu nedenle, kimyasal olarak LTP'yi (Chem-LTP) indüklemek için bir dizi strateji uygulandı. Chem-LTP, yüksek frekanslı stimülasyona bir alternatiftir ve kültürdeki tüm hücreleri aktive etme avantajına sahiptir (Stewart vd., 2005).

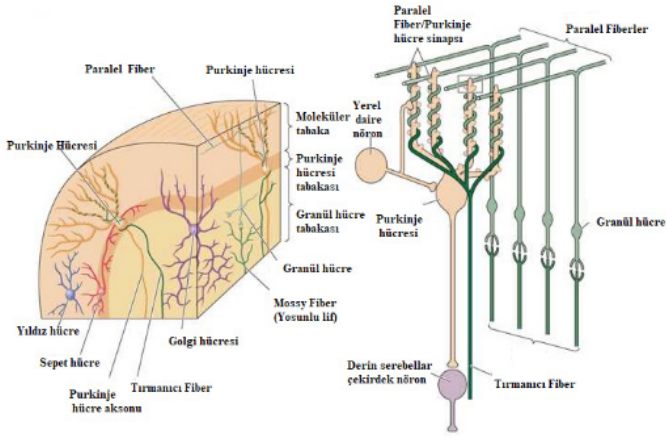
5.4. Merkezi Sinir Sisteminin Diğer Bölgelerinde Gerçekleşen LTP

LTP ilk olarak DG'nin nöronları üzerindeki perforant yol sinapslarında tanımlanmış olsa da, daha sonra LTP mekanizması üzerindeki çalışmaların

çoğu, CA1 piramidal nöronları üzerindeki Schaffer yan sinapslarında gerçekleşmektedir. CA1 bölgesinde, NMDAR aracılı ve NMDAR'dan bağımsız LTP tarif edilmiştir. Bunlar esas olarak postsinaptik mekanizmalar olarak ifade edilmektedir. Presinaptik LTP ayrıca hipokampus ve beyincikte de keşfedilmiştir. Hipokampusta yosunlu lif yolunda presinaptik LTP gözlenmiştir. Bu LTP formunu ortaya çıkması için postsinaptik kalsiyum akışına gerek yoktur ve NMDAR'dan bağımsızdır. Presinaptik LTP'nin indüksiyonunda presinaptik kalsiyum salınımı esastır. R-tipi kalsiyum kanalları, presinaptik kalsiyum salınımına aracılık edebilen voltaja bağımlı kalsiyum kanallarıdır. Bu kalsiyum akışı, yosunlu lif (mossy fiber) LTP'nin (MF-LTP) indüksiyonu için gereken birkaç sinyal yolunu etkinleştirebilir. Hem farmakolojik hem de genetik analizler, presinaptik cAMP'deki bir artışın çok önemli bir ortak olduğunu göstermektedir. CAMP seviyesi, Ca^{+2}/ CaM ile aktive olan adenil siklaz 1'in (AC1) aktivasyonu ile arttırılır ve PKA'nın aktivasyonuna yol açar. Bu PKA aktivasyonu, gelişmiş nörotransmiter salınımı için gerekli olan anahtar molekülleri düzenler (Nicoll & Schmitz, 2005).

5.5. Beyincikte Gerçekleşen LTP

Serebellumda, serebellar granül hücrelerinin paralel lifleri (PF) Purkinje hücre katmanının Purkinje hücreleri (PC) ile sinaps oluşturur. PF, 4-8 Hz'de 15 saniye süreyle uyarıldığında, PF'de LTP'nin presinaptik bir formu gerçekleşmektedir. Bu, hipokampustaki yosunlu lif yolununkine benzer bir moleküler mekanizma göstermektedir (Şekil 20). Postsinaptik olarak ifade edilen bir LTP formu daha yakın zamanda tanımlanmış ve PF-LTD'nin tersine çevrilmesi olarak gözlemlenmiştir (Tabata & Kano, 2009). PF – LTP, eşzamanlı KF aktivasyonu olmaksızın tekrarlayan PF stimülasyonu (5 dakika boyunca 1 Hz) ile indüklenebilir ve indüksiyonu için PF-LTD'den daha düşük bir kalsiyum geçişi gerektirir. PF-LTP genellikle PP1, PP2A ve PP2B gibi fosfatazların aktivasyonuna bağlıdır ve CaMKII ve PKC gibi kinazların aktivitelerinden bağımsızdır. Serebellar PC'lerde GluR1 ekspresyonu zayıftır ve AMPA reseptörlerinin çoğu GluR2-GluR3 heteromerik komplekslerinden oluşmaktadır. PF-PC sinapslarında LTP'nin indüksiyonu sırasında GluR2'nin aktiviteye bağlı sinaptik iletimi gösterilmiştir (Grasselli & Hansel, 2014).



Şekil 20: Beyincikte LTP (Tabata & Kano, 2009)

5.6. Omurilikte LTP

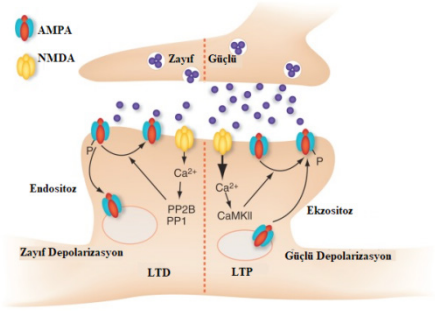
Spinal LTP, omuriliğin farklı bölgelerinde gösterilmiştir. Omurilikteki ventral ve yüzeyel dorsal boynuz, Geniş Dinamik Aralıklı (WDR) nöronlar ve yüzeysel nöronlar, beyin sapındaki parabrakial alan LTP'nin görüldüğü yerlerden bazılarıdır. Omurilikte LTP oluşumunun, akut ağrının kronik bir ağrı durumuna dönüştürülebildiği bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür. Bu LTP'nin hem duyusal hem de ağrı yollarında meydana gelmesi muhtemeldir (Rygh vd., 2005).

6. LTP ve LTD'nin KARŞILAŞTIRILMASI

Sinaptik güçteki uzun vadeli değişikliklerin genellikle beyindeki bilgilerin depolanmasıyla ilgili olduğu varsayılmaktadır. Hipokampusun CA1 bölgesindeki uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) sinaptik plastisite biçimlerini oluşturmaktadır. Özellikle LTP'nin öğrenme ve bellek ile ilgili olduğuna yaygın olarak inanılmaktadır. Yüksek frekanslı stimülasyon (1–2 s için 100 Hz) ile indüklenen LTP ve düşük frekans stimülasyonu ile indüklenen LTD (10 dakika boyunca 1 Hz) birçok ortak özelliği paylaşmaktadır. Postsinaptik depolarizasyon, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ve postsinaptik hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış, hem LTP hem de LTD'nin indüklenmesinde rol oynamaktadır. Kalsiyum konsantrasyonundaki artışın çeşitli kalsiyum bağımlı enzimleri aktive etmektedir. Bunlar proteazlar, fosfatazlar, fosfolipazlar ve Ca^{+2} indüksiyon sinyalini sinaptik iletimin kalıcı modifikasyonuna dönüştürecek

olan protein kinazlardır. Bu enzimler arasında protein kinazlar ve özellikle Ca^{+2}/kalmodulin kinaz II (CaMKII), LTP açısından önemlidir. CaMKII'nin Ca^{+2} ile tetiklenen bir anahtar olarak hareket ettiği öne sürülmüştür. Son çalışmalar, postsinaptik CaMKII aktivitesinin LTP oluşturmak için gerekli ve yeterli olduğunu göstermiştir. LTD ile ilgili son çalışmalar Ca^{+2} bağımsız fosfataz 1 ve Ca^{+2}/kalmodulin-bağımlı fosfataz kalsinörin dahil olmak üzere indüksiyonunda fosfatazların rolüne işaret etmektedir. Kalsinörin ve CaMKII'nin Ca^{+2} için farklı afiniteleri olduğu varsayılmaktadır. Kalsiyum konsantrasyonundaki mütevazı bir artışın LTD'yi indüklediği, kalsiyum konsantrasyonundaki daha yüksek bir artışın ise LTP'yi aktive ettiği öne sürülmüştür. Bu hipotez için kanıtlar sınırlı ve dolaylıdır: LTP'yi uyarmak için gereken daha yüksek afferent frekansları, postsinaptik Ca^{+2} 'da daha büyük bir yükselmeye neden olmalıdır. Postsinaptik nöron daha az depolarize olduğunda, hücre dışı Mg^{+2} yükseldiğinde, NMDA antagonistleri mevcut olduğunda veya hücre dışı Ca^{+2} düştüğünde, LTD üretebilir. Kalsiyum konsantrasyonu, farklı eşiklere sahip süreçler üzerinde hareket ederek LTD veya LTP›yi seçici olarak aktive ettiği kabul görmüştür (Pfeiffer & Huber, 2006).

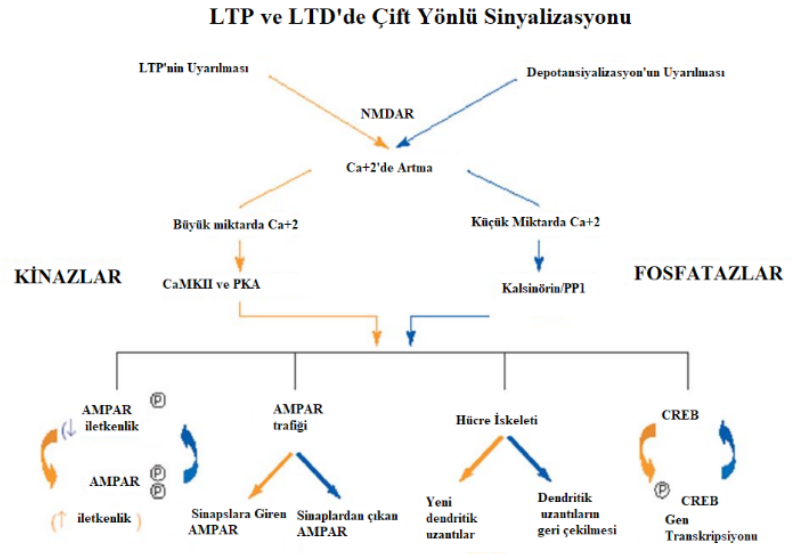
NMDAR'a bağlı LTD'nin altında yatan mekanizmaların mevcut basitleştirilmiş bir görünümü şu şekilde özetlenebilir: NMDAR'ların orta düzeyde aktivasyonu nedeniyle dendritik dikenlerde postsinaptik kalsiyum konsantrasyonunda mütevazı bir artış, protein fosfatazların tercihli aktivasyonuna yol açar (aynı zamanda birkaç diğer anahtar sinyal proteinleri). Bu, AMPAR'ların PSD'deki moleküler yapı iskelelerinden ayrılmasına ve endositoza uğradıkları ve potansiyel olarak bozundukları PSD'nin çevresi üzerindeki endositik bölgelere yanal hareketlerine yol açar. LTD'nin bakımını tartışmadık çünkü bu konuda çok az çalışma var.



Şekil 21: LTP ve LTD Oluşumunda AMPA ve NMDA Reseptörleri (Lu¨scher, vd., 1999)

LTD'ye dendritik dikenlerin boyutunda bir küçülmenin eşlik ettiğine ve bunun AMPAR'ların kaybına bağlı olabileceğine dair kanıtlar vardır (Hsieh vd., 2006). Ayrıca, LTP'ye benzer şekilde, LTD'nin uzun süreli kararlı ifadesi için protein çevirisi gerekebilir (Şekil 21) (Lu¨scher, vd., 1999). Bu nedenle, genel olarak, AMPAR'ların sırasıyla LTP ve LTD sırasında sinapsların içine

ve dışına etkinliğe bağlı ticaretinin, sinapsların morfolojik büyümesinde veya büzülmesinde ilk kritik adım olduğuna ve bu yapısal modifikasyonların, sinaptik güçte çift yönlü değişikliklerin muhafaza edildiği mekanizmalar olduğuna inanılmaktadır. Gerçekten de, bireysel sinapsların boyutu, içerdikleri AMPAR'ların sayısı ile yakından ilişkilidir (Matsuzaki vd., 2004).



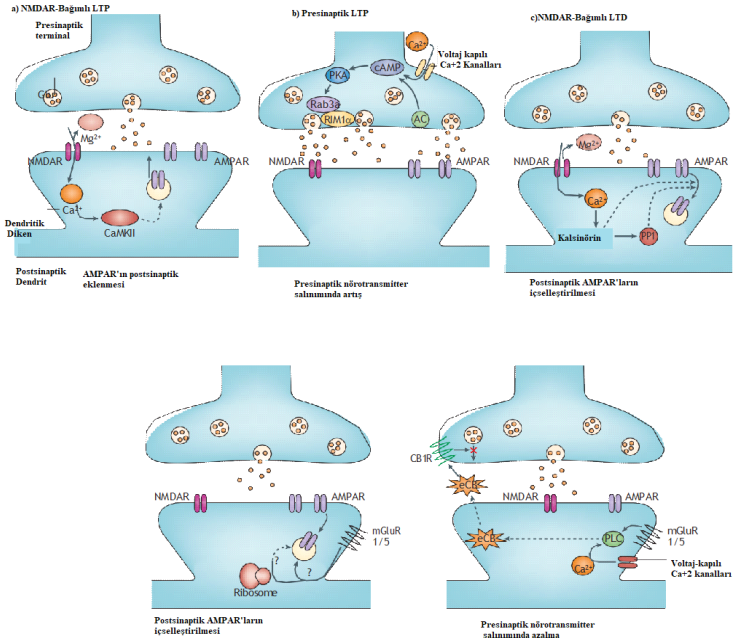
Şekil 22: LTP ve LTD Karşılaştırması (Lee vd., 2000)

LTP ve LTD arasındaki benzerlik ve farklar şöyle özetlenebilir (Şekil 23), (Kauer & Malenka, 2007)**:**

a) LTP NMDAR'a bağlı uzun süreli güçlenmedir. Birçok farklı beyin bölgesinde gözlenmiştir ve başlaması için postsinaptik NMDAR aktivasyonuna ve kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II'ye (CaMKII) bağlıdır. NMDAR kanalının magnezyum bloğunun voltaja bağlı uzaklaştırılması, glutamatın (Glu) presinaptik salınımını ve postsinaptik depolarizasyonu algılamasını sağlar. Postsinaptik membrana AMPAR eklenmesi, LTP ekspresyonunun altında yatan ana mekanizmadır.

b) Tekrarlayan Sinaptik aktivite sonrası oluşan Presinaptik LTP, en iyi şekilde yosunlu lif-CA3 hipokampal sinapslarda ve ayrıca paralel lif-Purkinje hücreli serebellar sinapslarda karakterize edilmiştir. Tekrarlayan sinaptik aktivite, cAMP'de bir artışa ve cAMP'ye bağlı protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonuna yol açan bir Ca^{+2}'a duyarlı adenil siklazı (AC) aktive eden presinaptik Ca^{+2}'un girişine yol açar. Bu da glutamat salınımında uzun süreli bir artışa yol açar.

c) LTD NMDAR'ların azalmasına bağlı uzun süreli depresyondur. Postsinaptik NMDAR kanallarından Ca^{+2} girişi ile tetiklenir ve protein fosfatazlar kalsinörin ve protein fosfataz 1'in (PP1) aktivitesinde artışa yol açar. Birincil ifade mekanizması, postsinaptik AMPAR'ların içselleştirilmesini içerir.



Şekil 23: LTP ve LTD'nin Karşılaştırılması (Kauer &Malenka, 2007)

d) LTD postsinaptik nöron membranındaki AMPA reseptörlerinin hücre içine çekilmesine bağlı olarak gerçekleşir. Metabotropik glutamat reseptörüne (mGluR) bağımlı LTD, en iyi serebellar paralel lif-purkinje hücre sinapslarında ve hipokampal sinapslarda karakterize edilmiştir. Postsinaptik mGluR1/5'in aktivasyonu, bazı koşullar altında protein sentezi gerektiren bir süreç olan postsinaptik AMPAR'ların hücre içine endositozu tetikler.

e) LTD Nörotransmitter salınımının azalmasına bağlıdır (Malenka, 2003).

4. LTP VE LTD'NİN FONKSİYONU OLARAK ÖĞRENME VE BELLEK

LTP ve LTD'nin en önemli fonksiyonlarından biri öğrenme ve bellektir. İki hücreli mekanizma, öğrenme ve belleğin oluşumu sırasında sinaptik güçteki değişikliklerin açıklanmasında yardımcı olmaktadır. Hebb 1949 yılında

presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasındaki hareketin onların aralarındaki bağlantıyı kuvvetlendirdiğini söylemiştir. LTP'nin tanımı ilk olarak 1973'te Bliss ve Lomo tarafından yapılmıştır. Tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada perforant yolda yüksek frekanslı uyarının dentat girusun granül hücrelerindeki sinaptik transmisyonu artırdığını ve burada sinaptik etkinliğin arttığını göstermişlerdir. Bu çalışma ve 1970'lerde bundan sonra yapılan çalışmalar ile Hebb'in öne sürdüğü hipotezi desteklenmiş ve sinaptik plastisitenin bir formu olan LTP'nin, öğrenme ve belleğin oluşumu üzerinde benzer mekanizmalarla etkili olacağı kabul edilmiştir. Nöronlar arası sinaptik bağlantıların artışı (sinaptik güçlenme), her nörona bağlantı yapan presinaptik uç sayısı ve bunların postsinaptik nöronda oluşturduğu EPSP'lerin artması demektir.

EPSP'lerin sumasyonu ile postsinaptik nöronun uyarılma eşiği düşer (eksitabilite artışı) ve eşik altı bir uyaranla bile kolayca aksiyon potansiyeli oluşturabilir. Bu mekanizmanın ortaya çıkabilmesi için o bilgiye ait bütün nöronlarda; uyaranı alacak dendrit, dendritik diken ve reseptörlerin, uyaranı taşıyan presinaptik akson terminallerinin, sinaptik nörotransmitter veziküllerinin sayıca artması gerekir. Bu artış, bu yapılara ait protein sentezi ile gerçekleşir. Bilginin kalıcı olarak öğrenilmesi, hipokampusta LTP aracılığı ile çeşitli protein sentezlerinin tetiklenmesi ile oluşmaktadır. LTP, belirli bir büyüklükteki presinaptik uyarıya verilen postsinaptik yanıtın miktarında uzun zaman alan (saatler veya günlerce) artıştır. Öğrenme ve özellikle belleğin oluşabilmesi için nöronlarda LTP oluşması gerekmektedir. LTP'nin oluşması nöroplastisite veya sinaptik plastisite ile ilişkili adaptif bir yanıttır. Bellek oluşumunun, nöronlar arasındaki bağlantıların güçlendirilmesine olanak veren sinaptik etkinlikteki değişikliklere bağlı olduğu kabul edilmektedir. Gerçekten de, bellek oluşumu sırasında özelleşmiş sinapslarda gerçekleşen sinaptik plastisiteye bağlı aktivite, bilginin depolanması için yeterli ve gereklidir. Bilgi depolama işlevinin, aktif olan nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların gücündeki değişikliklere dayandığı varsayılmıştır. Bu varsayım başka araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir. İki nöronun aynı anda aktif olduğu durumda, özelleşmiş sinapsta sinaptik etkinliğin güçleneceği belirtilmiştir (Martin vd., 2000).

LTP'nin erken dönem ve uzun süreli olan iki tipi tanımlanmıştır. Erken dönem LTP, 2-3 saat sonra sona eren ve protein sentezinden bağımsız olurken, uzun süreli LTP protein sentezinin gerekli olduğu LTP şeklidir. Subikulumdan hipokampusun CA1 bölgesine uzanan üç tane eksitatör yolak bulunmaktadır. Birincisi perforant yolak olup subikulumdan, dentat girusun hilusundaki granül hücrelere uzanır. Bu granüler hücrelerin aksonları demet halinde, hipokampusun

CA3 bölgesindeki piramidal hücrelere uzanarak ikinci yolağı oluşturur. Üçüncü yolakta da CA3 bölgesindeki piramidal hücreler, Schaffer kollateralleri adı altında CA1'deki piramidal hücrelere eksitatör kollateraller gönderir. Bu üç yolaktan birisi ile hipokampuse bir uyarı geldiğinde, postsinaptik hipokampal nöronlardaki EPSP'de bir artış olur. LTP tüm hipokampusta olmakla birlikte, glutamaterjik aktivite CA1 bölgesinde daha fazla olmaktadır.

Deneysel çalışmalarda bu bölgenin uyarılması postsinaptik nöronda yanıt artışı oluştururken, NMDA inhibisyonu ise LTP oluşumunu engellemektedir. LTP'yi öğrenme ve hafıza için uygun bir mekanizma haline getiren özellikleri, haftalardan birkaç aya kadar uzun sürebilmesi ve doğası gereği girdiye özgü ve çağrışımsal olmasıdır. Son otuz yıllık araştırmaların sonuçları, LTP'nin neden olduğu sinaptik değişimin bellek oluşumunda çok önemli olduğunu desteklemiştir. LTP'yi anlamak için genel olarak iki ana strateji kullanılmıştır. Birincisi öğrenme sırasında belirli beyin bölgelerinde sinaptik değişikliklerin biyokimyasal/moleküler mekanizmaların açıklanmasıdır. İkincisi, LTP'yi engelleyen veya geliştiren araçların öğrenme üzerindeki sonuçları incelemektir. Son araştırmalar, assosiyatif öğrenme sırasında hipokampal devrelerde, prosedürel öğrenme sırasında motor kortekste sinaptik güçte artışlar olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır (Gruart vd., 2006).

KAYNAKÇA

Adesnik, H., Nicoll, R.A., Pamela M. England, P.M. (2005). Photoinactivation of Native AMPA Receptors Reveals Their Real-Time Trafficking. *Neuron, 48*(6), 977-985, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.11.030.

Anson, L.C., Chen, P.E., Wyllie, D.J., Colquhoun, D., Schoepfer, R. (1998). Identification of amino acid residues of the NR2A subunit that control glutamate potency in recombinant NR1/NR2A NMDA receptors. *The Journal of Neuroscience. 18* (2), 581–589. doi:10.1523/JNEUROSCI.18-02-00581.

Barco, A., Bailey, C.H., Kandel, E.R. (2006). Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *J. Neurochem. 97*(6), 1520–1533.

Bats, C., Groc, L., and Choquet, D. (2007). The interaction between Stargazin and PSD-95 regulates AMPA receptor surface trafficking. *Neuron, 53*, 719–734. doi: 10.1016/j.neuron.2007.01.030

Bear, M.F., Malenka, R.C. (1994). Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol. 4*(3), 389-99. doi: 10.1016/0959-4388(94)90101-5.

Beattie, E.C., Carroll, R.C., Yu, X., Morishita, W., Yasuda, H., von Zastrow, M., Malenka, R.C.(2000). Regulation of AMPA receptor endocytosis by a signaling mechanism shared with LTD. *Nat. Neurosci. 3*, 1291–1300

Bloodgood, B.L, Giessel, A.J., Sabatini, B.L. (2009). Biphasic Synaptic Ca Influx Arising from Compartmentalized Electrical Signals in Dendritic Spines. *PLoS. Biol. 7*(9), e1000190. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000190

Bito, H., Deisseroth, K., Tsien, R.W. (1996). CREB phosphorylation and dephosphorylation: a Ca+2 and stimulus duration-dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell, 87*, 1203–1214.

Castillo, P.E.(2012). Presynaptic LTP and LTD of excitatory and inhibitory synapses. *Cold Spring Harb Perspect Biol. 4*(2), a005728. doi: 10.1101/cshperspect.a005728.

Chater, T. E., and Goda, Y. (2014). The role of AMPA receptors in postsynaptic mechanisms of synaptic plasticity. *Front. Cell. Neurosci. 8*, 401, doi: 10.3389/fncel.2014.00401

Citri, A., Robert, C., Malenka, R.C.(2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology Revıews, 33*, 18–41

Crupi, R., Impellizzeri, D. and Cuzzocrea, S. (2019) Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Neurological Disorders. *Front. Mol. Neurosci. 12*, 20. doi: 10.3389/fnmol.2019.00020

Davidkova, G., Carroll, R.C.(2007). Characterization of the role of microtubule-associated protein 1B in metabotropic glutamate receptor-mediated endocytosis of AMPA receptors in hippocampus. J. *Neurosci. 27*, 13273–13278.

Dong, Y. and Nestler, E.J. (2014). The neural rejuvenation hypothesis of cocaine addiction. *Trends Pharmacol. Sci. 35*, 374–383.

Dudek, S.M., Bear, M.F. (1993). Bidirectional long-term modification of synaptic effectiveness in the adult and immature hippocampus. *J. Neurosci. 13*(7), 2910-2918. doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-07-02910.1993.

Dutta, S.S. (2021). *What are NMDA Receptors?* https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-NMDA-Receptors.aspx

Evans, A.J., Gurung, S., Henley, J.M., Nakamura, Y., Wilkinson, K.A. (2017a). Exciting times: new advances towards understanding the regulation and roles of kainate receptors. *Neurochem. Res. 44,* 1–13.

Ferraguti, F. and Shigemoto, R.(2006). Metabotropic glutamate receptors. *Cell Tissue Res. 326*, 483–504. doi: 10.1007/s00441-006-0266-5

Frerking, M., Schmitz, D., Zhou, Q., Johansen, J., R.A. Nicoll, R.A. (2001). Kainate receptors depress excitatory synaptic transmission at CA3-->CA1 synapses in the hippocampus via a direct presynaptic action. *J. Neurosci. 21*, 2958-2966

Goh, J.J. and Manahan-Vaughan, D. (2013). Synaptic depression in the CA1 region of freely behaving mice is highly dependent on afferent stimulation parameters. Front. Integr. *Neurosci. 7*(1),1-13 https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00001

Grasselli, G. and Hansel, C. (2014). Cerebellar long-term potentiation: cellular mechanisms and role in learning. *Int. Rev. Neurobiol.117*, 39-51. doi: 10.1016/B978-0-12-420247-4.00003-8.

Grooms, S.Y., Noh, K., Regis, R., Bassell, G.J., Bryan, M.K., Carroll, R.C., and Zukin, R.S. (2006). Activity Bidirectionally Regulates AMPA Receptor mRNA Abundance in Dendrites of Hippocampal Neurons. *J. Neurosci. 26*(32), 8339–8351. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0472-06.2006

Gundlfinger, A., Breustedt, J., Sullivan, D., Schmitz, D. (2010). Natural spike trains trigger short- and long-lasting dynamics at hippocampal mossy fiber synapses in rodents. *PLoS One 5*, e9961.

Hanada, T.(2020). Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules. 10,* 464.

Hao, S., Zhong, S., Ji, X., ….. Loke, D.K. (2021). Activating Silent Synapses in Sulfurized Indium Selenide for Neuromorphic Computing. ACS Appl. Mater. *Interfaces, 13*(50), 60209–60215

Hirano, T. (2013). Long-term depression and other synaptic plasticity in the cerebellum. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. 89*(5),183-95. doi: 10.2183/pjab.89.183.

Hirsch, S. J., Regmi, N.L., Birnbaum, S.G., Greene, R.W.(2015). CA1-specific deletion of NMDA receptors induces abnormal renewal of a learned fear response. *Hippocampus. 25*(11), 1374-9. doi: 10.1002/hipo.22457. doi: 10.1002/hipo.22457

Hsieh, H., Boehm, J., Sato, C., Iwatsubo,T., Tomita,T., Sisodia, S., Malinow,R.(2006). AMPAR Removal Underlies Aβ-Induced Synaptic Depression and Dendritic Spine Loss, *Neuron, 52*(5), 831-843, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.10.035.

Huganir, R. L., and Nicoll, R. A. (2013). AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years. *Neuron, 80*, 704–717. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.025

Hunt, D.L. and Castillo, P.E. (2012). Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. *Curr. Opin. Neurobiol. 22*(3), 496–508. doi:10.1016/j.conb.2012.01.007

Isaac, J. T., Nicoll, R. A., and Malenka, R. C. (1995). Evidence for silent synapses: implications for the expression of LTP. *Neuron, 15*, 427–434. doi: 10.1016/0896-6273(95)90046-2

Isaac, J.T., Mellor, J., Hurtado, D., Roche, K.W., (2004). Kainate receptor trafficking: physiological roles and molecular mechanisms. *Pharmacol. Ther. 104*, 163–172.

Kandel, E.R.(2001). The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science, 294*,1030–1038.

Kauer. J.A. & Malenka, R.C. (2007). Synaptic plasticity andaddiction. *Nat. Rev. Neurosci. 8*, 844–858.

Kenny, P. J. & Markou, A.(2004). The ups and downs of addiction: Role of metabotropic glutamate receptors. *Trends Pharmacol. Sci. 25*, 265–272

Kerchner, G.A. and Nicoll, R.A. (2008). Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. *Neuroscience, 9*, 813–825

Kim, J.H, Marton, J. Ametamey, S.M and Cumming, P. (2020). A Review of Molecular Imaging of Glutamate Receptors. *Molecules. 25*, 4749, doi:10.3390/ molecules25204749

Konradi, C. And Heckers, S. (2003). Molecular aspects of glutamate dysregulation: Implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology Therapeutics 97*(2), 153-79. doi: 10.1016/S0163-7258(02)00328-5

Kullmann, D. M. (2003). Silent synapses: what are they telling us about long-term potentiation? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 358*, 727–733. doi: 10.1098/rstb.2002.1229

Lee, H.K., Kameyama, K., Huganir, R.L., Bear, M.F. (1998). NMDA Induces Long-Term Synaptic Depression and Dephosphorylation of the GluR1 Subunit of AMPA Receptors in Hippocampus, *Neuron, 21*(5), 1151-1162, https:// doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80632-7.

Lee, H.K., Barbarosie, M., Kameyama, K., Bear, M.F., and Huganir, R.L. (2000). Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation NMDA application sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature, 405*, 955–959.

Lee, M.C., Ting, K.K., Adams, S., Brew, B.J., Chung, R., Guillemin, G.J. (2010). Characterisation of the expression of NMDA receptors in human astrocytes. *PLoS One. 5*(11), e14123.

Lerma, J., Marques, J.M., (2013). Kainate receptors in health and disease. *Neuron, 80*, 292–311.

Lesage, A. and Steckler, T. (2010). Metabotropic glutamate mGlu1 receptor stimulation and blockade: Therapeutic opportunities in psychiatric illness. *Eur. J. Pharmacol. 639*(1–3), 2–16.

Levy, W.B. and Steward, O. (1979). Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain Res. 175*(2), 233-45. doi: 10.1016/0006-8993(79)91003-5. DOI: 10.1016/0006-8993(79)91003-5

Liao, D., Scannevin, R. H., and Huganir, R. (2001). Activation of silent synapses by rapid activity-dependent synaptic recruitment of AMPA receptors. *J. Neurosci. 21*, 6008–6017.

Lømo, T.(2018). Discovering long-term potentiation (LTP) - recollections and reflections on what came after. *Acta Physiol. 222*(2). doi: 10.1111/apha.12921. doi: 10.1111/apha.12921

Lu¨scher, C., Xia, H., Beattie, E.C., Carroll, R.C., von Zastrow, M., Malenka, R.C., Nicoll, R.A. (1999). Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron, 24*, 649 –658.

Lüscher, C., Malenka, R.C. (2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol. 4*(6), a005710. doi: 10.1101/cshperspect.a005710.

Malenka, R.C. and Nicoll, R.A. (1993). NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends in Neurosciences. 16*(12), 521-527

Malenka, R. C., and Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation–a decade of progress? *Science, 285*, 1870–1874. doi: 10.1126/science.285.5435.1870

Malenka, R.C. et al.(1999). Long-Term Potentiation: A Decade of Progress? *Science, 285*, 1870.

Malenka, R.C. (2003). The long-term potential of LTP. *Nat. Rev. Neurosci. 4*(11), 923-6. doi: 10.1038/nrn1258. DOI: 10.1038/nrn1258

Malinow, R., Malenka, R.C.(2002). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci. 25,*103-26. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142758.

Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G. C., Nemoto, T., Miyashita, Y., Iino, M., and Kasai, H. (2001). Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nat. Neurosci. 4*, 1086–1092. doi: 10.1038/nn736

Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C., and Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature, 429*, 761–766.

Mayadevi, M., Archana, G.M., Prabhu, R.R. and Omkumar, R.V.(2007). *Molecular Mechanisms in Synaptic Plasticity*. Molecular Neurobiology Division, Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology, Thycaud, Kerala, India

Mayer, M. L., & Armstrong, N. (2004). Structure and function of glutamate receptor ion channels. *Annual review of physiology, 66*, 161–181. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.050802.084104

Mistry, R., Dennis, S., Frerking. M., Mellor, J.R. (2010). Dentate gyrus granule cell firing patterns can induce mossy fiber long-term potentiation in vitro. *Hippocampus 21,* 1157–1168

Moini, J., Koenitzer, J., LoGalbo. (2021). *Brain neurotransmitters. In Global Emergency of Mental Disorders*; Moini, J., Koenitzer, J., LoGalbo, A., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 31–40.

Moosmang, S., Haider, N., Klugbauer, N., Adelsberger, H., Langwieser, N., Müller, J. et.all.(2005). Role of hippocampal Cav1.2 Ca2+ channels in NMDA receptor-independent synaptic plasticity and spatial memory. *J. Neurosci. 25*(43), 9883-92. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1531-05.2005.

Mulkey, R.M., and Malenka, R.C. (1992). Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron, 9*, 967–975.

Nakata, H. and Nakamura, S. Mantei, N.(Edit). (2007). Brain-derived neurotrophic factor regulates AMPA receptor trafficking to post-synaptic densities via IP3R and TRPC calcium signaling. *FEBS Letters, 581* (10), 2047-2054

NCBI. (2009). *Biology of the NMDA Receptor.* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5274/

Nicoll, R. A., and Schmitz, D. (2005). Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses. Nat. Rev. Neurosci. 6, 863–876. doi: 10.1038/nrn1786

Niciu,M.J., Kelmendi, B. and Sanacora, G. (2012). Overview of Glutamatergic Neurotransmission in the Nervous System. *Pharmacol Biochem Behav. 100*(4), 656–664. doi:10.1016/j.pbb.2011.08.008.

Niswender, C. M. & Conn, P. J.(2010). Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 50*, 295–322

Paoletti, P., Bellone, C. and Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Neuroscıence, 14*, 383-400

Park, M. (2018). AMPA Receptor Trafficking for Postsynaptic Potentiation. *Front. Cell. Neurosci.12*, 361. doi: 10.3389/fncel.2018.00361

Pfeiffer, B.E., Huber, K.M.(2006). Current advances in local protein synthesis and synaptic plasticity. *J. Neurosci. 26*(27), 7147-50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1797-06.2006.

Pinheiro, P. S. & Mulle, C. (2008). Presynaptic glutamate receptors: physiological functions and mechanisms of action. *Nat. Rev. Neurosci. 9*, 423–436.

Pontes, A. H. and de Sousa, M.V. (2016). Mass Spectrometry-Based Approaches to Understand the Molecular Basis of Memory. *Front. Chem. 4*(40). doi: 10.3389/fchem.2016.00040

Rygh, L.J., Svendsen, F., Fiska, A., Haugan, F., Hole, K., Tjølsen, A. (2005). Long-term potentiation in spinal nociceptive systems—how acute pain may become chronic. *Psychoneuroendocrinology, 30*, 959–964

Sheng, M., Thompson, M. A., Greenberg, M. E. (1991). CREB: a Ca+2-regulated transcription factor phosphorylated by calmodulindependent kinases. *Science, 252*, 427–430.

Stewart, M.G., Medvedev, N.I., Popov, V.I., Schoepfer, R., Davies, H.A., Murphy, K., Dallérac, G.M., Kraev, I.V., Rodríguez, J.J. (2005). Chemically induced long-term potentiation increases the number of perforated and complex postsynaptic densities but does not alter dendritic spine volume in CA1 of adult mouse hippocampal slices. *Eur. J. Neurosci. 21*(12), 3368-78. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04174.x.

Sun, P., Enslen, H., Myung, P.S., Maurer, R.A. (1994). Differential activation of CREB by Ca +2/calmodulin-dependent protein kinases type II and IV involves phosphorylation of a site that negatively regulates activity. *Genes Dev, 8*, 2527–2539.

Tabata, T., Kano, M. (2009). *Synaptic Plasticity in the Cerebellum. In: Lajtha, A., Mikoshiba, K. (eds) Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30370-3_6

Tayler, K.K., Lowry,E., Tanaka,K., Levy, B., Reijmers,L., Mayford, M. and Wiltgen, B.J.(2011). Characterization of NMDAR-independent learning in the hippocampus. *Front. Behav. Neurosci. 5*(28), 1-12, https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00028

Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J., & Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews, 62*(3), 405–496. https://doi.org/10.1124/pr.109.002451

Xie, Z. and Commissaris, R. L.(1992). Anxiolytic-like effects of the noncompetitive NMDA antagonist MK 801. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 43*(2), 471-477, https://doi.org/10.1016/0091-3057(92)90178-I.

Yeckel, M.F., Kapur, A. and Johnston, D.(1999). Multiple forms of LTP in hippocampal CA3 neurons use a common postsynaptic mechanism. *Nat. Neurosci. 2*(7), 625–633. doi:10.1038/10180.

Zirpel, L., Janowiak, M. A., Veltri, C. A. and Parks, T.N. (2000). AMPA receptor-mediated, calcium-dependent CREB phosphorylation in a subpopulation of auditory neurons surviving activity deprivation. *J. Neurosci. 20*(16), 6267-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-16-06267.2000.

https://www.reddit.com/r/Mcat/comments/mylvyz/questions_about_metabotropic_receptors/

http://www.bris.ac.uk/synaptic/public/brainbasic.html

BÖLÜM 15

UZUN SÜRELİ GÜÇLENME (LTP) VE UZUN SÜRE DEPRESYON (LTD)'UN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Nöroplastisitenin gücü nedeniyle, aslında, dünyanızı yeniden çerçeveleyebilir ve beyninizi yeniden düzenleyerek daha objektif olabilirsiniz.
Elizabeth Thornton

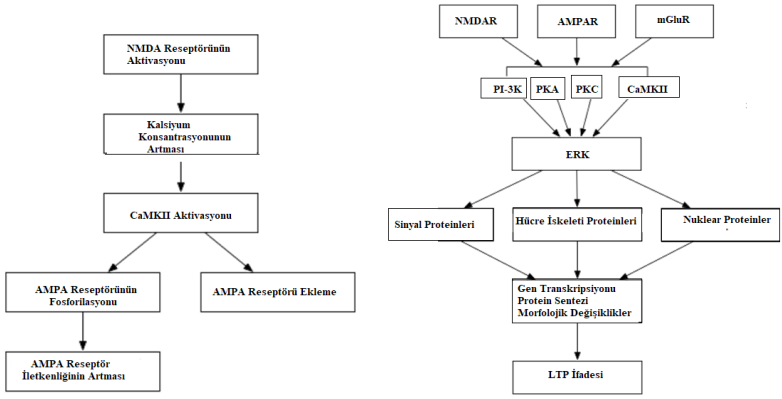
GİRİŞ

Sinaptik güçteki uzun vadeli değişikliklerin genellikle beyindeki bilgilerin depolanmasıyla ilgili olduğu varsayılmaktadır. Hipokampusun CA1 bölgesindeki uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) sinaptik plastisite biçimlerini oluşturmaktadır. Özellikle LTP'nin öğrenme ve bellek ile ilgili olduğuna yaygın olarak inanılmaktadır. Yüksek frekanslı stimülasyon (1–2 s için 100 Hz) ile indüklenen LTP ve düşük frekanslı stimülasyon ile indüklenen LTD (10 dakika boyunca 1 Hz) birçok ortak özelliği paylaşmaktadır. Postsinaptik depolarizasyon, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ve postsinaptik hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış, hem LTP hem de LTD'nin indüklenmesinde rol oynamaktadır. Kalsiyum konsantrasyonundaki artışın çeşitli kalsiyum bağımlı enzimleri aktive etmektedir. Bu enzimler arasında protein kinazlar ve özellikle Ca^{+2} /kalmodulin kinaz II (CaMKII), LTP açısından önemlidir. LTD'de ise fosfatazlar rol oynamaktadır. Kalsiyum konsantrasyonundaki mütevazı bir artışın LTD'yi indüklediği, kalsiyum konsantrasyonundaki daha yüksek bir artışın ise LTP'yi aktive ettiği öne sürülmüştür. Bu bölümde LTP ve LTD oluşumu hakkındaki bu özet bilgiler daha detaylı açıklanmıştır.

1. LTP ve LTD'NİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Uzun süreli potansiyasyon (LTP), erken (E-LTP) ve geç (L-LTP) olmak üzere iki farklı faza ayrılmıştır. E-LTP, presinaptik nörondan postsinaptik nörona

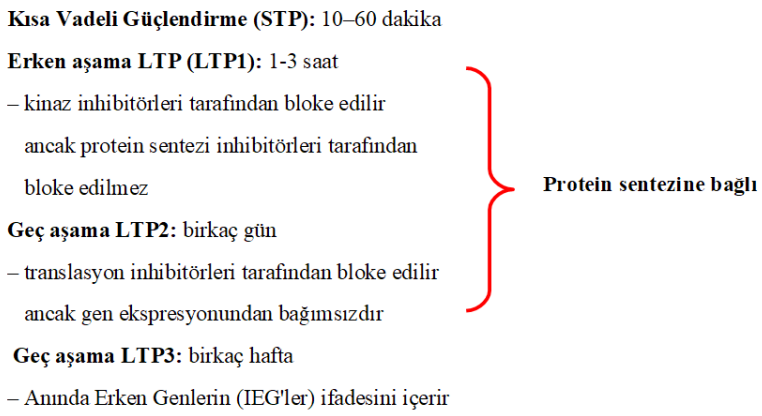
ya güçlü bir tetanik uyarının ya da daha zayıf birden fazla uyarının ulaşması ile başlamaktadır. Bu başlangıç evresinde normal sinaptik transmisyonda olduğu gibi presinaptik nörondan sinaptik aralığa nörotransmitter salgılanması olmaktadır. E-LTP, sinaptik iletimi güçlendiren ve protein sentezinden bağımsız olan biyokimyasal olayları ve protein trafiğini başlatan CaMKII'nin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Buna karşılık, L-LTP, Schaffer kollaterallerinin 24 saat kadar süren tekrarlı tetanik uyarılar ile meydana gelmektedir. L-LTP, PKA-MAPK gibi sinapstan nükleusa sinyal transdüksiyonuna aracılık eden proteinlere ve CREB gibi transkripsiyon faktörlerine bağlıdır (Baltacı vd, 2019; Frey & Morris, 1997; Martin vd., 1997). Erken ve geç LTP Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Erken ve Geç LTP (Lynch, 2004)

LTP'nin biyokimyasal analizleri, hipokampusta üç farklı LTP formunu (LTP-1, 2 ve 3) ortaya çıkarmıştır. Tek bir koşullandırma uyaran dizisi tarafından indüklenen LTP-1, kısa sürelidir (2-3 saat) ve mevcut sinaptik proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonlarına bağlıdır. Bir koşullandırma dizisinin birkaç tekrarı tarafından indüklenen LTP-2, yeni mRNA'nın transkripsiyonuna değil, protein sentezine bağlı olan bir LTP ara formudur. Son olarak, koşullandırma stimülasyonunun çoklu, aralıklı tekrarları tarafından indüklenen LTP-3, çok dayanıklıdır (belki bazı durumlarda kalıcıdır ve gen transkripsiyonu ve translasyonu gerektirmektedir (Abraham vd., 2002; Raymond, 2008). LTP'nin bellekle ilişkisi hakkında hala cevaplanmamış sorular vardır. Birincisi, anılar on yıllarca sürerken, LTP sadece günler veya haftalarca gözlemlenmiştir. LTP'nin ne kadar süreyle sürdürülebileceğini belirlemek zordur. Kuşkusuz, LTP, nörolojide bilinen en uzun süreli süreçtir. Anılar çok daha uzun sürebilir. LTP, anıların depolandığı bilinen yerlerin çoğunda veya tamamında meydana

gelmektedir. Bilinmeyen şey, LTP'nin bozulmasının da belleğe müdahale edip etmediğidir (Raymond, 2007).



1.1. LTP'nin indüksiyonu

Beyindeki kimyasal sinapslarda NMDA reseptörüne bağlı uzun süreli güçlendirmenin uyarılması, oldukça basit bir mekanizma yoluyla gerçekleşmektedir. Postsinaptik hücre içindeki kalsiyum iyonu konsantrasyonunda önemli ve hızlı bir artış, muhtemelen LTP'yi indüklemek için gerekli olan tek şeydir. LTP indüksiyonunda, glutamat ile NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun gerçekleşmesi gerekmektedir. Ancak Glutamat ile NMDA'nın aktivasyonu için postsinaptik nöronun da depolarize olması gerekmektedir. NMDAR'ın aktivasyonu ile Ca^{+2} akışı gerçekleşmektedir. Bunun sonucunda sinaptik modifikasyonlara yol açan sinyal yolları aktive edilmektedir. LTP genellikle Schaffer kollaterallerinde tetanik uyarım (100 Hz, 1 sn) ile indüklenmektedir. Presinaptik aksiyon potansiyeli (AP), postsinaptik AP'den kısa bir süre önce tekrar tekrar üretilirse, LTP indüklenebilir. Bu zamanlama, NMDAR ile maksimum Ca^{+2} akışını sağlayabilmek için kritik bir öneme sahiptir. İlk olarak post-sinaptik nöron uyarılırsa, Ca^{+2}/kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII)'den daha yüksek afiniteye sahip olan fosfatazları aktive eder. Bu da uzun süreli depresyonu (LTD) indüklemektedir (Kim vd., 2015; Bashir, 1993).

1.2. LTP'nin İfadesi

LTP, presinaptik ve postsinaptik nöronlarda üç mekanizmasının gerçekleşmesi sonucu oluştuğu ile ilgili güçlü deneysel kanıtlar bulunmaktadır.

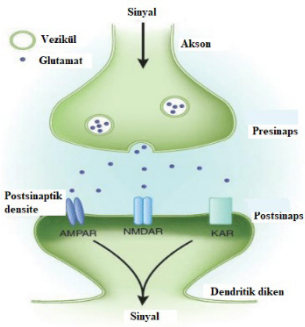
Bunlar, nörotransmiter salınımında artış, AMPAR'ların tek kanallı iletkenliğinde artış ve AMPAR'ların sayısında artıştır. LTP'nin farklı zamansal bileşenlerinin farklı ifade mekanizmalarını kullanması muhtemeldir. Sinaptik iletimdeki değişikliklerin altında yatan mekanizmaların, presinaptik mi yoksa postsinaptik mi olduğu uzun süredir tartışılmaktadır. LTP'deki sinaptik aktivitedeki artış, presinaptik terminalden daha fazla transmitterin salınmasından veya postsinaptik nöronda daha fazla yanıt verilmesinden kaynaklanabilir. LTP'nin uyarılması, NMDA reseptörünün aktivasyonunu gerektirdiğinden, eğer presinaptik nöronda transmitter salınımında bir artış meydana gelecekse, postsinaptik nöron, LTP'nin bir şekilde indüklendiğini presinaptik nörona iletmelidir. Bu nedenle postsinaptik nörondan salınacak ve presinaptik nöronun işlevini değiştirecek bir retrograde (geriye dönük haberci) haberci olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmalar, LTP ekspresyonunun presinaptik nörondan salınan glutamattaki artışlardan kaynaklanmadığını ve LTP'nin postsinaptik nörondaki değişikliklerden kaynaklandığını göstermektedir (MacDougall & Fine, 2014).

2. ERKEN LTP (E-LTP)'NİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

LTP'nin oluşmasının hücresel ve moleküler mekanizmaları, önceden var olan proteinlerin kovalent modifikasyonu, gen ekspresyonu ve artan protein sentezi gibi olaydan oluşmaktadır. Bu bölümde LTP'nin iki türü olan erken ve geç LTP'nin moleküler mekanizmasına yer verilmiştir. LTP'nin moleküler yapısı presinaptik membranda transmitterlerin salınması ve postsinaptik reseptörler tarafından yakalanması (Birincil haberciler), ikinci habercilerin uyarılması, nukleusta genlerin aktivasyonu ve protein sentezi açıklanmıştır (Frey vd., 1993; Kandel, 2001).

2.1. Presinapstan Nörotransmitterlerin Salınması

Glutamat (glutamik asit), merkezi sinir sistemindeki en yaygın uyarıcı nörotransmiterdir. Nöronal sinyalleşmede çok önemli bir role sahip olduğu için biliş, bellek ve öğrenme gibi çeşitli beyin işlevlerinde görev almaktadır. Erken ve geç LTP glutamaterjik sinapsların güçlü veya yüksek frekanslı uyarılmasıyla gerçekleşmektedir. Bu sinapslarda, presinaptik terminallerden salınan



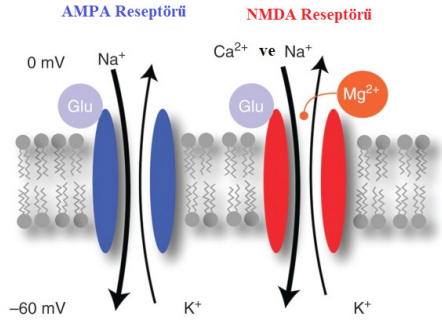
Şekil 2: Glutamat Reseptörü (Gécz, 2010)

glutamat, postsinaptik membran (zar) üzerindeki glutamat reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu reseptörlere bağlanan glutamat postsinaptik nörona uyarının iletilmesini sağlamaktadır.

Çok sayıda glutamat reseptörü vardır ve glutamat öğrenme ve hafızada özellikle önemli bir rol oynamaktadır (Şekil 2). Glutamat reseptörleri N-metil-d-aspartat (NMDAR), a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPAR), kainit reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR'ler)'dir (Zhou & Danbolt, 2014).

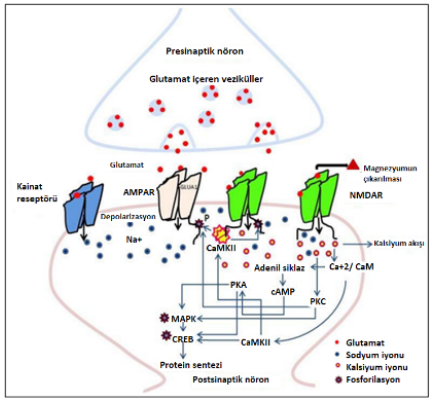
2.2. Nörotransmitterlerin Reseptörlere Bağlanması

Glutamaterjik sinapslarda NMDA ve AMPA olmak üzere en az iki tip glutamat reseptörü mevcuttur (Şekil 3). İyonotropik glutamat reseptörlerinin tümü, Na^+ ve K^+ ve bazı durumlarda az miktarda Ca^{+2} geçişine izin veren seçici olmayan katyon kanallarıdır. Glutamaterjik iletimin en büyük gücü, sinaptik sinyalleşmeyi sağlayan AMPAR'dır. AMPA reseptörleri hızlı etkiye sahiptir ve Na^+ ve K^+ iyonlarına geçirgendir. NMDA reseptörleri ise yavaş etkilidir. NMDA reseptör iyon kanalları Na^+ ve K^+ gibi iyonlara ek olarak Ca^{+2} girişine de izin vermektedir. NMDA reseptör kanalları normalde Mg^{+2} iyonları tarafından bloke edilmiştir. Bu blokaj, AMPA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu hücre içine Na^+ ve hücre dışına K^+ akışına yol açılmasıyla postsinaptik nöronun depolarizasyonu ile kaldırılmaktadır.



Şekil 3: AMPA ve NMDA Reseptörleri (Lüscher & Malenka, 2012)

AMPA reseptörünün oluşturduğu depolarizasyon sonucu NMDA reseptöründeki Mg^{+2} kanaldan uzaklaştırılarak, NMDA reseptörü Ca^{+2} iyonuna geçirgen hale gelmektedir. Sinapsta glutamat



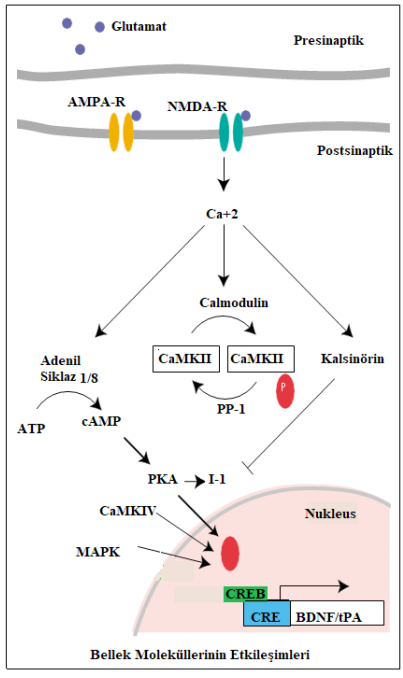
Şekil 4: LTP'de Görevli AMPA ve NMDA Reseptörleri (Mayadevi vd., 2007; Malenka & Nicoll, 1999)

salındığında, hem AMPA hem de NMDA reseptörlerine bağlanmaktadır. NMDA reseptörü, LTP'yi oluşturmak için kritik bir mesajın Ca^{+2}'a geçmesini sağlayan bir geçittir. Böylece NMDA reseptörleri presinaptik ve postsinaptik nöronların aynı anda aktif olmasını sağlamaktadır (Lüscher & Malenka, 2012; Nicoll & Schmitz, 2005; Salin vd., 1996a).

LTP'nin uyarılması, NMDAR'a bağımlı ya da NMDAR'dan bağımsız mekanizmalar yoluyla postsinaptik nörona kalsiyum girişi ile olmaktadır. Çoğu LTP'nin uyarılması için birincil mekanizma, NMDA reseptörünün aktivasyonudur. AMPA reseptörü ile Mg^{+2} blokajından kurtulan NMDA aktive olur. Aktive olan NMDA reseptörleri tarafından oluşturulan uyarıcı postsinaptic potansiyel (EPSP)'ler, postsinaptik nöron içindeki Ca^{+2} konsantrasyonunu artırmaktadır. Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış hücre içi sinyalleşme kaskadlarını aktive etmek için ikinci bir haberci olarak harekete geçirmektedir. NMDAR yoluyla kalsiyum akışı postsinaptik nöronda adenil siklazı aktive etmektedir. Adenil siklaz da cAMP'nin oluşmasını tetikler. Oluşan bu ikinci haberci (cAMP), LTP bakımında daha çok işlev gören bir dizi aşağı akış sinyalleme mekanizmasını tetiklemektedir. cAMP seviyelerindeki lokal artış, PKA'nın aktivasyonuna yol açmaktadır (Şekil 4) (Manabe & Nicoll, 1994; Diamond vd., 1998; Barria & Malinow, 2005; Bayer vd., 2001; Lüscher vd., 1999, Makino & Malinow, 2009) .

2.3. İkincil Habercilerin Uyarılması, Reseptör Aktivasyonu ve Kinaz Yolları

Kalsiyum iyonları, birçok enzimi aktive eden son derece önemli hücre içi habercilerdir. Bu enzimlerden biri, dört kalsiyum iyonu kendisine bağlandığında aktif hale gelen kalmodülindir. Kalmodulin LTP için ana ikinci haberci olan klasiyum kalmodulin'i oluşturmaktadır. Kalsiyum kalmodulin daha sonra bu süreçte



Şekil 5: Ca^{+2} Kalmodulin'in LTP'deki Rolü (Kandel, 2001; Duning & Duning, 2003).

anahtar rol oynayan adenil siklaz ve kalsiyum kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaM kinaz II) gibi enzimleri aktive etmektedir (Zalcman vd., 2018). Bu enzimler, genellikle onlara bir fosfat iyonu ekleyerek, diğer moleküllerin uzamsal yapısını değiştirmektedir. Bu yaygın katalitik sürece fosforilasyon denilmektedir. Böylece, aktive edilmiş adenil siklaz, protein kinaz A'nın (veya PKA) aktivitesini katalize eden siklik adenosin mono-fosfat (cAMP) oluşumunu sağlamaktadır. Bunun sonucunda birçok farklı etkiye sahip biyokimyasal reaksiyon dizisi oluşmaktadır (Johnson vd., 2000). Örneğin, Glutamat AMPA reseptörüne bağlandığında, PKA, AMPA reseptörlerini fosforile etmektedir. Böylece postsinaptik nöron daha fazla depolarize olarak LTP'ye katkıda bulunmaktadır. CaMKII birçok farklı konformasyonel durumda bulunabilir. Bu durumlardan biri "otonom durum" olarak adlandırılmaktadır. Otonom durumda CaMKII, kalsiyum kalmodulin bağlanmasını takiben kendi kendisini aktive etmektedir (Şekil 5) (Blichenberg vd., 2001). Bunun sonucunda Ca^{+2} hücreden uzaklaştırıldıktan sonra bile CaMKII aktif kalmaya devam etmektedir. Aktif CaMKII'nin LTP'deki rolünü üstlenebilmesi için ilk olarak NMDAR'a bağlanması gerekmektedir. NMDAR'ın bağlanması ile CaMKII aktif durumda kalmaya devam etmektedir. CaMKII hem AMPA reseptör sayısını artırarak hem de bazı AMPA reseptörlerin iletkenliğini güçlendirerek sinaptik iletimi arttırmaktadır. AMPA reseptör sayısındaki artış hem ekstrasinaptik bölgelerdeki reseptörlerin sinaptik bölgede salınmasından hem de membrana daha fazla reseptörün eksositoz ile yerleştirilmesinden kaynaklanmaktadır (Herring & Nicoll, 2016) .

Protein kinazlar uzun süreli (dakikalar saatler) belleğin gereksinimi olan protein sentezine, o da yeni sinaps oluşumuna yol açmaktadır. Protein sentezi kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe konsolidasyon sırasında gereklidir. cAMP yanıt protein (CREB)'i protein sentezi için ilk basamak olan mRNA oluşumunu (trankripsiyonu) düzenleyerek belleğin gücünü belirlemektedir. Öğrenmeden sonra güçlenen sinapslarda oluşan yeni protein sentezi yeni sinaps yapımında kullanılmaktadır. Özetle CaMKII, proteinleri (SynGAP, GluA1, TARP) fosforile ederek AMPA reseptörlerinin eksositoz ile membrana yerleştirilmesini ve sinapsta stabil olarak tutulmasını sağlamaktadır. Sonuçta sinaptik iletimde artış olmakta, bu artış da belleğin depolanmasını sağlamaktadır. LTP'de transmisyon artışı ile birlikte sinapsın hacminde de bir artış görülmektedir (Ortega-Martínez, 2015).

2.4. Protein Kinaz ve Fosfataz Aktiviteleri Arasında Denge

Hipokampal sinaptik plastisite ve bellek depolama eşiğinin, protein fosforilasyonu ve defosforilasyon arasındaki denge tarafından belirlendiği

bulunmuştur. Protein fosforilasyonu ve defosforilasyonu, kinazlar ve fosfatazlar yoluyla birçok reseptörü ve enzimi düzenleyen iki temel ve hayati hücresel mekanizmadır. Kalsiyum bağımlı kinazlar ve fosfatazlar, nöronal dengenin kontrolünden sorumludur. Denge muhalefet yoluyla sağlanır. Moleküler öğrenme ve hafıza mekanizmaları sırasında, kinazlar genellikle pozitif modülasyon yaparken, fosfatazlar negatif modülasyon yapar. Bu denge, önemli ölçüde PKA'yı ve bir fosfataz kaskadının ilk basamağı olan Ca^{+2}'a duyarlı fosfataz olan kalsinörini içermektedir (Mansuy vd., 1990; Mallaret vd., 2001). Kalsinörin aktivitesinde geçici bir azalmanın LTP'nin kolaylaştırılmasıyla sonuçlandığı bulunmuştur. Uzun süreli güçlendirme, sadece kinazların değil, aynı zamanda fosfatazların da düzenlenmesini gerektirmektedir. Kalsinörin tarafından başlatılan fosfataz kaskadı, fosfataz inhibitörünü kapatır. Sonuçlar, kalsinörinin aşırı ekspresyonunun LTP ve belleğin PKA'ya bağlı bileşenlerini bozduğunu gösteren önceki bulgularıyla birlikte, endojen kalsinörinin sinaptik plastisite, öğrenme ve belleğin negatif düzenleyicisi olarak hareket edebileceğini göstermektedir. Kalsinörin'in Ca^{+2}'a olan afinitesi yüksektir. Bu nedenle az seviyede Ca^{+2} söz konusu olduğunda CaMKII'den önce Kalsinörin aktif hale gelir ve LTD oluşturulur (Winder vd., 1998; Mansuy vd., 1990).

Öğrenme ve belleğin moleküler mekanizmaları sırasında, kinazlar genellikle pozitif olarak modüle olurken, fosfatazlar negatif olarak modüle olurlar. Protein kinazların ve fosfatazların aktivitelerinin beyindeki nöronal aktiviteyi ve sinaptik plastisiteyi düzenlediğine inanılmaktadır. Sinir sistemi, aktiviteye bağlı sinaptik değişikliklere dayalı olarak anıları uyarlamak, oluşturmak ve depolamak için olağanüstü bir kapasiteye sahiptir. Sinaptik işlevlerin sinapstaki yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (Bonhoeffer & Caroni, 2016). Bununla birlikte, işlevsel ve yapısal değişiklikler arasındaki karşılıklı ilişki, bellek oluşumu ve stabilizasyon açısından yeterince anlaşılmamıştır (Meyer vd., 2014). Deneysel çalışmalar, sinaptik plastisitenin, yani uzun vadeli güçlenmenin (LTP) ve uzun vadeli depresyonun (LTD) (sinaptik etkinlikte aktiviteye bağlı bir azalma) biyokimyasal temelini tanımlamıştır (Malenka & Bear, 2004). Bununla birlikte, bellekle ilgili yapısal değişiklikler, yeterince ayrıntılı olarak açıklanmamıştır (Sala & Segal, 2014; Holtmaat & Caroni, 2016). LTP sırasında postsinaptik boyutta ve hacimde genel bir artış bildirilmiştir (Petrovic vd., 2017). Buna karşılık, LTD ile ilgili çalışmalar, boyut ve hacimde postsinaptik bir azalma olduğunu göstermiştir (Becker vd., 2008; Sala & Segal, 2014). Bu değişiklikler, sinaptik plastisitenin düzenleyici mekanizmalarında yer alan Protein kinazlar ve Protein fosfatazların davranışlarına bağlıdır (Sanderson vd.,

2018). Denge veya aktivitedeki herhangi bir bozukluk, nöropatolojik koşullara yol açabilecek belleği ve öğrenme sürecini bozmaktadır. Böylece, belirli bir sinapsta hem kinaz hem de fosfataz aktiviteleri arasındaki bir denge, çekirdeğe ulaşan sinaptik sinyallerin kapılarını açar ve böylece hem bellek depolamayı hem de geri çağırmayı düzenleyebilir (Abel vd., 1998).

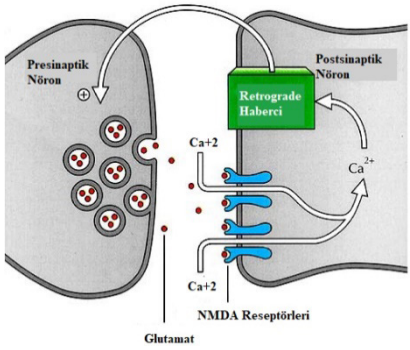
2.5. Retrograde (Geriye Dönük) Sinyalizasyon ve Presinaptik LTD/LTP

Retrograd sinyalleme hipotezi, LTP ekspresyonunun erken aşamalarında, postsinaptik hücrenin, LTP'yi indükleyen bir uyaranın postsinaptik olarak alındığını bildirmek için presinaptik hücreye "bir mesaj gönderdiğini" öne sürmektedir. Uzun süreli belleğin depolanmasını kısa süreli hücresel değişikliklerden ayıran temel özelliklerden biri, gen ekspresyonunun gerekli olmasıdır. Nukleustaki bu gereksinim göz önüne alındığında, LTP'nin hücre çapında olması beklenebilir. Hipokampusta yapılan deneyler sonucunda, her sinapsın protein sentezine bağlı olarak bağımsız modifiye edilebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, LTP ve ilişkili presinaptik değişiklikler sinapsa özgüdür. Bu, yalnızca nukleustan sinapsa giden anterograd sinyalleşme değil, aynı zamanda sinapstan da nukleus'a geriye dönük sinyalleşme olması gerektiği anlamına gelmektedir. Retrograd haberci, postsinaptik nöronlardan salınan ve presinaptik nöronlara etki eden kimyasal bir maddedir. Sinir sisteminde, aksiyon potansiyelleri tarafından kodlanan bilgiler, sinaps'tan nörondan nörona aktarılır. Kimyasal sinapslardaki iletim genellikle tek yönlüdür. Nörotransmitterler, aksiyon potansiyellerinin gelmesiyle presinaptik terminallerden salınır ve ilgili reseptörleri aktive ederek, postsinaptik nöronlara bir sinyal iletilmektedir. Bu temel anterograd bilgi transferinin aksine, postsinaptikten presinaptik nöronlara sinyalleşmeye retrograd sinyalleşme denilmektedir (Regehr vd., 2009).

LTP'nin oluşumunda rol oynayan tüm postsinaptik mekanizmalara ek olarak, bazı presinaptik değişikliklerin meydana geldiği uzun süredir varsayılmaktadır. Presinaptik nöron tarafından salınan glutamat miktarındaki artış gibi bazı modifikasyonlar, bu nörona geri giden ve onu değiştiren retrograd bir habercinin varlığını ima etmektedir. Örnek bir Retrograde haberci olan Nitrik oksit (NO), doğal durumunda bir gaz olduğundan ve bu nedenle hücre zarlarından difüze olabildiğinden, bu rol için ideal bir adaydır. Kapsamlı deneysel kanıtlar, bu mekanizmanın hem uyarıcı hem de inhibe edici sinapslarda presinaptik LTP/LTD'nin çeşitli formlarında yer aldığını göstermektedir. Beyinde lipid türevleri, gazlar, peptitler, geleneksel nörotransmitterler (glutamat ve GABA) ve büyüme faktörleri gibi çok çeşitli retrograd haberciler tanımlanmıştır. Retrograd

habercilerin salınımı genellikle postsinaptik Ca^{+2} artışlarıyla tetiklenir, ancak Ca^{+2}'dan bağımsız salınım da meydana gelebilir. Bu habercilerin bazılarının presinaptik LTP/LTD'yi tetiklemede önemli bir rol oynadığı konusunda fikir birliği olmasına rağmen, bu tür değişikliklere aracılık eden nihai efektörler genellikle bilinmemektedir. Presinaptik plastisite formları için potansiyel olarak büyük bir ilgisi olsa da, çok daha az araştırılmış bir mekanizma, sinaptik yarık boyunca uzanan adezyon proteinlerini içermektedir (Futai vd., 2007; Gottmann 2008).

Retrograd sinyalleşmenin özellikle uzun süreli sinaptik plastisite LTP'ye aracılık edebileceği fikri yeni değildir. Araşidonik asit (Williams vd., 1989), karbon monoksit ve nitrik oksit (NO) gibi gazlar dahil olmak üzere birkaç retrograd haberci bu plastisite formunun aracıları olarak ortaya çıkmıştır (Şekil 6) (Zhuo vd., 2014; Hawkins vd., 1983).



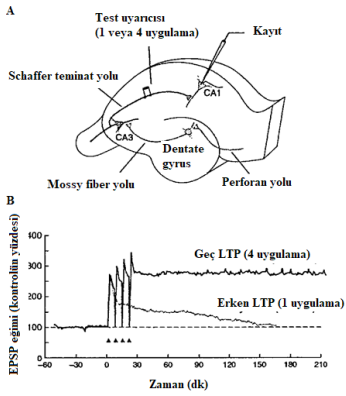
Şekil 6: Retrograde (Geriye Dönük) Haberci (Goda, 1994)

NO'nun, CA1 piramidal hücre sinapsının Schaffer kollateralinde LTP'ye aracılık eden retrograd haberci olduğu kuvvetle ima edilmiştir (Feil & Kleppisch 2008). LTP/LTD'nin presinaptik formlarındaki retrograd sinyalleşmeye olan ilgi, sinaptik plastisitenin aracıları olarak yeni retrograd habercilerin keşfi ve bunların yaygın doğasının giderek daha fazla tanınmasıyla son yıllarda yoğunlaşmıştır (Regehr vd., 2009). Hem uyarıcı hem de engelleyici sinapslarda, retrograde bir habercinin eyleminin varsayıldığı, sinaptik öncesi LTP/LTD'nin çeşitli biçimleri vardır.

3. GEÇ LTP (L-LTP)'NİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

LTP'nin Schaffer kollateral yolundaki erken evresinin moleküler ayrıntıları, Aplysia'daki kısa süreli kolaylaştırmadan farklıdır. NMDA reseptör kanalı yoluyla Ca^{+2}'un akışı, bir Ca^{+2} kalmodulin bağımlı protein kinazın aktivasyonuna, önceden var olan AMPA reseptörlerinin fosforilasyonuna ve glutamat için yeni AMPA reseptörlerinin postsinaptik zarına yerleştirilmesine yol açmaktadır. Her biri LTP'ye yol açan üç ana yol, uyarı akışının yönünü belirtmektedir. Subikulumdan gelen perforan yol, dentat girusun granül hücreleri ile uyarıcı bağlantılar oluşturur. Dentat girusun granül hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulan yosunlu lif yolu, granül hücrelerini hipokampusun CA3 alanındaki

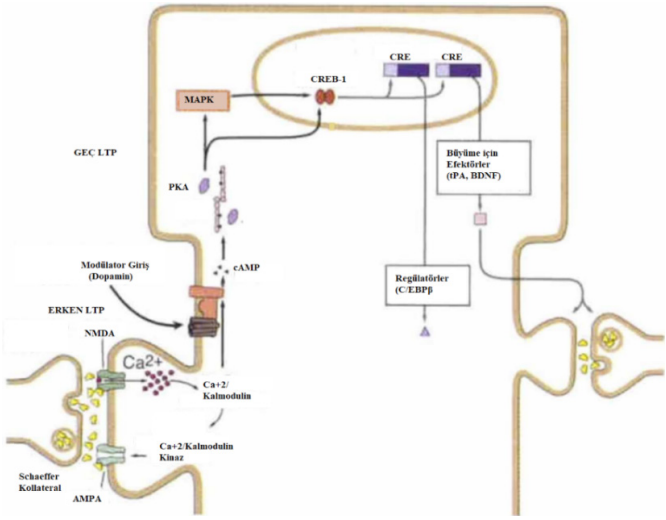
piramidal hücrelere bağlar. Schaffer kollateral yolu, CA3 bölgesindeki piramidal hücreleri, hipokampusun CA1 bölgesindeki piramidal hücrelere bağlar. Schaffer kollateral yolundaki LTP'nin erken ve geç fazları. 100 Hz'de bir saniyelik tek bir uyaran dizisi erken bir LTP'yi ve 10 dakikalık aralıklarla 4 uygulama LTP'nin geç fazını ortaya çıkarır. Erken LTP yaklaşık 2 saat sürer ve geç LTP 24 saatten fazla sürmektedir (Şekil 7) (Bolshakov vd., 1997; Impey, 1998; Engert & Bonhoeffer, 1999).



Şekil 7. Hipokampusta Uzun Süreli Güçlenme (LTP) (Nguyen vd., 1994)

3.1. L-LTP (Geç LTP) için Uyarıların Nukleus'a Taşınması

cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2 ve CPEB kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesinde altı anahtar adımdır (Şekil 8). Tekrarlanan sinaptik uyaranlar, 24 saate kadar süren L-LTP'ye yol açmaktadır. Çoklu uyaranlar tarafından indüklenen L-LTP'nin erken ve geç olarak en az iki bileşeni vardır.



Şekil 8. Schaffer Kollateral Yolundaki LTP'nin Geç Fazı İçin Bir Model (Nyugen vd., 1994).

L-LTP'nin erken bileşeni, PKA aktivitesi gerektirirken, protein ve RNA sentezinden bağımsızdır. Bu faz, gen ekspresyonundaki protein ve mRNA

sentezindeki değişikliklere bağlıdır. L-LTP sırasında yapısal değişiklikler belirginleşir ve yeni sinapslar oluşmaktadır. L-LTP, Schaffer kollateral sinapslarında PKA, MAPK ve CREB gerektirmektedir (Waltereit & Weller, 2003). Nörotransmitter özgül reseptöre bağlandıktan sonra hücre zarında bulunan Adenil siklaz aktif hale gelmektedir. Aktifleşen Adenil siklaz ATP'den cAMP sentezlenmesine neden olmaktadır. cAMP'nin ilk etkisi protein kinaz A'nın aktivasyonunu sağlamaktır. Aktive olan kinaz hücre tipine bağlı olarak, diğer proteinleri fosforile etmektedir. cAMP hücre içi sinyal aktarımında işlev gören ikincil habercilerdendir. cAMP, protein kinazları aktive eder, ayrıca iyon kanallarından Ca^{+2} geçişini düzenlemektedir (Blitzer vd., 1995).

LTP, hücre içi cAMP konsantrasyonundaki bir artışla uyarılan bir dizi hücresel sinyalleşme olayı ile gerçekleşmektedir. cAMP, PKA'nın düzenleyici alt birimlerine bağlanarak, katalitik alt birimlerin serbest kalmasını sağlamaktadır. PKA daha sonra çekirdekte, CREB'i fosforile eder ve onun bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görmesini sağlar. Bu olaylar, CREB ve translasyon gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açan PKA aktivasyonunu içermektedir (Barco vd., 2003; Lonze & Ginty, 2002). Genetik ve davranışsal deneyler, hipokampusa bağlı bellek oluşumu için PKA gerekli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle PKA sinyal yolu, CA1 hipokampal bölgesinde L-LTP ekspresyonu için önemlidir. Bu yolun bozulması E-LTP veya bazal sinaptik iletimi etkilemezken L-LTP'yi bozduğu görülmüştür. LTP'nin indüklenmesinden sonra cAMP konsantrasyonunun ve PKA aktivasyonu artmaktadır. PKA'nın, belleği kısa süreli depolamadan uzun süreli depolamaya dönüştüren moleküler bir anahtarı temsil ettiği düşünülmektedir. cAMP-PKA yolu CREB transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu sağlar. CREB daha sonra bellek ile ilişkili genlerin ekspresyonunu artırır. Hipokampüste cAMP-PKA yolu iki mekanizma ile aktive edilebilir: Ca^{+2} /Calmodulin-duyarlı adenil siklaz enzimi ve adenil siklazı stimüle edebilecek kimyasal haberciler. Bu kimyasal habercilere örnek olarak dopamin verilebilir. Dopaminin, hipokampüsün CA1 bölgesinde uzun süreli güçlenmenin (LTP) modülasyonunda yer aldığı gösterilmiştir. Dopamin LTP'yi, dolayısıyla belleği güçlendirmektedir. Böylece öğrenilenler beyinde daha güçlü kodlanıp ve sonra hatırlanmaktadır (Shahoha vd, 2022).

3.2. CREB Aracılığıyla Kısa Süreli Belleğin Uzun Süreli Belleğe Dönüştürülmesi

CREB (cAMP'ye yanıt veren element bağlayıcı protein) kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştüren anahtar moleküldür. Kalsiyum sinyali ve cAMP/

PKA yolu CREB'nin fosforilasyonunu sağlamaktadır. Protein kinaz A, mitojen aktive protein kinaz (MAPK)'ın aktivasyonunu sağlar. MAPK nukleusa taşınarak nukleusta CREB fosforile etmektedir. Fosforile edilmiş CREB, CREB bağlayıcı protein (CBP) ile etkileşime girebilmektedir (Alberini & Kandel, 2015; Suzuki vd., 2011). CREB'de hedef genleri aktive ederek yapısal değişikliğe neden olan protein sentezini başlatır. Yeni oluşan proteinler sinapsların boyutlarında, sayılarında ve şekillerinde değişikliklere neden olarak uzun süreli potansiyalizasyonun (LTP) oluşmasını sağlamaktadır. CREB proteini, sinaps yapısında değişikliklere neden olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BDNF) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) gibi faktörleri aktive ederek gerekli transkripsiyonun gerçekleşmesine neden olmaktadır. BDNF, nörotrofin ailesinin bir üyesi olup merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasında, büyümesinde ve fonksiyonlarında görev almaktadır. BDNF, mRNA ve protein düzeyleri serebellum, hipokampus, bulbus olfaktorius, medulla spinalis, talamus, prefrontal serebral korteks, hipotalamus, amigdala, koku sisteminin projeksiyon bölgeleri, striatum ve superior kollikulusta tespit edilmiştir. Sinapsta protein kinaz A (PKA), CREB-1 transkripsiyon faktörünü etkinleştirip nükleusa geçmesini sağlar. CREB-1, bilinen tüm CREB izoformlarının transkripsiyonundan sorumlu gendir. CREB-1, mekanizma ile ilişkili genleri aktive eden bir transkripsiyon faktörüdür. CREB-1 aynı zamanda yeni ve kalıcı proteinler ile yeni sinaptik bağlantı oluşturacak proteinlerin sentezini tetikleyecek transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu aktive etmektedir (Aguiar vd., 2008; Vaynman vd., 2004).

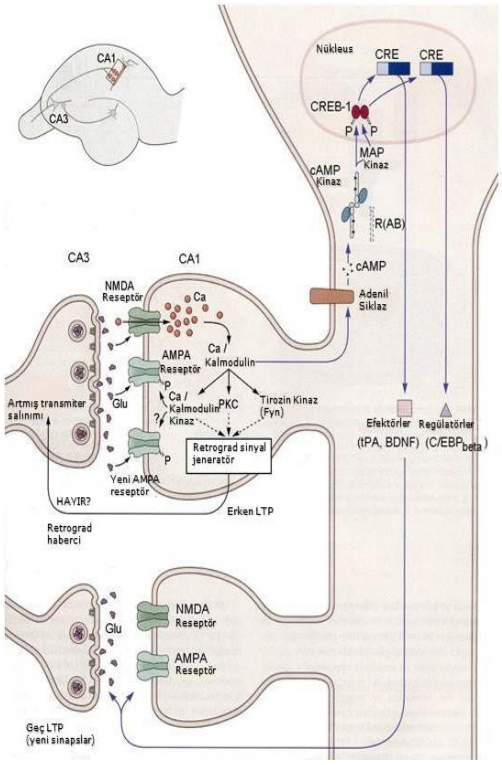
Hem yüksek cAMP seviyesi ile PKA aktivasyonunun sağlanması hem de PKA'nın, MAPK dolaylı bir yoldan sürece dahil edilebilir. Her ikisi de nükleusa hareket ederek uzun-dönem bellek için gerekli olan genleri aktive etmek üzere transkripsiyon faktörlerini fosforile etmektedir. PKA'nın MAPK yolunu aktive edici etkisi Aplysia nörotrofin (ApNT) adında memelilerdeki Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)'ün karşılığı olan bir nörotrofini serbestletici etkisine dayanmaktadır. ApNT belleğin ortaya çıkmasını sağlayacak tüm sinyal yollarını güçlendirmektedir. Kalsinörin gibi protein fosfatazlar, kinazların etkisine karşı çıkarak bellek oluşumunu inhibe ederek belleği düzenlemektedir (Baumga¨rtel & Mansuy, 2022).

Aktive edici ve baskılayıcı faktörlerin bir arada bulunması önemli bilgilerin depolanmasını sağlamak için evrimsel açıdan bir avantajdır. CREB, gen transkripsiyonunda aktivasyonu, sinaptik verimliliği arttıran yeni AMPA reseptörlerinin oluşmasına yol açar. Kalsiyum kalmodulin tarafından aktive edilen diğer enzim olan CaM kinaz II, LTP'nin kalıcılığı için belirleyici bir

özelliğe sahiptir. Bulgular CREB'in öğrenme ve bellek mekanizmasında BDNF ekspresyonunun regülasyonunu sağlama gibi yeni bir rolü olduğunu belirlemiştir. CREB, nöronal canlılığı, hipokampal nörogenezi ve LTP'yi artırarak belleği güçlendirmektedir. Sonuç olarak BDNF ve CREB'in artan ifadesi sinerjistik olarak belleği artırmaktadır. Sessiz mRNA'ların olgun mRNA'lara dönüşmesini sağlayan CREB sinaptik plastisite ve uzun süreli bellek için önemlidir. CREB aktivasyonunun, uzun süreli morfolojik modifikasyonlarla yeni dendritik dikenlerin oluşumuna yol açmaktadır (Ortega-Martínez, 2015; Herold vd., 2011).

3.3. CRE Aracılı Transkripsiyon

Belleğin depolanmasında CREB'in yanında CRE içeren genlerin aktivasyonu da gereklidir. CRE, bir genin kontrol bölgesi içinde yer alan DNA yanıt elemanlarından biridir. Bu yanıt elemanlarına farklı transkripsiyon faktörlerinin bağlanması, RNA polimerazın aktivitesini düzenler. Böylece bir genin ne zaman ve hangi seviyede eksprese edildiğini belirlemektedir. CREB (cAMP Tepki Elemanı Bağlama proteini) cAMP cevap elemanını (CRE) bağlayan hücresel bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır. CRE, bir genin kontrol bölgesi içinde yer alan DNA yanıt elemanlarından biridir. Bu yanıt elemanlarına farklı transkripsiyon faktörlerinin bağlanması, RNA polimerazın aktivitesini düzenler, böylece bir genin ne zaman ve hangi seviyede eksprese edildiğini belirler. CRE bağlayıcı protein (CREB1), yalnızca PKA, MAPK veya CaMK tarafından fosforile edildikten sonra bir transkripsiyonel aktivatör olarak işlev görmektedir (Şekil 9). CREB1'in DNA yanıt elemanına bağlanmasını bloke etmek, uzun vadeli süreci seçici olarak ortadan kaldırdığı görülmüştür.

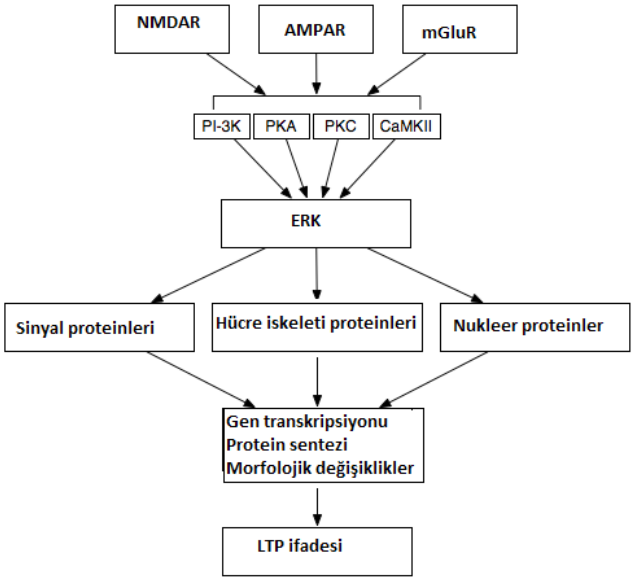


Şekil 9: Erken ve Geç LTP Mekanizmaları
(Kandel vd., 2000)

Nörotransmisyon, hücre yapısı, sinyal transdüksiyonu, transkripsiyon ve metabolizma gibi çeşitli fonksiyonları kontrol eden 100'den fazla gen, CREB'nin potansiyel hedefleri olarak tanımlanmıştır. Bu proteinlerin birçoğunun, nöronal yollarda uzun süreli yapısal değişiklikler oluşturarak uzun süreli belleğin konsolidasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Kandel, 2012).

3.4. MAPK

L-LTP için diğer bir kritik yol MAPK (MAP kinazlar/Mitogen-activated protein kinases)'dır. MAPK hücre membranından çekirdeğe bilgi aktarılmasında rol oynamaktadırlar. Ras/Raf/MEK/ERK sinyal yolunda Ras, Raf, MEK ve ERK olmak üzere dört ana protein kinaz bulunmaktadır. Schaffer kollaterallerinde MAPK, PKA ve BDNF ile aktive edilebilir. BDNF LTP sırasında salınmakta ve LTP'de çok kritik roller üstlenmektedir. MAPK transkripsiyon faktörlerinin aktive olmasını sağlamaktadır. Böylece belleğin konsolidasyonu için gerekli genler aktive olmaktadır. Reseptör aracılığıyla alınan sinyal bu yolaktaki kinazların (Raf, MEK ve ERK) ard arda fosforile olmasıyla üç aşamalı bir şekilde nükleusa iletilir. MAPK büyüme faktörleriyle ve diğer sinyalleme molekülleriyle aktive olan ve çekirdeğe transloke olan protein kinazlardır. Burada transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını indüklemektedir (Şekil 10) (Thomas & Huganir, 2004; Kelleher vd., 2004).



Şekil 10: LTP'de ERK (Lynch, 2004)

3.5. ERK

ERK bilinen ilk memeli MAPK olarak keşfedilmiştir. Omurgalılarda ERK1 ve ERK2 dahil olmak üzere 11 farklı MAPK bulunmuştur. ERK, L-LTP'de gözlemlenen protein sentezi ve morfolojik değişikliklerle sonuçlanan bir dizi sitoplazmik ve nükleer molekülü fosforile etmektedir. Sitoplazma ve nukleusta bulunan bu moleküller, CREB gibi transkripsiyon faktörlerini içermektedir. Transkripsiyon faktörü aktivitesinde ERK aracılı değişiklikler, L-LTP'nin korunmasının altında yatan proteinlerin sentezini tetiklemektedir. cAMP konsantrasyonundaki bir artış MAPK/ERK aktivasyonuna neden olmaktadır. cAMP ayrıca hipokampusta ERK'i aktive etmektedir. Dentat girusta LTP'nin uyarılmasının, MAPK/ERK'nin hızlı fosforilasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. ERK aktivasyonunun uzun süreli bellekte bir rol oynadığını gösteren çok sayıda kanıt vardır. ERK, çeşitli sinyalleşme basamakları için bir yakınsama noktası olarak hareket etmektedir. Yapılan deneylerde hipokampusta bağlamsal korku koşullandırmasından bir saat sonra NMDA reseptörüne bağımlı bir şekilde ERK fosforilasyonunda artma olmuştur. ERK inhibisyonunun korku koşullanmasını engellediği görülmüştür. Son kanıtlar, ERK aktivasyonunun, sinyallerin gen transkripsiyonuna iletilmesinde kilit bir oyuncu olduğu öne sürülmüştür. ERK'nin inhibisyonunun, duyusal nöronların sinaptik sinyallerinde LTP'yi önlediği gösterilmiştir (Winder vd., 1999; Barco vd., 2008).

3.6. LTP'de IEG Genlerinin Rolü

Nöronal aktiviteye cevap olarak erken yanıt genleri (IEG) adı verilen genlerin ekspresyonu hızla ve geçici olarak arttırmaktadır. Bu genlerin ifadesinin engellenmesi bellek edinimini engellemezken, bellek konsolidasyonunu bozmaktadır. Zif268 ve Arc'ın LTP bellek ile ilişkili öne çıkan genlerdir. Bellek ile ilişkili genlerin detaylı bir haritası henüz bulunmamaktadır. Erken yanıt gen ürünleri, nukleustaki DNA üzerindeki düzenleyici bölgelere bağlanarak geç yanıt genlerinin transkripsiyonunu uyarmaktadır. Geç yanıt genlerin protein ürünleri, nöronal büyüme ve nöronal plastisitede rol oynayan yapısal proteinler, enzimler, iyon kanalları veya nörotransmiterlerdir. Zif268 bir IEG'dir ve bir transkripsiyon faktörüdür. Aktive olduktan sonra çok sayıda bellek ile ilişkili geni kontrol etmektedir. Hem MAPK hem de PKA yolları tarafından kontrol edilmektedir. Böylece farklı sinyal yolları için bir konverjans noktası oluşturmaktadır. Zif268 mutant farelerde yapılan çalışmalar bu hayvanların

öğrenebildiğini, ancak belleği uzun-dönem boyunca koruyamadığını göstermiştir. LTP ile ilgili olarak belki de en çok çalışılan IEG olan zif268 nöron büyüme faktörü yanıt gen ürünü olarak tanımlanmıştır (Minatohara vd., 2015).

3.7. LTP'de Supressor Genler

1995'te Bartsch, pozitif düzenleyicilerin hikayenin sadece yarısı olduğunu belirtmiştir. Bellek üzerinde engelleyici kısıtlamaların da önemli olduğunu belirtmiştir (Bartsch, 1995). Uzun süreli sinaptik kolaylaştırma, yalnızca bellek güçlendirici genlerin aktivasyonunu içermez, aynı zamanda bellek baskılayıcı genlerin etkisizleştirilmesini de içermektedir. Aplysia'da bunlardan biri, ApCREB-2 transkripsiyonu etkinleştirirken, diğeri ise ApCREB-1 transkripsiyonu baskılamaktadır. Bu baskının azaltılması, uzun süreli sürecin eşiğini düşürmektedir. Aplysia'da baskılayıcı genlerin etkisini gözleyebilmek için duysal nöronlara ApCREB-2'nin etkisini bloke eden antiserum enjekte edilmiştir. Deney sonucunda daha önce sadece birkaç dakika süren kolaylaştırma oluşturan serotonin, yeni durumda sinaptik bağlantıların büyümesinin de eşlik ettiği günler süren kolaylaştırma sağlamıştır (Chain, 1999).

Uzun süreli bellek depolaması sırasında, muhtemelen yalnızca göze çarpan özelliklerin öğrenilmesini sağlamak için bellek baskılayıcı genler, bellek depolaması için bir eşik veya kontrol noktası sağlamaktadır. Bir hayvanın, her bilgiyi saklamak yerine, yalnızca hayatta kalmak için önemli olan gerçekleri öğrenmesi ve uzun süreli bellekte saklaması, açıkça evrimsel bir avantajdır. Hafıza baskılayıcı genler, aktivatörlerden bağımsız olarak düzenlenebilir. Bu tür bağımsız eylem, duygusal olarak yüklü olayların flash belleklerde meydana geldiği gibi, duygusal uyaranlar tarafından bellek depolamasının modülasyonuna izin vermektedir. CREB-2'nin baskılayıcı etkisi kaldırıldığında ve CREB-1 etkinleştirildiğinde, bir dizi ani yanıt genleri tetiklenmektedir. Bunlardan biri, ubikuitin C-terminal hidrolaz, PKA'nın düzenleyici alt biriminin proteolitik bölünmesinden sorumludur. Böylece ikinci bir engelleyici kısıtlama veya bellek baskılayıcı geni ortadan kaldırılmaktadır. 1982'de, Kandel ve Schwartz bu mekanizmayı ilk olarak uzun süreli bellek depolaması için basit moleküler mekanizma olarak önermiştir. Uzun süreli süreç, kısa süreli süreçte yer alan kinazın etkisini seçer ve uzatır, ancak onu serotonin veya PKA tarafından herhangi bir başka sinyalden bağımsız kılmaktadır (Kandel & Schwartz, 1982).

3.8. Bellek Depolama İle Gen İfadesinde Kromatin Değişikliği ve Epigenetik Değişiklikler

Epigenetik mekanizmaların, geçici çevresel sinyallere yanıt olarak hücresel bilginin oluşumunda ve uzun süreli depolanmasında yer aldığı yaygın olarak bilinmesine rağmen, bunların yetişkin beyin işlevindeki varsayılan ilişkisinin keşfi nispeten yenidir (Levenson & Sweatt, 2005). Histon modifikasyonu, kromatin yeniden şekillenmesi ve retrotranspozonların aktivitesi gibi kromatinin epigenetik işaretlemesi, uzun süreli sinaptik değişikliklerle ilgili spesifik lokusların transkripsiyonel düzenlenmesinde uzun süreli sonuçlara sahiptir. Transkripsiyonu destekleyen ve aktif lokuslarla ilişkili bir modifikasyon olan histon kuyruk asetilasyonunun LTF oluşumuna katkısı ilk olarak Aplysia nöronlarında yapılan çalışma ile ortaya çıkarıldı. Bu çalışma, hem kolaylaştırıcı hem de engelleyici uyaranların, C/EBP gibi LTF'nin korunmasında yer alan genlerin ekspresyonu tarafından yönlendirilen promotörlerin asetilasyon aşamasını ve yapısını iki yönlü olarak değiştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, deasetilaz (HDAC) inhibitörleri ile histon asetilasyonunun arttırılmasının, LTF'nin indüklenmesini kolaylaştırdığı açıklanmıştır (Guan vd., 2002). Bu sonuçlar, uzun süreli belleğin oluşumu sırasında kritik kromatin değişikliklerinin meydana geldiğini ve bu değişikliklerin belleğin kararlı bir şekilde sürdürülmesi için gerekli olduğunu göstermektedir.

NOT: Daha fazla bilgi Bölüm 14'de yer almaktadır.

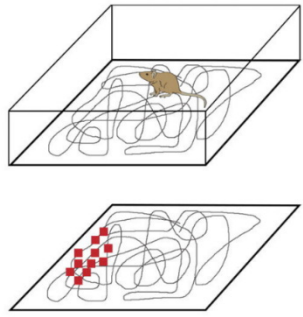
3.9. LTP'nin Geç Evresinde PKA'nın Rolü

PKA'nın geç LTP'deki spesifik rolünü daha fazla araştırmak ve bellekteki rolünü belirlemek için, enzim aktivitesini inhibe eden PKA'nın düzenleyici alt biriminin mutant bir formu olan R(AB) eksprese eden transgenik fareler üretilmiştir. Yapılan deneyler sonucunda PKA'nın uzamsal ve implisit belleğin depolanmasında olduğu gibi, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesinde de kritik bir rol oynamaktadır (Abel, 1997). Laboratuvarda üretilen transgenik farelerde yapılan deneylerde şu sorulara cevap aranmıştır. PKA'nın uzamsal bellekteki ve LTP'nin geç fazındaki spesifik fonksiyonlara sahiptir. Bozulmuş PKA sinyaline sahip hayvanlar boşlukta yer ve yön bulmada zorluk çekmektedir.

Yapılan çalışmalar sonucunda hipotalamus'ta yer hücreleri tespit edilmiştir. Yer hücreleri gerçek hayatta kişi dışı alanı kodlamaktadır. Yer hücreleri, bir hayvan bir ortamın belirli bir bölgesini ziyaret ettiğinde yüksek

frekansta ateşlenen hipokampal nöronlardır. Farklı yer hücreleri, bir ortamın farklı bölgelerinde yer alanlarına sahiptir (Muller, 1996, O'Keefe, 1976). Yer hücreleri tüm hipokampal alt bölgelerde, CA1-CA3 alanlarında ve dentat girus'ta tanımlanmıştır. CA1'deki piramidal hücrelerin yer hücre özelliği sergiledikleri gösterilmiştir. Granül hücreler ve yosunlu hücreler gibi farklı hücre tiplerinin yer hücresi aktivitesi sergilediği öne sürülmüştür. Hipokampustaki bu yer hücrelerine ek olarak, hipokampus dışındaki beyin bölgelerinde yön hücreleri görülmüştür. Medial entorhinal korteksteki grid hücreleri de yer hücre özelliği gösterdiği açıklanmıştır (Abel, 1997).

Kare bir alanda üstte hayvanın yörüngesi, altta ise ateşlenen hücreler gösterilmiştir (Şekil 11). Bir hayvan kapalı bir alanda yürüdüğünde, hipokampustaki piramidal hücrelerin belirli bir alt kümesi aktif hale gelmektedir. Hayvan farklı bölgelerde olduğunda, farklı piramidal hücre grupları aktifleşmektedir. Bu bulgular, hipokampüsün piramidal hücrelerinin, hayvanı çevreleyen alanın "bilişsel haritasını" oluşturduğu fikrinin gelişmesine yol açmıştır. Bu bütünsel sinirsel temsilin, hayvanın uzamsal sorunları verimli bir şekilde çözmesine izin verdiği düşünülmektedir. Yeni bir ortama yerleştirildiğinde, bir hayvan dakikalar içinde alanın içsel bir temsilini ve bu temsil bir kez oluştuktan sonra normalde günlerce stabil kalabilir. Aynı hücre, hayvanın o ortama her yeniden girişinde aynı ateşleme alanına sahip olacaktır. Şimdi ikinci bir ortama yerleştirildiğinde, kısmen ilk ortamın haritasını oluşturan bazı hücrelerden ve kısmen daha önce sessiz olan piramidal hücrelerden yeni bir harita yine dakikalar içinde oluşturulmaktadır. Yeni bir haritanın oluşumunun bir öğrenme sürecine benzemektedir. Hayvan kendini mekana alıştırmak için birkaç dakika etrafta dolaşırken harita zamanla gelişir ve bir kez öğrendikten sonra mekan haritası günler ve haftalar boyunca korunabilir (Muller, 1996).



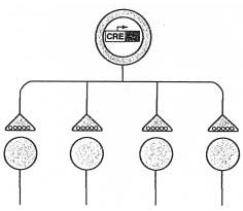
Şekil 11: Yer hücreleri (Abel, 1997).

LTP'nin geç fazının altında yatan protein sentezi ve moleküler mekanizmanın, bu haritanın uzun süreli stabilizasyonu için önemli olup olmadığı sorusu akla gelmiştir. Hem LTP hem de yer hücreleri 1970'lerin başında keşfedilmiş olsa da, yer haritasının oluşumunda ve stabilizasyonunda LTP ilişkisi açıklanamamıştır. Yapılan ilk deneyde NMDA reseptör antagonistinin

LTP'yi bloke etmiştir. Bloke NMDA reseptörlerine sahip hayvanların yeni bir ortama yerleştirildiklerinde, bir saat sonra stabil olan bir uzamsal harita oluşturduğu görülmüştür. Ancak, 24 saat içinde harita tamamen kararsız hale gelmiştir. Çoğu piramidal hücre, başlangıçta sahip oldukları alanın temsilini artık koruyamamaktadır. Bu, NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun belki de bir yer hücre haritasının uzun süreli stabilizasyonu için gerekli olan sinaps gücünün değiştirilmesinde bir adım olmuştur. Ayrıca bir yer hücre haritasının stabilizasyonunda LTP'nin geç fazının rolü olduğu açıklanmıştır (Rotenberg vd., 2000. PKA aracılı gen aktivasyonunun ve yeni protein sentezinin, uzamsal haritanın stabilizasyonu için gereklidir. PKA'nın stabilizasyonunda ve belleğin protein sentezine bağımlı fazın önemli bir özelliğinin de dikkat olduğu bulunmuştur. Bir fare geçtiği alana dikkat etmediğinde, harita oluşur ancak üç ile altı saat sonra kararsız hale gelmektedir. Bununla birlikte, fare mekana dikkat etmesi zorlandığında, harita değişmez bir şekilde günlerce sabit kalmaktadır. Bu dikkat mekanizmasına adenil siklaz, cAMP ve PKA'yı aktive eden dopaminerjik modülatör girdinin aracılık ettiğini ileri sürmektedir. Dopamin ve diğer modülatör sistemler haritayı stabilize eden protein sentezine bağlı adımları tetiklemektedir (Kentros vd., 2001).

3.10. LTP'de Sinaptik Etiketleme (İşaretleme)

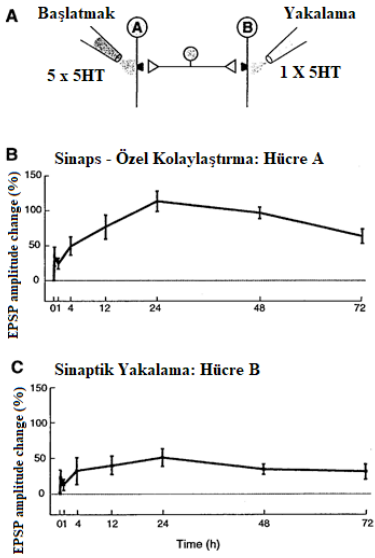
Transkripsiyonel bir yolun bulunması ile uzun süreli belleğin neden uygulamadan hemen sonra yeni protein sentezi gerektirdiği açıklanmıştır. Tek bir nöron, birçok farklı hedef hücre üzerinde yüzlerce bağlantı kurmaktadır (Şekil 12). Kısa süreli sinaptik değişiklikler sinapsa özgüdür. Uzun süreli sinaptik değişiklikler için transkripsiyon gereklidir.



Şekil 12: Bir Duyu Nöronunun Hedef Nöronlara Bağlanması (Martin vd., 1998)

Uzun süreli bellek depolaması hücre genelinde bir süreç midir, yoksa uzun süreli kolaylaştırmanın sinaps özgüllüğünü koruyan başka hücresel mekanizmalar var mıdır? Bu soruları bireysel sinaps düzeyinde incelemek için kültür ortamında deneyler yapılmıştır (Casadio, 1999). Bir duyu hücresini, iki motor nöronu olan çatallı bir akson ile kültürleyip, iki geniş şekilde ayrılmış sinaps oluşturulmuştur. Bu kültür sisteminde, bir sinapsa uygulanan tek bir serotonin dozu, beklendiği gibi, yalnızca o sinapsta geçici kolaylaştırma üretmiştir (Martin, 1998). Bir dala uygulanan beş doz serotonin, aynı zamanda uyarılmış sinapsla sınırlı olan uzun süreli kolaylaştırma (72 saat) oluşturmuştur.

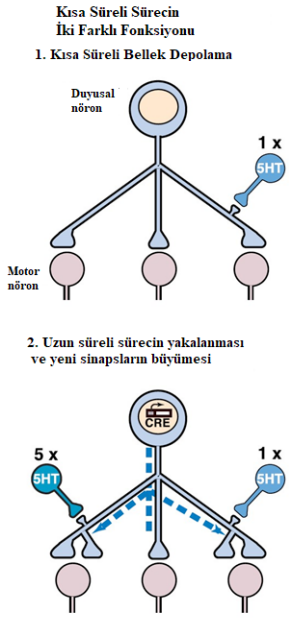
Bu uzun süreli sinapsa özgü kolaylaştırma, CREB gerektirmekte ve yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle, nükleer süreçlerin işe alınmasına rağmen, sinaptik işlev ve yapıdaki uzun vadeli değişiklik, yalnızca serotonin tarafından uyarılan sinapslarla sınırlıdır. Bu nasıl oluyor? Beş uyaran ya da serotonin, CREB-1'i aktive etmek için çekirdeğe bir sinyal göndermektedir.



Şekil 13: Sinaptik Etiketleme Deneyleri (Martin vd., 1998).

Bu sinyal daha sonra tüm terminallere protein gönderimine sebep olur. Bununla birlikte, yalnızca serotonin tarafından işaretlenmiş terminaller bu proteinleri sinaptik büyüme için verimli bir şekilde kullanabilmiştir. Aslında, daha önce uyarılmamış sinapsa bir doz serotonin uygulaması o sinapsı işaretlemek için yeterli olmuştur. Böylece beş doz serotonin ile diğer bölgede tetiklenen uzun süreli kolaylaştırmanın azaltılmış bir formunu oluşmaktadır (Şekil 13) (Martin vd., 1998).

Bu sonuçlar kısa süreli kolaylaştırma konusunda yeni ve şaşırtıcı bir fikir vermiştir. Kısa süreli süreci üreten uyarıcının iki işlevi vardır. Sinaptik gücün seçici ve sinapsa özgü bir şekilde artmasını sağlamaktır. Bu da dakikalar süren kısa süreli belleği oluşturmaktadır. Bu sinapsta veya aynı nöron üzerindeki herhangi bir başka sinapsta CREB aktivasyonu uzun süreli bir süreç başlatır (Şekil 14). Kısa süreli süreci üreten uyaran ise meydana geldiği sinapsları sadece yerel olarak etiketlemeye (işaretleme) hizmet etmektedir. İşaretli sinaps daha sonra sinaptik kuvvette kalıcı bir değişiklik üretmek için



Şekil 14: Kısa Süreli Kolaylaştırmanın İki Etkisi (Kandel, 2001)

sinaptik büyüme için CREB tarafından aktive edilen proteinleri verimli bir şekilde kullanabilmektedir (Casadio, 1999).

Etketli sinaps daha sonra sinaptik güçte kalıcı bir değişiklik üretmekte ve sinaptik büyüme için CREB tarafından aktive edilen proteinleri verimli bir şekilde kullanabilmektedir. Sinaps ile nukleus ve nukleus ile sinaps arasındaki uzun menzilli sinyalleşme, nöronun bütünleştirici eylemine, sinapsların güçlendirildiği veya zayıflatıldığı yeni bir boyut katmaktadır. Uzun süreli kolaylaştırma sinapsa özgü ve kısıtlı olsa da, transkripsiyon aktive edildikten sonra, nöronun tüm sinapslarındaki plastik değişim potansiyeli değişmiş olmaktadır. Sonuç olarak, bir nöronda bir sinapsın uzun süreli aktivasyonu ile transkripsiyonun başlatılmasını takiben, o nöronun diğer sinapslarının aktivitesi artık sadece o sinapsın geçmişi tarafından belirlenmez, aynı zamanda nukleustaki transkripsiyonel mekanizmanın geçmişi tarafından belirlenmektedir. Bu nedenle, uzun süreli sürecin mantığı, kısa süreli süreçten oldukça farklıdır (Bartsch, 2000).

Yapılan deneylerde bir doz serotonin, uzun süreli değişim için bir sinapsı nasıl işaretlediği araştırılmıştır. Sinapsın hem uzun süreli sinaptik kolaylaştırma hem de PKA'nın aracılık ettiği önceden var olan proteinlerin kovalent modifikasyonları sonucu yeni sinaptik bağlantıların büyümesi için işaretlenmektedir. Ancak yapısal değişikliğin devam etmesi için lokal protein sentezi gereklidir. Yapılan çalışmalarda dendritlerin ribozomlar içerdiğini ve spesifik mRNA'ların dendritlere taşındığını ve orada yerel olarak translasyon olduğunu göstermiştir. Ancak bu yerel translasyon sonrası oluşan mRNA'ların işlevi bilinmiyordu (Casadio, 1999). Araştırmalar sonucunda, bunun sinapsa özgü uzun süreli fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri stabilize etmek olduğu açıklanmıştır. Transkripsiyonel aktivasyonun ardından, hem mRNA'lar hem de yeni sentezlenmiş gen ürünleri, gen ekspresyonunu tetikleyen sinapslara spesifik olarak iletilmelidir. Tek bir nörondaki çok sayıda sinapsa rağmen özel bir sinapsı etkilemesinin sebebini açıklamak için Frey & Morris (1997) sinaptik yakalama hipotezini önermişlerdir. Bazen sinaptik etiketleme olarak da adlandırılan bu hipotez, gen ekspresyonunun ürünlerinin hücrenin her yerine iletildiğini, ancak yalnızca önceden sinaptik aktivite tarafından etiketlenmiş olan sinapsları etkilediğini öne sürmektedir. 'Sinaptik etiketleme' hipotezinde, zayıf sinaptik bir uyarım, E-LTP'nin oluşumuna sebep olmaktadır. Ayrıca bu sinapsta bir protein etiketinin birikmesine neden olmaktadır. Aynı sinapsta daha fazla uyarım, nukleusta protein sentezi gerektiren L-LTP'yi başlatmaktadır.

Yeni sentezlenen proteinler nöronun tüm sinapslarına taşınmasına rağmen, L-LTP sadece daha önce protein etiketi olan sinaps ile sınırlıdır. Sinapsların, CRE güdümlü genlerin, protein ürünleri tarafından etiketlenebileceği anlaşılmıştır. Son bulgular, yerel, sinapsa özgü bir "etiketlenmiş" durumun uyarılmasının ve uzun süreli güçlenmenin ifadesinin birbirinden ayrılabileceğini göstermektedir. Bu sonuç da fonksiyonel ve yapısal plastisite mekanizmalarında büyük farklılıklar olduğunu göstermektedir. Sinaptik etiketlemeden hangi CRE-içeren genlerin sorumlu olduğu bilinmemekle birlikte, birçoğunun bellek konsolidasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Yeni oluşan bellek başlangıçta kararsızdır. Müdahale eden olaylar veya protein sentezi inhibitörleri gibi ajanlar tarafından bozulmaya karşı hassastır. CREB'in birkaç genin inhibisyonunun, hem L-LTP hem de uzun süreli bellek depolamasında bir bozulmaya yol açmaktadır. NMDA reseptörünün konsolidasyonun erken evresindeki rolü, ilk öğrenme sırasında indüklenen değişiklikleri pekiştirerek bir dizi sinaptik modifikasyona aracılık etmek olduğu düşünülmektedir. Bellek konsolidasyonunun gücünü etkilediği düşünülen bilinçli hatırlama ve uyku gibi süreçler, NMDA reseptörünün yeniden aktivasyonunun tetiklemektedir. Konsolidasyonun sonraki aşamalarında, NMDA reseptörlerinin yeniden aktivasyonu, korteksteki nöronları aktive etmektedir. Bu, daha önce farklı duyusal modalitelere yanıt veren kortikal nöronların birlikte hareket etmelerine ve bağlantılarının güçlendirilmesine izin vermektedir. Kortikal bağlantılar kurulduktan sonra, hipokampus artık bellek depolaması için gerekli değildir (Frey & Morris, 1997; Moncada vd., 2015; Barco vd., 2008).

3.11. Protein Sentezinin (Yerel/Lokal Protein Sentezini) Düzenlenmesi

Çalışmalar, nörotransmitterlerin nörondaki etkisini genel olarak dört aşamada özetlemiştir. Birincisi milisaniyeler süren hızlı sinaptik aktivasyon üreten transmitterlerin iyonotropik reseptörlere bağlanması (Fatt & Katz, 1951). İkincisi, metabotropik reseptörlerin, dakikalar süren yavaş sinaptik aktivite üretmek için cAMP-PKA yolu gibi ikinci haberci yolakları aktive etmesi. Üçüncüsü, günler süren daha da kalıcı bir sinaptik aktivasyon için ikinci haberci kinazların çekirdeğe geçmesi ve burada yeni sinaptik bağlantıların büyümesine yol açan bir dizi gen indüksiyonunu aktive etmesidir. Bu elbette yukarıda ele aldığımız sinaps özgüllüğü sorununu gündeme getirmiştir. Bu soruna cevap olarak nörotransmiterlerin yeni bir dördüncü etkisi ortaya koyulmuştur. Bu etki ise sinapsın işaretlenmesini ve sinapsa özgü uzun süreli kolaylaştırmanın (LTF) oluşmasına katkıda bulunan yerel protein sentezinin düzenlenmesidir (Greengart, 1976).

Uzun zaman önce nöronal dendritlerde protein sentezinin olduğu gösterilmişti, fakat bunun önemi son zamanlara kadar anlaşılmamıştı. Ancak son zamanlarda geliştirilen yeni moleküler yöntemlerle mRNA'nın translokasyonu ve translasyonunun düzenlenmesindeki mekanizmalar anlaşılabilmiştir. Lokal protein sentezi, sinaptik proteomu lokal olarak kurmak, sürdürmek ve değiştirmek için bir yoldur. Yapılan çalışmalar yerel protein sentezinin sinaptik plastisitede önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir. Sinir hücresinin uyarılması ile başlatılan bölgesel protein sentezi, aktive edilmiş sinapsların modifikasyonu için anahtar faktörlerin sentezlenmesini sağlamaktadır. Aplysia'nın aksonlarında ve fare hipokampal nöronlarının dendritlerinde bir dizi farklı mRNA lokalize olmuştur (Steward & Schuman, 2003). Bu mRNA'ları sinapsa taşıyan moleküler mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Ancak bunların hücre iskeleti proteinlerini oluşturduğu düşünülmektedir. Bu mRNA'lar, yalnızca aktif sinaptik bölgelere kenetlendikten sonra verimli bir şekilde translasyon olmaktadır. Buna sinaptik veya lokal protein sentezi denilmektedir. Son çalışmalar, lokal protein sentezinin düzenlenmesinin sinaptik gücün kontrolünde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Martin vd. (1997), Aplysia'da sinapsa özgü uzun süreli kolaylaştırmanın (LTF) korunmasında lokal protein sentezinin rolünü, solungaç geri çekme refleksini bir kültür ortamında araştırmıştır. Serotoninin bir sinapsa tekrar tekrar uygulanması, translasyon inhibitörlerinin lokal uygulaması ile bloke edilen CREB aracılı, sinapsa özgü bir LTF üretir. Bu, sinapsa özel LTF'nin başlatılması için sinapsta lokal protein sentezinin gerekli olduğunu düşündürmektedir. Sinapsta translasyonun kontrolünün karmaşık olması muhtemeldir. mRNA transportu ve kenetlenmesi, sitoplazmik poli-adenilasyon ve farklı translasyon faktörlerinin fosforilasyonu gibi birkaç farklı mekanizmayı içermektedir. Bu sürecin düzenlenmesine katkıda bulunan birçok molekülün hem Aplysia'da LTF hem de hipokampusta geç faz LTP için gerekli olduğu bulunmuştur. Lokal protein sentezi beyin türevi nörotrofik faktör (BDNF) tarafından desteklenmekte ve sessiz mRNA'ları aktive edilmesiyle oluşabileceği düşünülmektedir (Si vd., 2003).

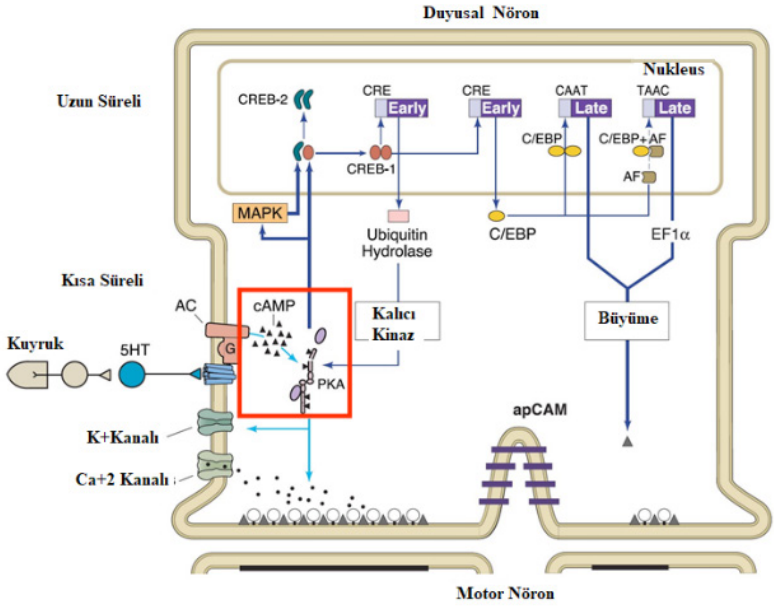
Nukleus'ta gen ekspresyonu gerçekleştiğinde sinapsa özgü modifikasyonlar görülmektedir. Prion-benzeri proteinler uzun süreli belleğin korunmasında önemli görevler üstlenmektedir. Belleğin korunması ve sinapsların yapısal değişikliklerinin sağlanabilmesi için lokal protein sentezinin gerekli olduğu bilinmektedir (Si & Kandel, 2016). Nöronun hücre gövdesi (soma)'dan gelen gen ürünlerinin uyarılmayan sinapslarda kullanılamazken, uyarılan

sinapslarda kullanılması lokal protein sentezine kanıt olarak gösterilmiştir. mRNA'lar somada yapılıp tüm sinapslara taşındığı ve sadece uyarılmış olanlarda kullanılabilmektedir. Bu da mRNA'ların başlangıçta sessiz olduğunu ve uyarılmış sinapslarda bir şekilde aktive olduğunu düşündürmektedir. Erken evre LTP'den geç evre LTP'ye geçişin, gen ekspresyonu ve protein sentezi gerektirdiği açıklanmıştır. Protein sentezine yol açan hücresel mekanizmanın aktivasyonunun, uyarıdan hemen sonra dakikalar içinde gerçekleştiğini ve daha sonra başka bir hücre aktivitesi dalgası meydana geldiğini göstermektedir. LTP'ye eşlik eden protein sentezindeki artışın, postsinaptik yüzey alanı, diken sayısı ve diken alanındaki artışlar gibi morfolojik değişikliklerin kurulmasına katkıda bulunması muhtemeldir. Sinaptik veziküllerin dağılımında ve sayılarında değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Bu gözlemler, sinapsın her iki tarafında morfolojik değişikliklerin meydana geldiği görüşünü desteklemektedir (Kandel, 2001). Nörotrofin kaynaklı sinaptik potansiyel, artan protein sentezi ile birleştirilmiştir. Bu iki durumda, poliribozomların bulunduğu dendritik dikenlerde sentezin meydana geldiği öne sürülmüştür. Perforan yol-granül hücre sinapslarındaki LTP'ye, hem granül hücrelerinde hem de entorinal kortekste, tetanik stimülasyondan sonra protein sentezinde artış eşlik etmiştir. BDNF ile indüklenen güçlenmenin sürdürülmesi için lokal dendritik protein sentezi gereklidir. Prion benzeri özelliklere sahip olan sitoplazmik poliadenilasyon element bağlayıcı (CPEB) proteini, uzun süreli belleğin korunması için esastır ve sessiz olan mRNA'ları aktive ederek lokal protein sentezini düzenlemektedir. CPEB tarafından translasyon artışı, sessiz mRNA'ların olgun mRNA'lara dönüştürülmesi için gerekli bir süreç olan poliadenilasyon ile gerçekleşmektedir. CPEB, poliadenilpolimeraz (PAP) enzimi aracılığıyla sessiz mRNA'lara poli-adenin kuyruğu ekleyerek sessiz mRNA'ları olgun mRNA'lara dönüştürmektedir (Martin vd., 1997; Martin vd., 2000).

3.12. Sinaptik Büyüme ve Yeni Sinapsların Oluşumu

Bailey vd. (1992), uzun süreli belleği kalıcı kılan şeyin, yapısal bir değişiklik olan yeni sinaptik bağlantıların büyümesi olduğunu açıklamıştır. Bağlantılar zamanla geri çekildikçe bellek kaybolmaktadır. Uyarılmamış hayvandaki tipik bir duyu nöronu, yaklaşık 1200 sinaptik bağlantıya sahiptir. Uzun süreli duyarlılaştırmanın ardından, sayı iki katından fazla artarak yaklaşık 2600'e ulaşmaktadır. Zamanla sayı yaklaşık 1500 sinaptik bağlantıya dönüşmektedir (Bailey vd., 1992). Bu yapısal değişikliklere yol açan moleküler

mekanizmalara ilişkin önemli bir ipucu, Mayford vd., (1992) tarafından gelmiştir. Memeli ve Aplysia'da bu yapısal değişikliklerin hücre yapışma moleküllerinin tanımlanmasından kaynaklanmaktadır. Bu moleküller, Aplysia'da (apCAM) öğrenme kaynaklı sinaptik büyümesini sağlamaktadır (Şekil 15).



Şekil 15: Yeni Sinaptik Bağlantıların Büyümesi (Bailey & Kandel, 1993)

Bir nöronun akson veya akson yan dallarının diğer bir nöronun gövdesi veya dentrit'i ile yaptığı çok yakın temas yerine sinaps denilmektedir. Sinir ucu, presinaptik nöronun yapmış olduğu düğme şeklindeki şişkinliktir. Akson ve yan dalları üzerinde tespih tanesi gibi şişkinliklere varikozit denilmektedir. Yeni sinaptik yapılanma ve yeni sinaptik bağlantıların büyümesinin, uzun süreli belleğin çeşitli biçimlerine eşlik ettiği bulunmuştur. Aplysia'da tanımlanmış nöronların bağlantılarında özellikle iyi belgelenmiştir (Bailey & Kandel, 1993). Uzun süreli duyarlılaşma bu açıdan kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Duyarlılık için uzun süreli belleğin (birkaç hafta süren) depolanmasına, iki sinaptik organizasyon seviyesinde presinaptik duyusal nöron varikozitlerin öğrenmeye bağlı yeniden şekillenmesi eşlik etmektedir. Bunlardan biri duyarlılaşmış hayvanlarda duyusal nöron aktif bölgelerinin sayısı, hacmi ve vezikülleri kontrollere göre daha büyük olmasıdır. Diğeri ise duyusal nöron başına toplam presinaptik varikozit sayısının modülasyonunu içeren daha belirgin ve yaygın bir etkidir (Bailey & Chen 1988).

Uzun süreli duyarlılaştırılmış hayvanlardan alınan duyu nöronları, toplam sinaptik varikozit sayısında iki kat artış ve her bir nöronun aksonal boyutunda bir genişleme sergilemektedir. Bailey & Chen (1989), her bir morfolojik değişikliğin zaman sürecini belleğin davranışsal süresiyle karşılaştırarak, duyusal nöron sinapslarındaki hangi sınıf yapısal değişikliklerin uzun süreli duyarlılığın korunmasına katkıda bulunabileceğini belirlemişlerdir. Davranışsal uygulamanın tamamlanmasından 24 saat sonra mevcut olan duyusal nöron aktif bölgelerinin boyutundaki ve sinaptik veziküldeki artışın, 1 hafta sonra test edildiğinde kontrol seviyelerine geri döndüğünü bulmuşlardır. Aksine, varikozit ve aktif bölge sayısındaki değişiklikler en az 1 hafta devam etmişve 3 haftalık deneyin sonunda sadece kısmen tersine dönmüştür. Bu bulgular Aplysia'da uzun süreli davranış değişikliklerine açık yapısal değişikliklerin eşlik ettiğini ve ilk kez bu değişikliklerin davranışta kritik olarak yer aldığı bilinen tanımlanmış sinaptik bağlantılar düzeyinde tespit edilebileceğini göstermiştir. Bu ilk çalışmada aktif bölgelerin sinapsın değişmez bileşenlerinden ziyade plastik olduğu ve temel öğrenme biçimlerinin bile sinaptik bağlantıların işlevsel ifadesini modüle etmek için presinaptik transmitter salınım bölgelerinin organizasyonunu ve sayısını değiştirebileceği bulunmuştur.

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, yeni duyusal nöron sinapslarının büyümesinin, Aplysia'daki uzun süreli bellek depolamasının son ve belki de en kararlı aşamasını temsil etme olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir. Uzun süreli sürecin kararlılığının, en azından kısmen, sinaptik yapının göreceli kararlılığından kaynaklanmaktadır. Uzun süreli belleğin depolanmasıyla ilişkili fonksiyonel değişikliklerin (sinaptik güçteki değişiklikler) altında yatan bir dizi moleküler bileşen karakterize edilmiş olsa da, bunların sinaptik yapısal değişikliklere yol açan sinyal yollarıyla nasıl düzenlendiği ve bunlarla nasıl birleştiği hakkında çok az şey bilinmektedir (Bailey vd., 2004). Duyusal-motor nöron sinapsının son in vitro çalışmaları, öğrenme ile ilgili bu yapısal değişikliklerin altında yatan moleküler mekanizmaları ve bu değişikliklerin bellek depolamanın farklı zamansal fazlarına fonksiyonel katkısını tanımlamaya başlamıştır. Örneğin, uzun süreli duyarlılaşma sırasında duyu nöronları ve onların bağlantılı hücreleri (hem ara nöronlar hem de motor nöronlar) arasındaki yeni sinaptik bağlantıların uzun süreli büyümesi kültür ortamında gösterilmiştir (Glanzman vd., 1990). Yapısal değişiklik, sinaptik etkinlikteki uzun süreli artışla ve gelişim sırasında meydana gelen sinaps oluşumu ile ilişkilendirilebilir. Sinaptik büyüme, yeni makromoleküllerin sentezini gerektirmektedir. Hücresel bir gen ekspresyonu programı, NCAM (nöron adezyon molekülleri) ile ilgili

hücre yapışma moleküllerinin modülasyonu ve presinaptik aktin ağının yeniden düzenlenmesi ile de ilişkilidir (Udo vd., 2005).

3.13. LTP Sırasında Dikenlerin Yapısının Düzenlenmesi

Dendritik dikenler, esas olarak uyarıcı sinapslarda lokalize olan, nöronal dendritlerden küçük, ince, özelleşmiş çıkıntılardır. Gelişmiş görüntüleme teknikleri, dendritik dikenlerin, yoğun hücre iskeleti molekülleri ve çok sayıda yüzey reseptörü içeren karmaşık yapılar olduğunu ortaya koymuştur. Sinaptik plastisite sırasında dendritik dikenlerin sayısı ve şekli yeniden düzenlenmektedir. LTP indüksiyonu, diken başının genişlemesini, yeni dikenlerin oluşumunu ve stabilizasyonunu sağlamaktadır. LTD, büzülmelerine ve geri çekilmelerine neden olmaktadır. Sinir Sisteminin işleyişi, nöronlar arasındaki sinaptik temaslarda meydana gelen iletişime dayanmaktadır. Yüksek omurgalı hayvanların beyinlerinde elektrokimyasal sinaptik iletişim baskındır. Türler ne kadar evrimleşmişse, sinirsel bağlantıları o kadar özelleşmiştir. Uyarıcı sinaptik aktarım dendritik dikenlerde meydana gelmektedir. Dendritik dikenler, bellek oluşumu sırasında yapısal değişiklikler için birincil yerlerdir (Bailey vd., 2015). Dikenler yaşam boyu büyürken, küçülürken, kaybolurken ve form değiştirirken oldukça dinamiktir (Hering & Sheng 2001; Chen vd., 2014). Ergenlik döneminde yetişkinliğe kıyasla diken döngüsünde (büyüme ve yok olma) bir artış olmaktadır (Holtmaat vd., 2016). Egzersiz, öğrenme ve çevresel zenginleştirme gibi deneyimler diken oluşumunu etkilemektedir (Attardo vd., 2015).

3.14. Hücre İskeletinin Oluşumu

LTP'deki aktivite sonrasında hücre iskeleti proteini (Arc) aktine bağlanarak, hücre iskeletinin yeniden yapılandırılmasına katılmaktadır. Arc'ın ekspresyonu nöronal aktiviteye sıkıca bağlıdır ve LTP indüksiyonunu takiben mRNA'sı sinapslara taşınarak lokal olarak translasyona uğramaktadır. Arc hem aktif hem de inaktif sinapslarda LTP ile ilişkili roller üstlenmektedir. Aktif sinapslarda daha önce bahsedilen yapısal değişikliklerin sürdürülmesini sağlamaktadır ve sinapslarda aktin polimerizasyonuna yol açmaktadır. İnaktif sinapslarda AMPA sayısının azalmasına neden olmaktadır. Böylece aktif ve inaktif sinapslardaki kontrastı artırmaktadır. Bu etkisi ters sinaptik etiketleme ve yakalama hipotezi (inverse synaptic tagging and capture)'nin doğmasına yol açmıştır. Transkripsiyonun aktive olmasından sonraki aşama üretilen

mRNA'ların translasyonunun düzenlenmesidir. Sinapslar protein sentezi için gerekli tüm mekanizmayı içermektedir. LTP'nin geç fazında üretilmeye başlanan gen ürünlerinin sadece aktif olan sinapslarda kullanılabildiğini gösteren sinaptik etiketleme ve yakalama hipotezi (synaptic tagging and capture /STC) sayesinde bu spesifite sağlanmaktadır (Gordon-Weeks & Fournier, 2014; Basu, & Lamprecht, 2018).

NOT: Daha Fazla Bilgi Bölüm 17'de yer almaktadır

3.15. Sessiz Sinapsların Aktivasyonu

Daha önceki çalışmalarda, sinaptik güçteki artışın, önceden var olan ancak işlevsel olmayan (sessiz) sinapsların aktif sinapslara dönüştürülmesinden mi yoksa yeni oluşan işlevsel sinapsların eklenmesinden mi yoksa her ikisinden mi kaynaklandığını belirlenememiştir. Bellek depolamasına eşlik eden sinaptik etkinlikteki değişikliklerin süresinin, temelde farklı iki presinaptik formun farklı düzenlenmesi tarafından yansıtılabilmektedir. (1) aktif transmitter salınım bölgelerini hızla ve geri dönüşümlü olarak yeniden şekillendirilebilen yeni ortaya çıkan sessiz varikozitler ve (2) uzun süreli uygulamadan sonra yeni kararlı sinaptik temaslar oluşturmak için parçalanabilen olgun, daha kararlı ve işlevsel olarak yetkin varikozitler. Sessiz sinapsların aktivasyonu hipokampusta LTP'de de önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Postsinaptik membranı NMDAR içeren ancak AMPAR içermeyen uyarıcı glutamaterjik sinapsları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu sinapslar, AMPAR aracılı sinyalleşme eksikliğinin, normal koşullar altında sinapsı inaktif veya sessiz hale getirmesi nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Aplysia'daki presinaptik sessiz sinapslarda olduğu gibi, sinaptik uyarım postsinaptik sessiz sinapsları da aktive etmektedir. Farklı bir moleküler mekanizma ile AMPAR'ların postsinaptik membrana sokulması, bazen AMPAfikasyon olarak adlandırılan bir olaydır. LTP için sessiz sinaps modelinde, CamKII, yüksek frekanslı stimülasyon ile aktive edilir ve AMPAR'ları fosforile ederek, bunların postsinaptik membrana yerleştirilmesini tetiklemektedir (Malinow & Malenka, 2002).

3.16. Bellek Kalıcılığının Moleküler Temeli

Yukarıda özetlendiği gibi, LTF'nin kararlılığı, duyusal-nöron sinapslarındaki yapısal değişikliklerin kalıcılığından kaynaklanmaktadır. Bu, bellek depolaması iki temel soruyu gündeme getirmiştir. Birincisi, bir nükleer programın aktivasyonu, uzun süreli belleğin potansiyel olarak hücre genelinde

olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, hücre çapında bir süreci sinapsa özgü bir şekilde kullanmak için hücresel bir mekanizma olabilir. İkinci olarak, eğer sinaptik güç ve yapıdaki bir değişiklik gerçekten de uzun süreli bellek depolamasının altında yatan mekanizmaysa, o zaman sinapstaki deneyime bağlı moleküler değişiklikler de bellek süresince korunmalıdır. Bu anlaşılması güç sorulara olası bir cevap, bellek depolamasına kararlılık kazandırmak için sinaptik düzeyde bir tür kendi kendine devam eden değişikliğin gerekli olduğudur. Bu işlem için aday olarak birkaç moleküler mekanizma önerilmiştir. Prion benzeri proteinler, kalıcı bir bilgi formu olarak hizmet edebilen otomatik kopyalayıcı yapıları temsil etmektedir (Tompa & Friedrich, 1998). Si vd., (2003a) yakın zamanda Aplysia nöronal sitoplazmik poliadenilasyon elemanı bağlayıcı proteinin (CPEB) prion benzeri özelliklerine dayanan bir model önerdiler (Si vd., 2003a). Nöronal CPEB, poli-A kuyruklarının uzaması yoluyla uyuyan mRNA'ların translasyonunu aktive edebilirler. Aplysia CPEB'nin iki konformasyonel durumu vardır: biri inaktif ve bir baskılayıcı olarak hareket etmektedir. Diğeri aktiftir ve bir sinapsta, CPEB ekspresyonunun bazal seviyesi düşüktür ve durumu inaktif veya baskıcıdır. Si ve arkadaşlarının modeline göre, serotonin nöronal CPEB miktarında bir artışa neden olur ve belirli bir eşiğe ulaşılırsa, daha aktif olan ve bazal durumun engelleyici işlevinden yoksun olan prion benzeri duruma dönüşüme neden olur. Aktive edilmiş bir sinapsta prion durumu oluşturulduğunda, hücre gövdesinde yapılan ve hücre geneline dağıtılan sessiz mRNA'lar, yalnızca aktive edilmiş sinapslarda translasyon olmaktadır. Aktive edilmiş CPEB kendi kendini sürdürebildiğinden, kendi kendini sürdüren, sinapsa özgü uzun vadeli moleküler değişime katkıda bulunabilir. Öğrenme ile ilgili sinaptik büyümenin stabilizasyonu ve bellek depolamasının kalıcılığı için bir mekanizma sağlayabilir (Si vd., 2003b).

3.17. LTP'nin Kalıcığı

LTP'nin kalıcılığı yeni protein sentezine bağlıdır (Reymann & Frey, 2007). LTP'nin geç fazı sinaps için gerekli bileşenleri sağlayan lokal dendritik protein sentezine ve nukleusta gerçekleşen transkripsiyona bağlı olduğu varsayılmaktadır (Zhou vd., 2004). Uzun süreli LTP için gerekli olan nukleusa uyarı iletimi, CREB proteini, c-Fos, Zif268/Egr-1gibi erken genleri içeren anahtar transkripsiyon faktörlerini aktive eden PKA CaMKIV ve Erk-MAPK olmak üzere bir dizi protein kinaza bağlı olduğu öne sürülmüştür (Thomas ve Huganir, 2004). Bu transkripsiyonel kompleksler muhtemelen sinaptik güçlendirmeyi sürdürmek için gerekli olan efektör genlerin ekspresyonunu

desteklemektedir. AMPAR'ların kendileri, CaMKII, Arc ve reseptör trafiğini düzenleme işlevi görebilen proteinler olmak üzere dendritlerde birkaç mRNA bulunabilir. Bu mRNA'ların bazılarının trafiği ve bunların yerel translasyonu, aktivite tarafından yüksek oranda düzenlenmektedir. Ayrıca, translasyon mekanizmasının diğer bileşenleri dendritik dikenlerin içinde veya bitişiğinde bulunmaktadır. LTP indüksiyonunu takiben poliribozomlar diken başlarına geçer. Böylece lokal sentezlenmiş proteinler ile sinapslarda yeni yapıların oluşumu sağlanmaktadır (Grooms vd., 2006).

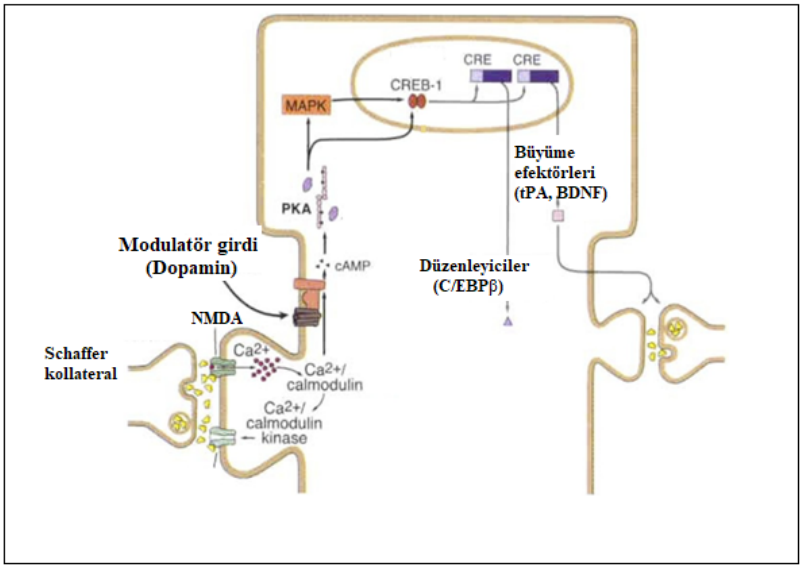
Sinaptik etiketleme hipotezine göre LTP'yi indüklemek için sinaptik aktivasyon sırasında, plastisite ile ilgili proteinleri yakalama veya ayırma işlevi görmektedir. PKA, CAMKII veya PKMz'nin sinaptik etiket olarak işlev görebileceği öne sürülmesine rağmen, LTP'yi sürdürmek için gerekli olan sinaptik etiketin veya yeni sentezlenmiş proteinlerin kimliği hakkında çok az şey bilinmektedir (Reymann & Frey, 2007). LTP'nin uzun süreli bir bakım mekanizması için bir olasılık da, güçlenmiş sinapsların yapısal olarak yeniden şekillenmesidir. Dikenler çeşitli şekil ve boyutlarda oluşmaktadır. Ayrıca aktiviteden etkilenen hızlı şekil değişikliklerine uğrayabilirler. LTP'ye eşlik eden morfolojik değişiklikler, yeni dendritik dikenlerin büyümesi, önceden var olan dikenlerin PSD (postsinaptik dansite)'lerinin genişlemesidir. Böylece büyüyen dikenler iki fonksiyonel sinapsa bölünmektedir (Abraham & Williams, 2004).

3.18. PKMζ'nin LTP'nin Kalıcılığındaki Rolü

PKMZ, öğrenme sırasında sinapsta moleküler ve biyokimyasal değişiklikleri koruduğu için bellek molekülü olarak adlandırılmıştır. Sürekli protein döngüsüne rağmen bellek izinin devam etmesine izin vermektedir (Glanzman, 2013). PKMZ hem AMPAR endositozunu önler hem de önceki öğrenme sırasında üretilen yüksek sinaptik etkinliği koruyarak, AMPAR regülasyonunun devam etmesini sağlamaktadır. Sinapsta biyokimyasal değişiklikler yoluyla devam eden belleğin ileriye taşınmasına izin vermektedir. Bozulmaya duyarlı bir protein olan PKMZ "bellek molekülü" adayıdır. Kinaz aktivitesi ile PKMZ sentezi arasında sürekli bir pozitif geri besleme döngüsü mevcut olduğundan, PKMZ aktivitesi kendi kendini idame ettirebilmektedir (Kwapis vd., 2009). Sinaptik rolüne ek olarak PKMZ, epigenetik ve transkripsiyonel düzenleme yoluyla bellek bakımını teşvik etmek için çekirdekte de hareket etmektedir. Mekanik olarak, LTP sırasında aktive olan hücre içi kaskadlar, siklik adenozin mono-fosfat (cAMP) bağımlı protein kinaz A ve CaMKII gibi moleküllerin,

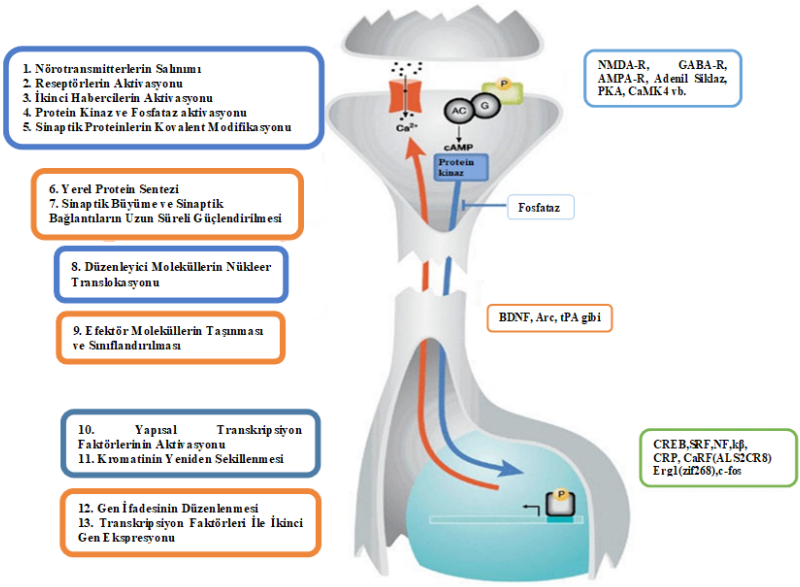
cAMP'ye yanıt veren element bağlayıcı proteini (CREB) artırdıkları çekirdeğe translokasyonunu yönlendirmektedir (Kwapis vd., 2009).

LTP'nin başlatılmasına ve konsolidasyonuna aracılık eden çok sayıda molekül ve sinyal yolu tanımlanmıştır. Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesi süreci olan konsolidasyon, yeni mRNA ve protein sentezi gerektirmektedir. Ancak protein sentezi inhibitörlerinin etkili olduğu sınırlı bir zaman dilimi vardır. PKMζ, LTP'nin ve uzun süreli belleğin korunması üzerinde sürekli etkisi olan bir proteindir. PKMζ'nin CA1 hücrelerine doğrudan verilmesi, nörotransmisyonu bilinen tüm diğer maddelerden daha fazla güçlendirmektedir. PKMζ, LTP'nin ve uzun süreli belleğin korunmasında son derece kritik bir role sahiptir. PKMζ'nin mRNA seviyeleri LTP'de ve uzun süreli bellekte değişmez, bu nedenle PKMζ seviyesindeki artış önceden var olan mRNA'ların translasyonundan kaynaklanmaktadır. PKMζ translasyonunun sürdürülebildiği başka bir mekanizma, fonksiyonel prion CPEB'nin aracılık ettiği protein sentezidir (Kwapis vd., 2014). L-LTP, yeni mRNA ve protein sentezi gerektirir ve bakımı, prion benzeri özelliklere sahip CPEB2-3'e ve PKMζ'nin devam eden uzun vadeli aktivitesine bağlıdır (Şekil 16) (Blis & Lomo, 1973).



Şekil 16: Schaeffer Kollateral Sinapslarında Geç Uzun Süreli Güçlenme (L-LTP) Mekanizması (Kandel, 2001).

LTP'nin aşamaları aşağıdaki Şekil 17'de özetlenmiştir.



Şekil 17: Sinaptik Plastisite'nin Aşamaları (Frey vd., 1993)

KAYNAKÇA

Abel, T., Nguyen, P.V. (2008). Regulation of hippocampus-dependent memory by cyclic AMPdependent protein kinase. *Prog. Brain. Res. 169*, 97-115.

Abraham, W. C., Logan, B., Greenwood, J. M., & Dragunow, M. (2002). Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. Journal of *Neuroscience, 22*, 9626–9634.

Abraham, W & Williams, J. (2004). Properties and Mechanisms of LTP Maintenance. The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry. *The Neuroscientist 9*(6), 463-74 10.1177/1073858403259119.

Alberini, C. M., and Kandel, E. R. (2015). The regulation of transcription in memory consolidation. Cold Spring Harb. *Perspect. Biol. 7*, a021741. doi: 10.1101/cshperspect.a021741

Aguiar, A.S., Jr., … +3 … , R.A. Pinho (2008). Downhill training upregulates mice hippocampal and striatal brain-derived neurotrophic factor levels. *J. Neural. Transm., 115*, 1251-1255

Attardo, A., Fitzgerald, J.E., Schnitzer, M.J.(2015). Impermanence of dendritic spines in live adult CA1 hippocampus. *Nature. 523*(7562), 592-596. doi: 10.1038/nature14467.

Bailey, C.H., Chen, M. (1988). Long-term memory in Aplysia modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 85*(7), 2373-7. doi: 10.1073/pnas.85.7.2373.

Bailey, C.H. and Mary Chen, M. (1989). Structural plasticity at identified synapses during long-term memory in Aplysia. *Developmental Neurobiology, 20*(5), 356-372

Bailey, C. H., Montarolo, P., Chen, M., Kandel, E. R., and Schacher, S. (1992). Inhibitors of protein and RNA synthesis block structural changes that accompany long-term heterosynaptic plasticity in Aplysia. *Neuron, 9*, 749–758.

Bailey, C. H. and Kandel, E. R. (1993). Structural changes accompanying memory storage. *Annu. Reû. Physiol. 55*, 397–426.

Bailey C. H., Kandel E. R. and Si K. (2004). The persistence of long-term memory: a molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron, 44*, 49–57.

Bailey, C.H., Kandel, E.R., Harris, K.M.(2015). Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. *Cold Spring Harb Perspect Biol. 7*(7), a021758. doi: 10.1101/cshperspect.a021758.

Baltaci, S.B., Mogulkoc, R., Baltaci, A.K.(2019). Molecular Mechanisms of Early and Late LTP. *Neurochem. Res. 44*(2), 281-296. doi: 10.1007/s11064-018-2695-4.

Bartsch, D., Ghirardi, M., …… and Kandel, E.R. (1995).Aplysia CREB2 represses long-term facilitation: Relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell, 83*(6), 979-992, ISSN 0092-8674, https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90213-9.

Barco, A., Pittenger, C., Kandel, E.R. (2003). CREB, memory enhancement and the treatment of memory disorders: promises, pitfalls and prospects. *Expert Opin Ther Targets. 7*, 101–114.

Barco, A., Armentia, M.L and Alarcon, J. M. (2008). Synapse-specific stabilization of plasticity processes: The synaptic tagging and capture hypothesis revisited ten years later. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 32*(4), 831-51. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.01.002

Barria, A., Malinow, R. (2005). NMDA receptor subunit composition controls synaptic plasticity by regulating binding to CaMKII. *Neuron. 48*(2), 289–301

Bashir, Z.I., Bortolotto, Z.A., Davies, C.H., Berretta,N., Irving, A.J., Seal, A.J., Henley, J.M., Jane, D.E., Watkins, J.C., Collingridge, G.L. (1993). Induction of LTP in the hippocampus needs synaptic activation of glutamate metabotropic receptors. *Nature, 363*(6427), 347-50. doi: 10.1038/363347a0

Basu S and Lamprecht R (2018) The Role of Actin Cytoskeleton in Dendritic Spines in the Maintenance of Long-Term Memory. *Front. Mol. Neurosci. 11*, 143. doi: 10.3389/fnmol.2018.00143

Baumga¨rtel, K. and Mansuy, I.M. (2022). Neural functions of calcineurin in synaptic plasticity and memory. *Learning Memory, 19*, 375 –384. www.learnmem.orgCold Spring Harbor Laboratory Press

Bayer, K.U., De Koninck, P., Leonard, A.S., Hell, J.W., Schulman, H. (2001). Interaction with the NMDA receptor locks CaMKII in an active conformation. *Nature. 411*(6839), 801

Becker, N., Wierenga, C.J., Fonseca, R., Bonhoeffer, T., Nägerl, U.V. (2008). LTD induction causes morphological changes of presynaptic boutons and reduces their contacts with spines. *Neuron, 60*, 590-597.

Blichenberg, A., Rehbein, M., Müller, R., Garner, C. C., Richter, D., and Kindler, S. (2001). Identification of a cis-acting dendritic targeting element in the mRNA encoding the alpha subunit of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II. *Eur. J. Neurosci. 13*, 1881–1888. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01565.x

Bliss, T. V. and Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the denate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. 232*, 331–356.

Blitzer, R.D., Wong, T., Nouranifar,R., Iyengar, R., Landau, E.M. (1995). Postsynaptic cAMP pathway gates early LTP in hippocampal CA1 region. *Neuron, 15*(6),1403-14. doi: 10.1016/0896-6273(95)90018-7.

Bolshakov, V. Y., Golan, H., Kandel, E. R., and Siegelbaum, S. A. (1997). Recruitment of new sites of synaptic transmission during the cAMP-dependent late phase of LTP at CA3-CA1 synapses in the hippocampus. *Neuron, 19*, 635–651.

Bonhoeffer, T., Caroni, P. (2016). Structural plasticity in dendrites and spines. *Dendrites, 3*, 557-579

Casadio, A. et al. (1999). A transient neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell, 99*, 221–237.

Chain, D. G. et al. (1999). Mechanisms for generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in Aplysia. *Neuron, 22*,147–156.

Chen, C.C., Lu, J. and Zuo, Y. (2014). Spatiotemporal dynamics of dendritic spines in the living brain. *Neuroanatomy, 8*(28), 1-7

Diamond, J.S., Bergles, D.E., Jahr, C.E. (1998). Glutamate release monitored with astrocyte transporter currents during LTP. *Neuron, 21*(2), 425–433

Dunning, J. and During, M. (2003). Molecular mechanisms of learning and memory. *Reviews in Molecular Medicine 5*(25),1-11 doi: 10.1017/S1462399403006707

Engert, F. and Bonhoeffer, T. (1999). Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature, 399,* 66–70

Fatt, P. and Katz, B. (1951). An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *J. Physiol. (Lond.) 115*, 320–370

Feil, R., Kleppisch, T. (2008). NO/cGMP-dependent modulation of synaptic transmission. *Handb Exp Pharmacol. 2008*(184), 529-60. doi: 10.1007/978-3-540-74805-2_16.

Frey, U., Huang, Y., Kandel, E. (1993). Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science. 260*(5114), 1661–1664

Frey, U., Morris, R.G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature, 385*(6616), 533–536

Futai, K., Kim, M.J., Hashikawa, T., Scheiffele, P., Sheng, M., Hayashi, Y. (2007). Retrograde modulation of presynaptic release probability through signaling mediated by PSD-95-neuroligin. *Nat Neurosci. 10*(2), 186-95. doi: 10.1038/nn1837.

Gécz, J.(2010). Glutamate receptors and learning and memory. *Nat. Genet. 42,* 925–926 https://doi.org/10.1038/ng1110-925

Glanzman, D. L., Kandel, E. R., and Schacher, S. (1990). Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic facilitation in Aplysia neurons. *Science, 249,*799–802.

Glanzman, David. (2013). PKM and the maintenance of memory. *F1000 Biol. Rep. 2013*(5), 4. doi: 10.3410/B5-4. Epub 2013 Feb 1.

Goda, Y.(1994). Long-Term Potentiation: In pursuit of a retrograde messenger, Current Biology, 4(2), 148-150, ISSN 0960-9822, https://doi.org/10.1016/S0960-9822(94)00035-7.

Gordon-Weeks, P. R. (2016). *The role of the drebrin/EB3/Cdk5 pathway in dendritic spine plasticity, implications for Alzheimer's disease*. Brain Research Bulletin. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.06.015

Gottmann, K. (2008). Transsynaptic modulation of the synaptic vesicle cycle by cell-adhesion molecules. *J. Neurosci. Res. 86*(2), 223-32. doi: 10.1002/jnr.21484.

Greengard, P. (1976). Possible role for cyclic nucleotides and phosphorylated membrane proteins in postsynaptic actions of neurotransmitters. *Nature, 260*,101–108.

Grooms, S. & Kyung-Min, N. & Regis, Roodland, R. et. all. (2006). Activity Bidirectionally Regulates AMPA Receptor mRNA Abundance in Dendrites of Hippocampal Neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 26*, 8339-51. 10.1523/JNEUROSCI.0472-06.2006.

Guan, Z., et al. (2002). Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell, 111,* 483–493.

Hawkins, R. D., Abrams, T. W., Carew, T. J., and Kandel, E. R. (1983). A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: Activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science, 219,* 400–405.

Herold, S., Jagasia, R., Merz, K., Wassmer, K., and Lie, D. C. (2011). CREB signaling regulates early survival, neuronal gene expression and morphological development in adult subventricular zone neurogenesis. *Mol. Cell. Neurosci. 46,* 79–88. doi: 10.1016/j.mcn.2010.08.008

Hering H, Sheng M.(2001). Dendritic spines: structure, dynamics and regulation. *Nat. Rev. Neurosci. 2*, 880–888.

Herring, B.E. and Nicoll, R.A. (2016). Long-Term Potentiation: From CaMKII to AMPA Receptor Trafficking. *Annu. Rev. Physiol. 78*, 351–65

Holtmaat, A., Caroni, P. (2016). Functional and structural underpinnings of neuronal assembly formation in learning. *Nat. Neurosci. 19*,1553-1562.

Impey, S. et al. (1998). Cross talk between ERK and PKA is required for Ca2C stimulation of CEBdependent transcription and ERK nuclear translocation. *Neuron, 21*, 869–883.

Johnson, L. D., Willoughby, C. A., Burke, S. H., Paik, D. S., Jenkins, K. J., and Tombes, R. M. (2000). delta Ca (2+)/Calmodulin-dependent protein kinase II isozyme-specific induction of neurite outgrowth in P19 embryonal carcinoma cells. *J. Neurochem. 75*, 2380–2391. doi: 10.1046/j.1471-159. 2000.0752380.x

Kandel, E. R. and Schwartz, J. H. (1982). Molecular biology of learning: Modulation of transmitter release. *Science, 218*,433–443.

Kandel, ER., Schwartz, J.H. and Jessell, T.M. (2000). *Principles of Neural Science.* New York: McGraw-Hill.

Kandel, E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science, 294* (5544),1030–1038

Kandel, E.R. (2012). The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Molecular Brain, 5*(14), 2-12

Kelleher, R.J., , Govindarajan, A., Jung, H., Kang, H., Tonegawa, S. (2004). Translational control by MAPK signaling in long-term synaptic plasticity and memory. *Cell. 16*(3), 467-79. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00115-1.

Kentros, C., Agnihotri, N., Hawkins, R., Muller, R., and Kandel, E. (2001). Stabilization of the hippocampal representation of space in mice requires attention. *Soc. Neurosci. Abstr., in press*.

Kim, H.Y., Jun, J., Wang, J., Bittar, A., Chung, K., and Chunga, J.M. (2015). Induction of long-term potentiation and long-term depression is cell-type specific in the spinal cord. *Pain, 156*(4), 618–625. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460354.09622.ec

Kwapis, J. & Jarome, T. & Lonergan, M. & Helmstetter, F. (2009). Protein Kinase Mzeta Maintains Fear Memory in the Amygdala but Not in the Hippocampus. *Behavioral neuroscience. 123*, 844-50. 10.1037/a0016343.

Kwapis, J. L., Jarome, T. J., Lee, J. L., Gilmartin, M. R., and Helmstetter, F. J. (2014). Extinguishing trace fear engages the retrosplenial cortex rather than the amygdala. *Neurobiol. Learn. Mem. 113*, 41–54. doi: 10.1016/j.nlm.2013.09.007

Levenson, J. M. and Sweatt, J.D. (2005). Epıgenetıc Mechanısms In Memory Formatıon. *Review, 6*, 108-118, doi:10.1038/nrn1604

Lonze, B.E., Ginty, D.D.(2002). Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron, 35*, 605–623

Lüscher, C., Xia, H., Beattie, E.C., Carroll, R.C., von Zastrow, M., Malenka, R.C., Nicoll, R.A. (1999). Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron, 24*(3), 649–658

Lüscher, C., Malenka, R.C.(2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol. 4*(6), a005710. doi: 10.1101/cshperspect.a005710.

Lynch, M.A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews, 84* (1), 87–136. doi:10.1152/physrev.00014.2003.

MacDougall MJ, Fine A. (2014). The expression of long-term potentiation: reconciling the preists and the postivists. *Phil. Trans. R. Soc. B 369*, 20130135. http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0135

Malenka, R.C. and Nıcoll, R. A. (1999). Long-Term Potentiation--A Decade of Progress? *Science, 285*(5435), 1870-1874. doi: 10.1126/science.285.5435.1870

Malenka, R.C., Bear, M.F.(2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron, 44, 5-21

Malinow, R. and Malenka, R.C. (2002).AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci., 25*, 103-126

Mallaret, G. et al. (2001). Inducible and reversible enhancement of learning, memory, and long-term potentiation by genetic inhibition of calcineurin. *Cell, 104*, 675–686.

Makino, H., Malinow, R. (2009). AMPA receptor incorporation into synapses during LTP: the role of lateral movement and exocytosis. *Neuron, 64*(3), 381–390

Manabe, T., Nicoll, R.A. (1994) Long-term potentiation: evidence against an increase in transmitter release probability in the CA1 region of the hippocampus. *Science, 265*(5180), 1888–1892

Mansuy, I. M., Mayford, M., Jacob, B., Kandel, E. R., and Bach, M. E. (1990). Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory. *Cell, 92*, 39–49.

Martin, K.C., Casadio, A., Zhu, H., Yaping, E., Rose, J. C., Chen, M., Bailey, C.H., Kandel, E.R. (1997). Synapse-specific, longterm facilitation of Aplysia sensory to motor synapses: a function for local protein synthesis in memory storage. *Cell, 91*(7), 927–938

Martin, K. C. et al. (1998). Synapse-specific transcription-dependent long-term facilitation of the sensory to motor neuron connection in Aplysia: A function for local protein synthesis in memory storage. *Cell, 91*, 927–938

Martin, K. C., Barad, M., and Kandel, E. R. (2000). Local protein synthesis and its role in synapsespecific plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol. 10*, 587–592.

Mayadevi, M., Archana, G.M., Prabhu, R.R. and Omkumar, R.V.(2007). *Molecular Mechanisms in Synaptic Plasticity.* Molecular Neurobiology Division, Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology, Thycaud, Kerala, India

Mayford, M., Barzilai, A., Keller, F., Schacher, S., and Kandel, E. R. (1992). Modulation of an NCAM-related adhesion molecule with long-term synaptic plasticity in Aplysia. *Science 256,* 638–644.

Meyer, D., Bonhoeffer, T., Scheuss, V. (2014). Balance and stability of synaptic structures during synaptic plasticity. *Neuron, 82,* 430-443.

Minatohara, K., Akiyoshi, M. and Okuno, H.(2016). Role of Immediate-Early Genes in Synaptic Plasticity and Neuronal Ensembles Underlying the Memory Trace. *Front. Mol. Neurosci. 8*, 78. doi: 10.3389/fnmol.2015.00078

Moncada, D., Ballarini, F., & Viola, H. (2015). Behavioral tagging: A translation of the synaptic tagging and capture hypothesis. *Neural Plast. 2015,* 2015:650780. doi: 10.1155/2015/650780.

Muller, R. (1996). A quarter of a century of place cells. *Neuron, 17*, 813–822.

Nguyen, P. V., Abel, T., and Kandel, E. R. (1994). Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science, 265,* 1104–1107

Nicoll, R.A., Schmitz, D. (2005). Synaptic plasticityat hippocampal mossy fibre synapses. *Nat Rev. Neurosci. 6,* 863–876.

O'Keefe, J. and Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitiûe Map*. Clarendon Press: Oxford

Ortega-Martínez, S. (2015). A new perspective on the role of the CREB family of transcription factors in memory consolidation via adult hippocampal neurogenesis. *Front. Mol. Neurosci. 8*, 46. doi: 10.3389/fnmol.2015.00046

Petrovic, M.M., Viana, da Silva, S., Clement, J.P., Vyklicky, L., Mulle, C., González-González IM., Henley, J.M.(2017). Metabotropic action of postsynaptic kainate receptors triggers hippocampal longterm potentiation. *Nat. Neurosci. 20*, 529-539

Raymond, C.R. (2007). LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the 'long' in long-term potentiation. *Trends Neurosci. 30*, 167–175.

Raymond, C.R. (2008). Different requirements for action potentials in the induction of different forms of long-term potentiation. *J. Physiol. 586*(7), 1859–1865.

Regehr, W.G., Carey, M.R., Best, A.R. (2009). Activity-Dependent Regulation of Synapses by Retrograde Messengers, *Neuron, 63*(2), 154-170, ISSN 0896-6273, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.021.

Reymann, K.G. and Julietta U. Frey, J.U. (2007). The late maintenance of hippocampal LTP: Requirements, phases, 'synaptic tagging', 'late-associativity' and implications. *Neuropharmacology, 52*(1), 24-40, ISSN 0028-3908, https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.07.026.

Rotenberg, A., Abel, T., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., and Muller, R. U. (2000). Parallel instabilities of long-term potentiation, place cells, and learning causes by decreased protein kinase A activity. J. *Neurosci. 20*, 8096–8102.

Sala, C., Segal, M.(2014). Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. *Physiol. Rev. 94*,141-188

Salin, P.A., Malenka, R.C., Nicoll, R.A. (1996a). Cyclic AMP mediates a presynaptic form of LTP at cerebellar parallel fiber synapses. *Neuron, 16*, 797 –803

Sanderson, J.L., Scott, J.D., Dell'Acqua, M.L. (2018). Control of homeostatic synaptic plasticity by AKAPanchored kinase and phosphatase regulation of Ca2+-permeable AMPA receptors. *J. Neurosci. 38*, 2863-2876.

Shahoha, M., Cohen, R., Ben-Simon, Y. and Ashery, U. (2022). cAMP-Dependent Synaptic Plasticity at the Hippocampal Mossy Fiber Terminal. Front. *Synaptic Neurosci. 14*, 861215.doi: 10.3389/fnsyn.2022.861215

Si, K., Lindquist S. and Kandel E. R. (2003a). A neuronal isoform of the aplysia CPEB has prion-like properties. *Cell, 115*, 879–891.

Si, K., Giustetto M., Etkin A., Hsu R., Janisiewicz A. M., Miniaci M. C., Kim J. H., Zhu H. and Kandel E. R. (2003b). A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapsespecific long-term facilitation in aplysia. *Cell, 115,* 893–904.

Si, K., Kandel, E.R. (2016).The Role of Functional Prion-Like Proteins in the Persistence of Memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol. 8*(4), a021774. doi: 10.1101/cshperspect.a021774.

Steward, O. and Schuman, E.M. (2003). Compartmentalized Synthesis and Degradation of Proteins in Neurons. *Neuron, 40*(2), 347-359, ISSN 0896-6273, https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00635-4.

Suzuki, A., Fukushima, H., Mukawa, T., Toyoda, H., Wu, L. J., Zhao, M. G., et al. (2011). Upregulation of CREB-mediated transcription enhances both shortand long-term memory. J. *Neurosci. 31*, 8786–8802. doi: 10.1523/jneurosci.3257-10.2011

Thomas, G.M., & Huganir, R.L. (2004). MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience, 5*, 173–183

Tompa P. and Friedrich P. (1998). Prion proteins as memory molecules: an hypothesis. *Neuroscience, 86,* 1037–1043

Udo H., Jin I., Kim J. H., Li H. L., Youn T., Hawkins R. D., Kandel E. R. and Bailey C. H. (2005) Serotonin-induced regulation of the actin network for learning-related synaptic growth requires Cdc42, N-WASP, and PAK in Aplysia sensory neurons. *Neuron, 45*, 887–901.

Vaynman, S., Ying, Z. and Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur. J. Neurosci., 20*, 2580-2590

Waltereit, R. and Weller, M. (2003). Signaling from cAMP/PKA to MAPK and Synaptic Plasticity. *Molecular Neurobiology, 27*(1), 99-106

Williams, J., Errington, M., Lynch, M. et al. (1989). Arachidonic acid induces a long-term activity-dependent enhancement of synaptic transmission in the hippocampus. *Nature, 341*, 739–742 https://doi.org/10.1038/341739a0

Winder, D. G., Mansuy, I. M., Osman, M., Moallem, T. M., and Kandel, E. R. (1998). Genetic and pharmacological evidence for a novel, intermediate phase of long-term potentiation (I-LTP) suppressed by calcineurin. *Cell, 92*, 25–37.

Zalcman, G., Federman, N. and Romano, A. (2018). CaMKII Isoforms in Learning and Memory: Localization and Function. Front. Mol. Neurosci. 11, 445.doi: 10.3389/fnmol.2018.00445

Zhou Y., Danbolt N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J. Neural Transm. 121*, 799–817. 10.1007/s00702-014-1180-1188

BÖLÜM 16

NÖROPLASTİSİTEDE YENİ DİKENLERİN VE HÜCRE İSKELETİNİN OLUŞUMU

"Beynimiz esnektir ve nöroplastisite olarak bilinen bir fenomende öğrenme ve adaptasyon için tasarlanmıştır. Bu nedenle yaşam boyunca herhangi bir zamanda yeniden programlayabilir ve radikal değişiklikler yapabiliriz."
Miles Neale

GİRİŞ

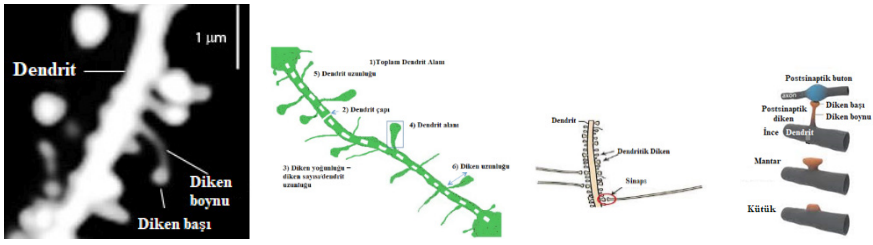
Sinir Sisteminin işleyişi, onu oluşturan nöronlar arasındaki sinaptik temaslarda meydana gelen iletişime dayanmaktadır. Uyarıcı sinaptik iletim dendritik dikenlerde meydana gelmektedir. Dendritik dikenler, sinaptik güç için bir depolama alanı görevi görür ve elektrik sinyallerinin nöronun hücre gövdesine iletilmesine yardımcı olmaktadır. Nöronların aktivitesindeki değişikliklerin diken morfolojisinde olumlu bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Dendritik dikenler genellikle aksonlardan uyarı alırlar. Bazen aynı diken başına hem engelleyici hem de uyarıcı bağlantılar yapılabilir. Dendritik dikenlerin morfogenezi, uzun vadeli güçlenmesinin (LTP) indüksiyonu için kritik öneme sahiptir. Dendritik diken, bilgi depolamanın temel birimi ise, dikenin kendiliğinden uzama ve geri çekilme yeteneği kısıtlanmalıdır. Dendritik dikenlerin şeklindeki ve boyutundaki değişiklikler uyarıcı sinaptik bağlantıların gücü ile ilişkilidir. Dendritik dikenlerin oluşumu, olgunlaşması ve esnekliği öğrenme ve belleğin ayrılmaz bir parçasıdır. Dendritik dikenler çok "plastiktir", yani dikenler kısa zaman aralıklarında şekil, hacim ve sayı bakımından önemli ölçüde değişebilmektedir. Dikenler öncelikle bir aktin hücre iskeletine sahip oldukları için dinamiktirler. Dikenlerin çoğu, aktin sayesinde şekillerini saniyeler ila dakikalar içinde değiştirmektedir. LTP sonrası yeni dikenlerin oluşumu ve bu dikenlerin oluşumunda etkili olan hücre iskeletinin oluşumu bu bölümde açıklanmaya çalışılmıştır.

1. NÖROPLASTİSİTEDE YENİ DİKENLERİN OLUŞUMU

Sinir Sisteminin işleyişi, onu oluşturan nöronlar arasındaki sinaptik temaslarda meydana gelen iletişime dayanır. Yüksek omurgalı hayvanların beyinlerinde elektrokimyasal sinaptik iletişim baskındır. Türler ne kadar evrimleşmişse, sinirsel bağlantıları o kadar özelleşmiştir. Uyarıcı sinaptik aktarım dendritik dikenlerde meydana gelmektedir. Dendritik dikenler, bellek oluşumu sırasında yapısal değişiklikler için birincil yerlerdir (Bailey vd., 2015). Dikenler yaşam boyu büyürken, küçülürken, kaybolurken ve form değiştirirken oldukça dinamiktirler (Parnass vd., 2000; Hering & Sheng, 2002; Chen & Walters, 2014). Ergenlik döneminde yetişkinliğe kıyasla diken döngüsünde (büyüme ve yok olma) bir artış vardır (Holtmaat vd., 2005). Egzersiz, öğrenme ve çevresel zenginleştirme gibi deneyimler diken oluşumunu etkileyebilir (Chklovskii vd., 2004; Lamprecht & LeDoux 2004; Leuner & Gould 2010; Lovden vd., 2013). Yeni dikenlerin oluşumu ya da varolan dikenlerin budanması yapısal plastisiteye neden olmaktadır.

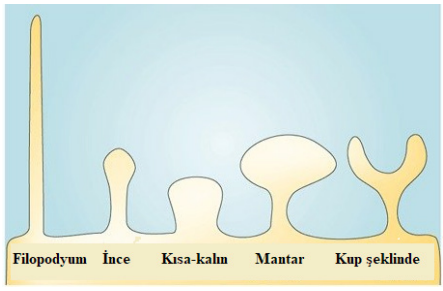
1.1. Dikenlerin Genel Yapısı

Beyindeki uyarıcı sinapsların çoğu dendritik dikenlerde sonlanır. Diken morfolojisindeki uzun süreli değişiklikler, LTP'de meydana gelen sinaptik iletimin modülasyonuna katkıda bulunabilir. Bir dikenin boynunun kısalması veya genişlemesi dendrite kalsiyum akışını etkiler. Dendritik diken bir nöronun küçük bir zar çıkıntıdır. Dendritik dikenler, sinaptik güç için bir depolama alanı işlevi görür ve elektrik sinyallerinin nöronun hücre gövdesine iletilmesine yardımcı olur. Çoğu dikenin yumrulu bir başı (diken başı) ve dikenin başını dendritin şaftına bağlayan ince bir boynu vardır. Tek bir nöronun dendritleri yüzlerce, binlerce diken içerebilir (Şekil 1). Bellek depolama ve sinaptik iletim için anatomik bir substrat olan dikenler, aynı zamanda nöronlar arasındaki olası temasların sayısını artırmaya da hizmet etmektedir.



Şekil 1: Dendritik Dikenler (Alvarez & Sabatini, 2007)

Nöronların aktivitesindeki değişikliklerin diken morfolojisinde olumlu bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Sitoplazmik çıkıntılar olarak görünen dikenler, 1-3 µm uzunluğundadırlar ve 0,01-0,8 µm3 hacme sahiptirler (Harris vd., 2015). Nöronların somalarında ve akson tepeciklerinde görünebilirler. Ancak çoğunlukla dendritlerde meydana gelirler (Mugnaini vd., 1997). Bu da onların neden genel olarak "dendritik dikenler" olarak bilindiğini açıklamaktadır. Bu dikenler, ana dendritlerin uzunlamasına eksenine az çok dik olarak çıkıntılar yaparlar. İlk olarak 19. yüzyılın sonlarında tanımlanmış olmasına rağmen, çalışmalar, elektron mikroskobu keşfedilinceye kadar, dikenlerin aksonlar ve dendritler arasında sinaptik bir kompleks oluşturduğu kesin olarak doğrulanamamıştır (Gray, 1959). Güçlü sinaptik temaslara sahip dikenler tipik olarak, membranöz bir boyun yoluyla dendrite bağlanan bir diken başına sahiptir. Dikenler "kısa-kalın", "ince", "mantar", "filopodyum" ve kup şekli gibi farklı şekillerde dolabilir (Şekil 2). İnce dikenlerin aktivitesi, bilginin edinilmesi ile ilgilidir, yani öğrenme süreci ile ilgilidir, mantar dikenleri ise daha önce öğrenilen bilgilerin tutulması, depolanması ve kurtarılmasında yer alabilir. (Bourne & Harris, 2007; Kasai vd., 2003; Nabavi vd., 2014). Mantar dikenler, dendritik dikenlerin en kararlı şeklidir (Sala & Segal, 2014).



Şekil 2: Dendritik Diken Türleri (Hering & Sheng, 2002

Bilişsel bilginin işlenmesiyle ilgili davranışsal performans ile dendritik dikenlerin plastisitesi ile mantar dikenleri lehine, uzun süreli bilginin konsolidasyonu ile ilişkili yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir (Avila vd., 2014). Diken olgunlaşması kütten ince tipe, oradan da mantar tipe doğru ilerlediği belirtilmiştir (Gipson & Olive, 2017; Sala & Segal, 2014). Erken gelişim döneminde serebellar kortekste ince dikenlerin sayısı fazladır. Gelişiminin ileri aşamalarında kalın diken sayısı artmaktadır. Kısa dikenlerin nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde rol oynayabileceği varsayılmıştır (González-Burgos, 2012). Bununla tutarlı olarak, kalın-kısa dikenlerin aşırı sinaptik uyarı altında çoğaldığı görülmüştür (Korkotian & Segal, 2011).

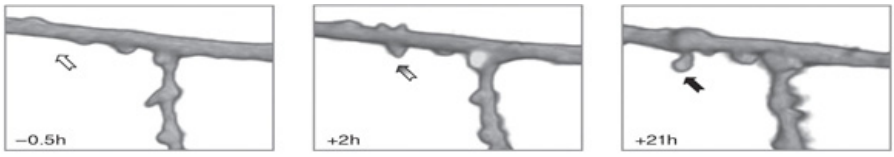
Büyük dikenler, küçük dikenlere göre daha stabildir ve sinaptik aktivite ile değişikliğe karşı dirençlidir. Dendritik dikenlerin şeklindeki ve boyutundaki değişiklikler uyarıcı sinaptik bağlantıların gücü ile ilişkilidir.

Dendritik dikenlerin oluşumu, olgunlaşması ve plastisitesi öğrenme ve belleğin ayrılmaz bir parçasıdır. Dikenler kısa zaman aralıklarında şekil, hacim ve sayı bakımından önemli ölçüde değişebilmektedir (Pchitskaya & Bezprozvanny, 2020). Diken plastisitesi öğrenme ve bellek için önemlidir. Özellikle uzun süreli bellekte yeni dendritik dikenlerin büyümesi veya önceden var olan dikenlerin genişlemesi aracılık etmektedir. Dendritik dikenler gelen uyarıcı aktivitesinden etkilenen plastik yapılar olduğundan, diken dinamikleri, bir ömür boyu belleğin korunmasında etkili olabilirler. Diken döngü hızındaki yaşa bağlı değişiklikler, diken stabilitesinin gelişimsel öğrenmeyi etkilemektedir. Gençlerde, dendritik diken döngüsü nispeten yüksektir. Bu yüksek diken dönüş hızı, kritik gelişim dönemlerini karakterize edebilir ve ergenlikteki öğrenme kapasitesini yansıtabilir (Dickstein vd., 2016).

Dendritik diken stabilitesindeki deneyime bağlı değişiklikler, uzun süreli belleğin korunmasında rol oynayan bir mekanizma olarak diken döngüsüne işaret etmektedir. Deneyimin yapısal plastisite üzerindeki etkisi iki modelle tanımlanmıştır. Deneyim ve aktivite, öğrenmeye izin vermek için anlamlı bilgileri depolayan ilgili sinaptik bağlantıların oluşumunu sağlamaktadır. Öte yandan, aşırı sinaptik bağlantılar oluştuğunda deneyim ve aktivite, yabancı sinaptik bağlantıların budanmasına yol açamaktadır. Böylece diken stabilitesi sağlanır. Beceri eğitiminin eski dikenlerin dengesini bozarken yeni dikenlerin oluşumuna ve stabilizasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Yeni bir becerinin öğrenilmesi sinir devrelerinin yeniden bağlanma sürecini içermektedir. Dikenin yeniden şekillenmesinin kapsamı öğrenmenin başarısıyla ilişkili olduğundan, yapısal plastisitede çok önemli bir rol oynamaktadır (Ghani vd., 2017). Zenginleştirme ve eğitim diken oluşumu ve stabilitesindeki artışlarla ilişkili iken, uzun süreli duyusal yoksunluk, diken eliminasyon hızında bir artışa yol açar ve bu nedenle uzun süreli sinir devrelerini etkiler. Bazen dikenler kaybolur (bu "budama" özellikle erken gelişim sırasında yaygındır); bazen boyutlarını ve şekillerini değiştirirler. Boyut ve şekildeki değişiklikler aktiviteye bağlı olmaktadır. Bunun da bellek izlerinin oluşumunda rol oynadıklarına dair önemli kanıtlar vardır. Çoğu uyarıcı sinaptik temas dikenlerde meydana gelmektedir. Bunun yanında GABA'nın aracılık ettiği sinaptik temaslar ile inhibitör etki meydana gelmektedir (Qian & Sejnowski, 1990).

Dikenlerde hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ile diken morfolojisinde değişiklikler olmaktadır (Şekil 3). Diken hücre iskeleti, aktin filamentleri (F-aktin) ve mikrotübül bileşenlerinden oluşmaktadır. Bu sırada spesifik

genlerden biri aktifleşir. Bu aktivite ile düzenlenmiş hücre iskeleti ile ilişkili protein (Arc) sentezlenir. Yeni sentezlenen Arc mRNA, yerel olarak aktivite olmuş sinapslara yönelir. Arc mRNA'nın hareketi NMDAR aktivitesine bağlıdır. Ark ekspresyonundaki bir artış, sinapsın ve stabil LTP oluşumunu sağlayan dendritik dikenlerde F-aktin ağının genişlemesini teşvik eder (Bramham vd., 2010). Proteinler genellikle etki bölgesinde üretilirler, ancak üretildikleri RNA'lar doğru noktaya ulaşana kadar etkisiz (susturulmuş) tutulurlar. RNA'nın susturulması yerel görevleri ile ilgilidir. Hemen hemen tüm hücrelerin farklı biyolojik görevleri ayırmalarını sağlayan yapıları vardır. Örneğin, nöronlar, diğer hücrelerden girdi alan dendritlere, bilgiyi bütünleştiren ve diğer nöronlara sinyal ileten aksonlara sahiptir. LTP mevcut sinapsları kuvvetlendirir ve yeni sinapstik bağlantılar oluşturur. Beyindeki çoğu uyarıcı sinaps, dendritik dikenler üzerinde sonlanır. Bir dikenin boynunun kısaltılması veya genişletilmesi, dendrite kalsiyum akışını etkiler (Higley & Sabatini, 2012).



Şekil 3: LTP Sonrası Yeni Dendritik Dikenlerin Oluşumu (Matsuzaki, vd., 2004)

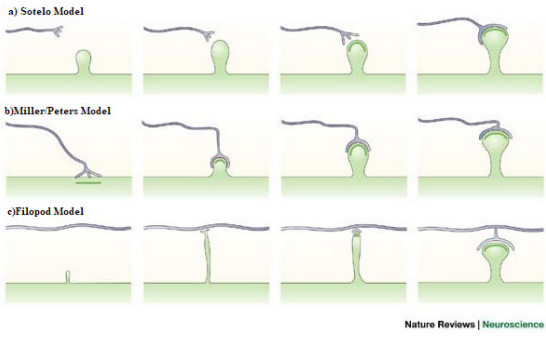
Diken büyümesi, hücre iskeleti filamentlerinin yapısına bağlıdır. Mikrofilamentlerin aktin filamentleri, PSD (postsinaptik dansite) ile yakından ilişkileridir. Aktin filamentinin yeniden düzenlenmesi sırasında LTP de dikenin büyüme sürecine katkıda bulunur. AMPA glutamat reseptörlerinin diken morfolojisi üzerinde stabilize edici bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Sinapslarda glutamat salımı ile AMPAR aktivasyonu, dendritik dikenleri korumaktadır. LTP indüksiyonundan 10 dakika sonra AMPA reseptörleri fosforlanır ve postsinaptik membrana eklenir. Bu süreç, 30 dakika içinde postsinaptik yoğunluğun (PSD) boyutunda bir artışa ve delikli sinapsların üretilmesine yol açar. Bir saat sonra çoklu dikenlere sahip sinapslar oluşur. AMPA reseptörlerinin eklenmesi PSD'nin büyümesine ve nihayetinde çoklu dikenlerden oluşan sinapsların oluşumuna yol açar. Daha sonra, hücre yapışma (adezyon) moleküllerini içeren retrograd iletişim, tamamen yeni, bağımsız bir sinaps oluşması için uygun presinaptik yapı oluşturur. Bu hipoteze göre LTD ise PSD'nin büzülmesine ve sonunda dendritik dikenin ve buna karşılık gelen presinaptik yapının tamamen kaybolmasına yol açmaktadır (Matsuzaki vd, 2001; Lamprecht & LeDoux, 2016).

1.2. Spinogenez (Dendritik Dikenlerin Oluşumu)

Dendritik dikenler, dendritik süreçler başladıktan sonraki gelişim sırasında ortaya çıkmaktadır. Dikenlerin ya doğrudan dendritik şaftlardan oluştuğunu ya da başları olmayan dendritik filopod'ların uzun ve ince çıkıntılarından dönüştüğü düşünülmektedir. Filopod; iplik şekilli olan ve uca doğru incelen, hareket edebilen hücrelerde bulunan bir yalancı ayak türüdür. Filopodlarda aktinler bulunmaktadır. Gelişimin erken aşamalarında, dikenler ve presinaptik aksonlar arasında sinaptik temaslar zaten mevcuttur. Bu da diken oluşum sürecinin nöronlar arasındaki temas ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Gelişim sırasında spinogenez (diken oluşumu) ve sinaptogenez (sinaps oluşumu)'in meydana gelebileceği birkaç alternatif yol vardır. Birincisi dendritler yakın bölgelerdeki potansiyel aksonal temaslardan ince-uzun dendritik filopod üretirler. Uygun presinaptik aksonun yakalanması ve seçilmesi, sonunda filopodlar olgunlaşarak dikenlere dönüşürler. Bu görüşle tutarlı olarak, dendritik filopod, yoğun spinogenez döneminde genç gelişen beyinde bol miktarda bulunur. İkinci yolda dikenler bazen filopod'dan ziyade doğrudan dendritik şaftlardan oluşabilmektedir. Diken gelişiminin önemli bir yönü, yeni oluşan dikenlerin çoğunun oluşturulduktan hemen sonra elimine edilmesidir. Bu da stabil dikenlerin oluşumunda oldukça seçici bir süreç olduğunu düşündürmektedir (González-Burgos, 2012; Kasai vd., 2010).

Spinogenez için üç model önerilmiştir (Şekil 4). Sotelo modelinde, dikenler aksonal terminalden bağımsız olarak ortaya çıkar. Miller/Peters modelinde, terminal aslında dikenin oluşumunu indükler. Son olarak filopod modelde, bir dendritik filopodyum, bir aksonal terminali yakalar ve bir diken haline gelir. Filopod, iç kısmı uzunlamasına düzenlenmiş aktin filamentlerinden oluşan 3-40 µm uzunluğunda filamentli yapılardır (Zhang & Benson, 2000).

Son kanıtlar, dendritik dikenlerin dinamik varyasyonlarının, sinaptik bilgilerin farklı şekilde işlenmesiyle doğrudan ilişkili olduğunu ve bunun öğrenme ve hafıza süreçlerinin altında yattığını



Şekil 4: Spinogenez (Diken Oluşumu) Modelleri (Yuste & Bonhoeffer, 2001)

göstermektedir (Bourne & Harris, 2008; Matsuzaki vd., 2004). Dendritik dikenlerde glutamat aracılı uyarım, glutamat kainat (KA), AMPA ve NMDA reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. LTP'nin uyarılması, ince sessiz tipteki küçük dikenlerde, AMPA ve NMDA'nın ile sinapsın çevresinde bulunan metabotropik reseptörlerin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Sinaptik bir uyarıyı takiben, dikenlerde yapısal değişiklikler birkaç dakika içinde gerçekleşmektedir (Muller vd., 2000). Bu tür modifikasyonlar meydana geldiğinde, glutamat reseptörlerinin dağılımı da değişir (Luján vd., 1996). Hem iyonotropik hem de metabotropik reseptörler, kısa (geçici) ve uzun süreli (kalıcı) sinaptik plastisitede yer almaktadır (Bennett, 2000).

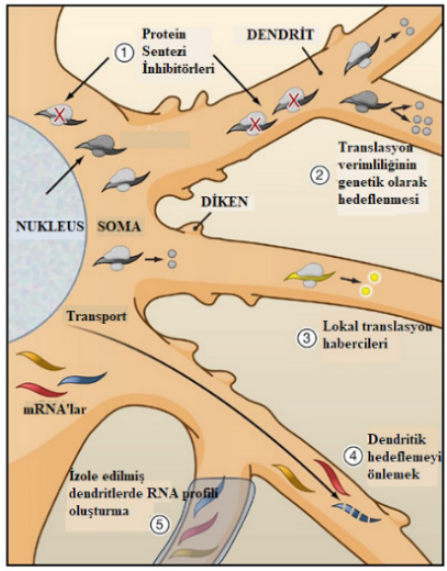
2. LOKAL PROTEİN SENTEZİ ve miRNA

2.1. Lokal (Yerel) Protein Sentezi

Yakın zamana kadar protein sentezinin nöronun gövdesinde yapıldığı varsayılıyordu. Yerel protein sentezi fikri, ribozomların nöronal dendritlerde gözlenmesi ile ortaya atılmıştır. Bu fikir ilk olarak Bodian (1965) tarafından açıklanmıştır. Fakat konunun önemi Steward & Levy (1982)'nin sıçanların merkezi sinir sistemi nöronlarında dendritik ribozomal grupları keşfetmesiyle başlamıştır. Bu grup ribozomlar sinaps zarında membran benzeri depolar oluşturduğu görülünce dikkatler buraya yönelmiştir. Bu ribozomal gruplar dentridlerde devam eden protein sentezinin ilk güçlü göstergesi olmuştur. Sentezlenen proteinlerin, sinapsların anahtar bileşenleri olabileceğini ve sinaptik aktivite tarafından düzenlenebileceği üzerine spekülasyonların doğmasına yol açmıştır (Steward & Levy, 1982; Aakalu vd., 2001). Geçen yirmi yılda yerel protein sentezi hipotezi oldukça fazla deneysel destek görmüştür. Ayrıntılı analizler nöronlardaki bu lokal bölgelerde; golgi aparatı, endoplazmik retikulum, translasyon faktörleri, rRNAları da içeren hemen hemen bütün protein sentezi sistemi bileşenlerini içerdiklerini göstermiştir (Gardiol vd., 1999; Pierce vd., 2000). Bunun yanısıra dendritlerde izole edilen mRNAlar ve onların kodladığı proteinler, lokal protein sentezinin işlevlerine ait önemli ipuçlarıdır. Steward ve Levy tarafından tahmin edildiği gibi bu mRNA'lar tarafından kodlanan bazı proteinler sinapsın işlevini düzenlemektedir (Hollmann & Heinemann, 1994; Steward & Levy, 1982).

Yerel protein sentezinin sinaptik plastisitede (muhtemelen öğrenme ve belleğin hücresel temelinde) önemli rollere sahiptir. Nöronun uyarılması ile başlatılan bölgesel protein sentezi, aktive edilmiş sinapsların modifikasyonu

için anahtar faktörlerin sentezlenmesini sağlamaktadır. Lokal protein sentezi, NMDA'ya bağlı uzun süreli güçlenme (LTP) ve mGluR'ye bağlı uzun süreli depresyon (LTD) ile bağlantılı olarak karakterize edilmiştir. mRNA sentezinin dendritik dikenler içindeki subsinatik bölgelerde meydana geldiği varsayılmaktadır (Kelleher vd, 2004b; Klann ve Dever, 2004). Son on yıl içerisinde, bölgesel protein sentezinin bazı sinapsların yapısını değiştirdiği ve yeni sinaptik bağlantıların meydana gelmesinde etkili olduğu bulunmuştur (Martin& Zukin, 2006). Bu değişimler şunladırdır: (1) BDNF tarafından uyarılan hipokampal bölgedeki schaeffer kollateral sinapslarının şekillendirilmesi, (2) Seratonin tarafından uyarılan duyusal motor sinapslarının kolaylaştırılması, (3) mGluR'ye bağımlı hipokampal nöronlarının uzun süreli depresyonu'dur. Dendritlerde lokal protein sentezi, sinaptik iletimin hızlı bir şekilde gerçekleşmesi için gereklidir (Kang & Schuman, 1997).



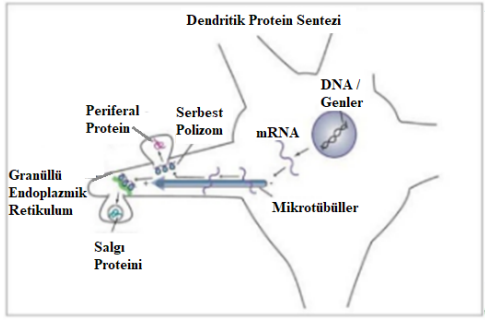
Şekil 5: Dendritik Protein Sentezinin Bellekteki Rolü (Sutton & Schuman, 2006)

Diğer bir ifadeyle dendritik protein sentezi uzun üreli sinaptik plastisite için gereklidir. Yerel translasyon'un bellek işlemlerinin çeşitli yönlerine katkıda bulunmaktadır. Bu bulgular yerel dendritik protein sentezinin bellek ve sinaptik plastisitedeki rolünü inceleyen deneyler sonucunda elde edilmiştir. Şekil 5'de Bu deney basamakları görülmektedir. (1) Protein sentezi inhibitörleri, spesifik olarak nöronal dendritlerden ziyade nöronal protein sentezini inhibe eder (Sutton vd., 2006). (2) Translasyon verimliliğini değiştirmek için genetik yaklaşımlardan yararlanılmıştır (Costa-Mattioli vd., 2005; Banko vd., 2006). (3) Floresan translasyon teknolojileri dendritik protein sentezindeki değişiklikleri izlemek için kullanılmıştır (Aakalu vd., 2001; Ashraf vd., 2006). (4) Spesifik mRNA'ların normal dendritik hedeflemesine müdahale edilmiştir (Miller vd., 2002). Bununla gen ürününün lokal dendritik sentezini önlemektedir. Böylece proteinin yapısal sinaptik ifadesi değiştirilir (Miller vd., 2002). (5) Mekanik olarak izole edilmiş dendritlerde lokal

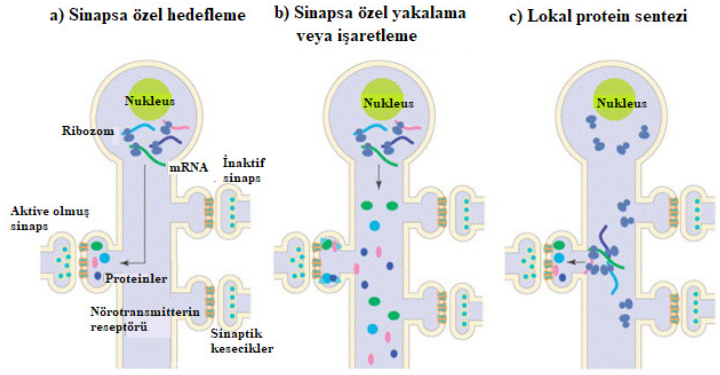
dendritik mRNA popülasyonunun belirlenmesi (Miyashiro vd., 1994; Mocca vd., 2003).

Çeşitli hücre tiplerinde mRNA›ların farklı hücre altı bölgelerdeki lokalizasyonu, gen (ekspresyonu) ifadesini düzenleyen önemli bir mekanizmadır. Yerel mRNA›ların translasyonu, gen ekspresyonunun kontrolünü merkezden uzaklaştırır. Merkezi kontrolün bir kısmını nukleus'tan farklı hücre altı kompartımanlarına kaydırmaktadır. Böylece hücrenin spesifik bir bölümünün makromoleküler kompozisyonunun hızla değiştirilebilmektedir. Öğrenmeyle elde edilen bilginin kalıcı olarak depolanması gen ekspresyonu ve protein sentezi gerektirmektedir. Kalıcı belleğin oluşumu sırasında sentez edilen proteinlerin sinapslarda yeniden yapılanma sürecine katılmaktadır (Bramham & Wells, 2007). Dendritlerdeki lokal protein sentezi de kalıcı sinaptik plastisiteyi destekleyerek bellek süreçlerine katkı sağlamaktadır. Dendritik protein sentezi dikenlerin dallanmasında ve genişlemesindeki uzun dönemli değişiklikleri desteklemektedir (Bramham, 2008; Bradshaw, vd., 2003).

Uzun süreli, transkripsiyona bağlı sinaptik plastisite biçimlerinin sinapsa özgü bir şekilde nasıl meydana gelebileceğini açıklamak için bazı modeller öne sürülmüştür. Bu modellerden birincisine göre, gen ekspresyonunun ürünleri hücrenin tamamına iletilir. Ancak yalnızca sinaptik aktivite ile etiketlenmiş bir sinapsta sinaptik gücü arttırma işlevi görür. İkinci modele göre, sinaptik stimülasyon, mRNA veya protein gibi moleküllerin hücre somasından gönderilen uyarılarla sinapsın değişmesidir. Üçüncü model, dendritik olarak lokalize mRNA'ların lokal translasyonunu içermektedir Protein sentezinin substratları (mRNA), ihtiyaç duyulana kadar baskılanmış halde tutulmaktadır (Sutton & Schuman, 2006).



Şekil 6: Dendritik Protein Sentezi
(Hillefors vd., 2007)

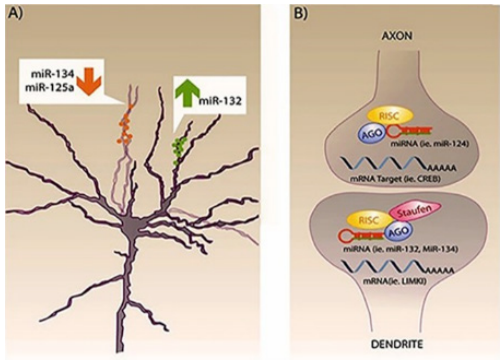


Şekil 7: Sinaptik Plastisitede Lokal Protein Sentezinin Fonksiyonları (Jiang & Schuman, 2002)

Şekil 7'de lokal protein sentezinin sinaptik plastisitedeki rolü; (a) Sinaptik plastisiteye doğrudan katılarak, (b) Sinaps-hücre gövdesi iletişimini kolaylaştırarak, (c) Hücre gövdesindeki protein sentezi ile işbirliği yaparak gerçekleşmektedir.

2.2. miRNA

miRNA (mikroRNA)'lar mRNA'lara bağlanan kısa ve kodlamayan RNA molekülleridir. Protein translasyonunu posttranskripsiyonel olarak düzenleyebilirler. Önceleri "junk (çöp) RNA" lar olarak bilinmekteydi. Son zamanlarda insan genlerinin 2/3'ünü kontrol ettiği tahmin edilmekte ve birçok fizyolojik süreçte yer alan moleküller olarak kabul edilmektedir (Hu & Li, 2017). Çok sayıda miRNA'nın hipokampus ve kortekste ifade edildiği gösterilmiştir. miRNA nöronlarda lokal protein sentezi ve sinaptik plastisitenin kontrolünün miRNA'lar ile yapıldığı açıklanmıştır (Steward &Levy



Şekil 8: miRNA'ların Nöral Plastisitedeki Rolü (Bredy vd., 2011). (A) Gelişimin erken döneminde dendrit oluşumunu düzenleme, (B) Sinapslarda translasyonu lokal olarak düzenleme

1982; Steward & Schuman, 2001). miRNA'lar protein sentezinin transkripsiyon sonrası (posttranskripsiyonel) düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır. Bu posttranskripsiyonel düzenlemenin tüm biyolojik süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir. Gelişimin erken dönemlerinde dendrit ve sinaps oluşumunun yanı sıra miRNA'lar yetişkin beyninde sinapslarda, dendritik dikenlerde ve soma'da lokal protein sentezini kontrol etmektedir. Bu yönleriyle miRNA'lar, nöronal gen ekspresyonunu regüle ederek belleğe entegre olduğu düşünülen "sinaptik özgüllüğe" aracılık ederler (Tai & Schuman, 2006).

miRNA'lar kodlamayan RNA'lardandır. DNA'dan transkripsiyonu yapılan ancak proteine transkripsiyonu yapılmayan genler tarafından kodlanırlar. Birçok miRNA, sinir sisteminde uzamsal ve zamansal olarak kontrollü bir şekilde yüksek oranda ifade edilmektedir. Bu bulgular, miRNA aktivitelerine dayalı gen düzenleme ağlarının beyin fonksiyonu için özellikle önemli olabileceğini vurgulamaktadır. Gerçekten de, miRNA'lar, dendritlerin yeniden şekillenmesi ve sinaptik plastisitede yer almaktadır. Ayrıca doğum sonrası gelişimsel ve yetişkin beyninde nöral devrelerin deneyime bağlı adaptif değişikliklerinde de görev almaktadırlar. Protein sentezi çoğu nöronların hücre gövdesinde meydana gelse de, sinapsta lokal protein sentezi görülmektedir. Sessiz olan bir mRNA alt kümesi, RNA bağlayıcı protein kompleksleri tarafından sinapslara taşınmakta ve sinaptik aktiviteye yanıt olarak translasyona uğramaktadır. Bunun sonucunda sinaptik sayı ve güçte değişikliklere katkıda bulunmaktadır (Sutton &Schuman, 2006). Yetişkin sinir sistemindeki miRNA fonksiyonları; sinaptik protein sentezinin düzenlenmesi, dendritik diken morfogenezi ve nöronal plastisitedir. Öğrenme, bellek ve duygular gibi üst düzey fizyolojik beyin işlevlerinde miRNA'ların yer aldığına dair kanıtlar da vardır (Bredy vd., 2011; Salta & De Strooper 2012).

1.3. Dendritik Protein Ekspresyonu

Uzun süreli bellek oluşumunun yeni protein ekspresyonu (ifadesi)'ne bağlıdır. Nöronal dendritteki lokal protein sentezinin nöronal aktivitenin neden olduğu sinaptik değişiklikler için kritik olduğu kabul edilmektedir (Sutton & Schuman 2006). Nöronların farklı tip ve güçteki girdilere yanıt olarak ara bağlantıları seçici olarak değiştirmesi gerektiğinden, bu süreç tam olarak kontrol edilmelidir. Yerel protein sentezi öğrenme, bellek ve sinaptik plastisite için çok önemlidir. miRNA biyogenezi ile ilişkili proteinlerin hepsinin, nukleus'a uzak dendritlerin RNA granülleri içinde ifade edildiğini göstermiştir Son çalışmalar miRNA'ların bellek depolama ve diğer bilişsel

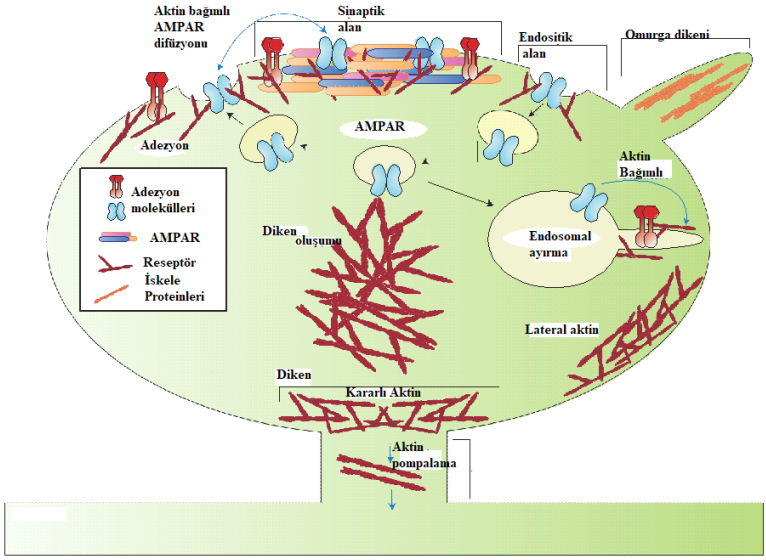
görevler için gerekli olan dendritik protein translasyonunda yer aldığı hipotezini desteklemektedir. Yetişkin beyninde dendritik dallanmalar ve sinaptogenezin düzenlenmesinde yer alan spesifik miRNA'lar henüz yeni tanımlanmaya başlamıştır. Yeni anıların oluşumu sadece yerel protein translasyonunu gerektirmez, aynı zamanda spesifik mRNA'ların transkripsiyonuna da bağlıdır. Yapılan çalışmalar, CREB'e bağlı gen ifadesinin uzun süreli belleğin konsolidasyonunda önemli bir mekanizma olduğunu ileri sürmüştür. CREB'nin davranışsal deneyimler gibi hücre dışı uyaranlar tarafından aktivasyonu, belirli bellek izlerini kodlamak için gerekli olan sinapslardaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri stabilize eden proteinlerin ifadesine yol açmaktadır (Dictenberg vd., 2008).

CREB, bellek oluşumunda en kritik transkripsiyon faktörü olarak kabul edilmiştir (Silva vd.,1998; Kandel, 2009). CREB'nin bellek oluşumu için önemi göz önüne alındığında, CREB ifadesinin de miRNA'ların kontrolü altında olduğunu bilmek özellikle ilgi çekicidir. Yeni çalışmalarda miRNA ekspresyonunun epigenetik olarak düzenlenebileceği düşünülmektedir (Gao vd., 2010). miR-134, CREB mRNA'yı hedefleyerek, CREB aracılı BDNF ekspresyonuna aracılık ederek öğrenme ve belleği etkilemektedir. miR-124, beyin gelişimi sırasında nöronal olmayan genlerin susturulmasında geniş ölçüde yer alır ve bu nedenle nöronal kimliğin korunması için önemli bir faktör olarak görülür. Yapılan bir çalışmada, araştırmacılar miR-124'ün bilinen işlevlerini yetişkin beyninde öğrenme ve belleğin düzenlenmesini içerecek şekilde genişlettilmiştir (Kandel, 2009).

3. SİNAPTİK HÜCRE İSKELETİNİN DÜZENLENMESİ

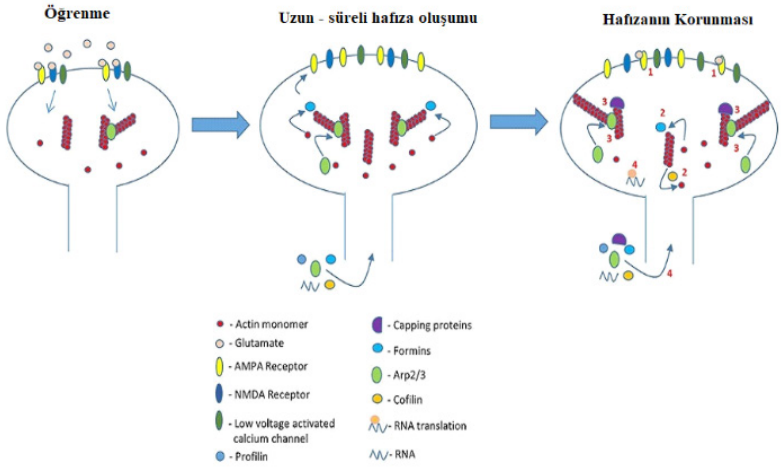
Hücre iskeletini aktin filamentleri oluşturur. Ökaryotik hücrelerde, hücreyi boydan boya saran aktin filamentleri hücreye mekanik desteklik sağlar. Hücrenin şeklini belirler. Ayrıca hücrenin hareket etmesini sağlar. Hücre iskeleti ağırlıklı olarak aktin filamentlerinden oluşur. İlk bakışta basit gibi görünen bu filamentler aynı zamanda şaşırtıcı derecede karmaşıktır. Dinamik olarak spinogenez ve deneyime bağlı plastisite sırasında dikenin ayrıntılı tepkilerini düzenlemek için bir platform görevi yaparlar (Yuste & Bonhoeffer, 2001). Dendritik dikenler, beyindeki uyarıcı sinaptik iletimin çoğunluğu için alıcı siteler olarak hizmet eden dendritik şaftlardan çıkan, morfolojik olarak çeşitli, aktin açısından zengin çıkıntılardır. İlk olarak Cajal (1933) tarafından tanımlanan dendritik dikenler tipik olarak bir diken başı (0.5- 2 μm) ve diken

boynundan (~0,2 µm) oluşmaktadır. Temel işlevleri, sinaptik aktivasyona yanıt olarak biyokimyasal ve elektriksel sinyalleri bölümlere ayırmaktır. Dendritik dikenler, aktin filamentlerinden oluşan bir hücre iskeleti tarafından desteklenmektedir. Bu yoğun şekilde paketlenmiş aktin, dendritik diken oluşumu, sinaptik yapışma, reseptör endositoz - ekzositoz ve sinaptik plastisite rol oynamaktadır (Yuste, 2015).



Şekil 9: Dendritik Dikenlerde Aktin Organizasyonu (Spence & Soderling, 2015).

Öğrenme, diken yapısını ve uzun süreli belleği korumak için korunan yeni aktin hücre iskelet yapısı iskeletinin oluşmasına yol açmaktadır (Frost vd., 2010). Öğrenme sırasında glutamat ve diğer sinaptik reseptörlerin aktivasyonu, diken morfolojisinde ve bellek oluşumunda değişikliklere yol açan aktin hücre iskeleti oluşmasına yol açar. Bu yeni aktin hücre iskeleti, diken morfolojisini ve uzun süreli belleği korumak için bellek dikenlerinde korunur. Dendritik dikenlerin yapısı, öğrenme oluştuktan sonra aylar veya yıllar boyunca stabil olabilir. Ancak diken yapısını destekleyen aktin filamentleri dakikalar, saatler içinde değişir. Dikenlerdeki F-aktin›in %80›den fazlası her dakika değişir (Star vd., 2002). Aktin öğrenmeden sonra yeni şekillendirilmiş dikenlerin hücre iskeletinin oluşmasını sağlar.



Şekil 10: Yeni Dendritlerde Hücre İskeletinin Oluşumunda Aktin Proteinleri
(Basu & Lamprecht, 2018)

Olgun dikenlerin yapısını oluşturan boyun ve başlar, dallanmış ve doğrusal aktin filamentlerinin bir karışımından oluşur. Bu nedenle, aktin filamentlerinin uzunluğu ve ağ yapısı, diken morfolojisini korumak için sabit bir durumda olmalıdır. Proteinler sinaptik aktivasyon veya öğrenmeden sonra spesifik dikenlere yer değiştirebilir (Matsuo vd., 2008). Dikenlerdeki aktin düzenleyici proteinlerin konsantrasyonlarını sabit durumda tutar. Böylece aktin hücre iskeleti yapısını korur. Gerçekten de, aktin düzenleyici proteinlerin konsantrasyonunu veya aktivitesini değiştirmek, dikenlerin stabilitesini etkileyebilir (Bosch vd., 2014). Dikenler ayrıca, deneyime dayalı nöronal ağ iyileştirmesinde yer alabilecek uzun süreli depresyona (LTD) yol açan uyarımdan sonra küçülebilir (Nägerl vd., 2004; Zhou vd., 2004). LTD kaynaklı dikenlerin büzülmesi, daha az karmaşık dallı F-aktin ağı ve daha az F-aktin ile yeni bir sabit duruma yol açabilir. Buna sinapstaki AMPA reseptörlerinin azalması da eşlik edebilir (Shepherd & Huganir, 2007).

3.1. Aktin Hücre İskeleti ve Sinaptik Adezyon

Aktin hücre iskeleti, dendritik dikenlerin oluşumu ve ortadan kaldırılması, stabilitesi, hareketliliği ve morfolojisi ile yakından ilgilidir (Hotulainen & Hoogenraad, 2010). Aktin hücre iskeletinin hafıza oluşumu için gerekli olduğu gösterilmiştir. Transsinaptik adezyon molekülleri, aktin hücre iskeletini düzenlemeleri yoluyla sinaps oluşumunda, adaptasyonunda ve sürdürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Öğrenme sırasında glutamat reseptörlerinin ve

kalsiyum kanallarının aktivasyonunun, spesifik aktive edilmiş dikenlerde aktin yapısında ve nöronal morfogenezde değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Daha sonra, bu sinapslarda kendiliğinden glutamat salınımı ile AMPA reseptörlerinin aktivasyonu, aktin dinamiğinin baskılanmasında ve yeni aktin yapısının korunmasında rol oynamaktadır (Chazeau vd., 2014). Dendritik diken morfolojisi ve sayısındaki değişikliklerin bellek oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bailey, vd., 2015). Örneğin, bağlamsal korku koşullandırması, hipokampal CA1 ve anterior singulat kortekste dendritik dikenlerin yoğunluğunda bir artışa yol açmaktadır (Vetere, vd., 2011).

Gözlemlerden ortaya çıkan önemli bir soru, öğrenmenin neden olduğu diken oluşumunun ve morfogenezin uzun süreli belleği sürdürmek için uzun bir süre boyunca stabil olup olmadığıdır. İlk olarak, dikenlerin günler veya yıllar boyunca stabil olduğunu gösteren çok sayıda gözlem vardır. İkincisi, diken stabilitesi uzun süreli bellek kalıcılığı ile ilişkilidir. Örneğin, yeni oluşan dikenlerin bir kısmı haftalar boyunca varlığını sürdürür ve kararlı dikenlerin miktarı öğrenme sonrasındaki performansla ilişkilidir (Yang, vd., 2009; Honkura vd., 2008; Chazeau vd., 2014). Öğrenme kısa süre sonra kesildiğinde dikenler küçülmekte ve bazıları yok olmaktadır. Öğrenme uzun bir müddet devam ettiğinde ise uyarı kesilmesine rağmen, dikenlerin büyümüş hali kalıcı hale gelmektedir (Lamprecht vd., 2006; Dent vd., 2017). Diken boyutlarındaki bu değişimler, öğrenme süreci açısından değerlendirildiğinde, geçici ise kısa-dönem, kalıcı ise uzun-dönem bellek davranışına etki eder (Knott vd., 2006). Uzun süreli anılar yıllarca sürer. Anıları kodlayan nöronal süreçler, bellek var olduğu sürece devam eder. Nöronal morfolojideki, özellikle dendritik dikenlerdeki değişikliklerin, belleğin oluşumunun ve stabilizasyonunun korunmasında önemlidir. Aktin hücre iskeleti değişikliklerinin korunmasının, diken morfolojisinin ve belleğin uzun bir süre korunmasında rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Gafarov, 2018).

3.2. Adezyon Molekülleri

Sinir sisteminde, nöronlar arasında sinaps olarak bilinen temas noktalarında bilgi alışverişi yapılır. Kimyasal sinaps oluşmadan önce, tipik olarak bir akson ve bir dendrit arasında fiziksel bir temas oluşur. Temas ve sinaps oluşumunun genellikle bir aksonal filopod (genellikle bir büyüme konisinden) ile bir dendritik şaft arasında meydana geldiği düşünülmektedir (Ahmari vd., 2000; Jontes vd., 2000). Bununla birlikte, dendritik filopod'un da sinaps oluşumunda aktif bir rol oynadığı görülmüştür (Jontes vd., 2000). Nöronların kritik moleküllerinden

biri olan hücre adezyon molekülleridir (CAM) (Washbourne vd., 2004). CAM'lerin hücre dışı alanının adezyon özelliği, spesifik sinaptik temasların oluşturulmasında pre ve post-sinaptik nöronlar arasında kararlı etkileşimler sağlamak için çok önemlidir.

Çeşitli CAM molekülleri arasındaki homofilik ve heterofilik etkileşimlerin moleküler mekanizmalarının beyindeki nöronlar arasında milyarlarca sinaptik temas kurmak için gerekli olduğu öne sürülmüştür. Spesifik hücre adezyon molekülleri (CAM'ler) pre- ve postsinaptik bölgelerde birikirler. Bu moleküller hücre içi ve hücre dışı iskele proteinleri ile etkileşerek sinaptik farklılaşmayı başlatırlar. Presinaptik membran, postsinaptik membran ve sinaptik aralık nöronal iletimin temel yapısal birimlerdir. Sinapslar yüksek seviyede adeziv (yapışkan) özellik göstermektedirler. CAM'ler pre- ve postsinaptik membranların uzamsal ve zamansal olarak koordineli bir biçimde yapılandırılmasını sağlamaktadır. sinaptik hücre adezyonunun sinaps gelişiminde oldukça önemlidir.

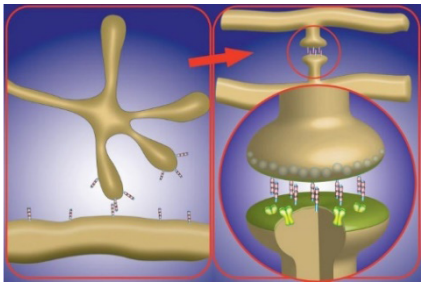
CAM'ler yalnızca nöral devreler oluşturmak için bir kılavuz molekül olarak çalışmakla kalmaz, aynı zamanda yetişkin nöral devrelerinde sinaptik özellikleri ayarlamak için de önemlidir. Aktif sinapsların temel bir bileşeni olarak CAM'ler, nöronlar arasındaki aktivitenin aracılık ettiği sinyal iletiminde yer alır. CAM'lerin nöronal gelişim ve plastisitenin uzamsal-zamansal rollerini anlamak gerekir. CAM'ler sinapsa özgü temaslar oluşturduğu ve sinaptik plastisiteyi kontrol ettiği moleküler mekanizmalar hakkında bilgi vermektedir. Gelişen nöral devrelerde, CAM'ler belirli aksonal projeksiyonlar ve sinaptik temaslar oluşturmada aktif oyunculardır. Membran-membran yapışması ile, CAM'ler akson fasiküllerinin sertlik seviyesini, akson terminallerinin büyümesini ve sinaptik dikenleri ayarlamaktadır (Petersen & Gerges, 2015; Fuguna vd, 2009; Levy vd., 2014).

Sinapsların oluşumu sırasında, aksonal büyüme konileri ile dendritler filopod benzeri uzantılar yaparak ilk teması sağlarlar. Aktiviteye bağlı olarak sinapslar, hücre adezyon molekülleri ile yeniden şeklillenirler. Böylece sinapslarda fonksiyonel ve yapısal plastisite gerçekleşir. Başlangıçta 13 nm genişliğinde olan sinaptik aralık, 20 nm'lik sinaptik yarığa dönüşür. Sinaptik Adezyon Molekülleri, sinaptik yarığı geçen tüm proteinlere verilen isimdir. Sadece hücre adezyonunda rol oynamazlar. Hücreler arası trans-sinaptik iletişimde de görev alırlar. CAM'ler hücrelerin birbirlerini tanımasında ve sinaptik temas bölgelerinin stabilizasyonunu sağlamada mekanik desteklik sağlar. Aynı zamanda nörotransmitter reseptörleri ve aktin hücre iskeleti gibi

yapıların kurulumunu sağlayarak sinaps organizasyonunu sağlamaktadırlar. Fiziksel adezyonda yanında, aktiviteye bağlı olarak sinaps oluşumu, diken morfolojisi ve sinaptik reseptör fonksiyonunu da kontrol ederler. Sinaps oluşumu çok basamaklı bir süreçtir. Bunlar, sinaptik temasların kurulumu, pre-post sinaptik yapıların tesis edilmesi, yeni oluşmuş sinapsların işlevsel özelliklerini kazanması ve sinaptik plastisitenin oluşmasıdır (Duncan vd., 2021).

Yeni oluşmuş sinapsların işlevsel özelliklerini kazanması için sinapsların kendi moleküler bileşenlerinin organizasyonu ile fonksiyon kazanması gerekir. Bu da sinapsa spesifik özellikler katmaktadır. Sinaptik adezyon molekülleri, kimyasal sinapsların tanınması, moleküler kurulumu ve özelleşmesinde rol oynayan farklı tipte protein moleküllerini içermektedirler. Adheziv ve fonksiyonel özgüllükleri ve sınırlı sayıda değişkenlik gösteren ekstraselüler domainlere bağlıdır. Domainler, tekrarlayan birimlerdir. Olası etkileşim sayısını arttırır, sinaptik yarığın içine doğru çıkıntı yapmasına veya yarık boyunca uzanmasına olanak sağlar ve mekanik destek sağlamaktadır. İmmunoglobulin (Ig), Kaderin ve Lösin önemli domainlerdendir. Nöreksin ve nöroglinler sinaptik adezyon molekülleridir. Hücre adezyon molekülleri ve sinyal iletim proteinleri, sinapsların oluşumunda, sinapsların sınırlarının belirlenmesini, sinaptik bileşenlerin karşılıklı gelmesini ve oluşmuş sinapsların olgunlaşmasını sağlamaktadır (Khanal & Hotulainen, 2021).

Sinaptik olarak lokalize birkaç adezyon molekülünün bir örneği olan SynCAM, presinaptik ve postsinaptik terminalleri bir arada tutmak için sinapsta kalır. Presinaptik terminal, sinaptik veziküller ile doldurulur ve nörotransmiter reseptörleri postsinaptik zar tarafından alınır. Son zamanlarda, bireysel adezyon moleküllerinin fonksiyonel çalışmaları, sinaps oluşumu, diken morfogenezi ve sinaptik plastisitedeki rolleri hakkında zengin bilgiler sağlamaya başlamıştır. Birbirinden farklı yapışma sistemleri, yapışkan etkileşimlere aracılık etme yeteneğini paylaşsa da, sinaps oluşumunun belirli yönlerini ayrı ayrı kontrol ederler (Washbourne vd., 200; Körber & Stein, 2016; Stanton &Sarvey, 1984; Frey vd., 1988).



Şekil 11: Aksodendritik Temasın Olgun Bir Sinapsa Dönüşümünü (Washbourne vd., 2004)

3.3. Calpain Enzimi

Uzun süreli bellek depolamasında sinapslarda oluşan şekilsel değişiklikler, yeni sinaps oluşumları, enzimatik etki ve yeni protein üretimi ile gerçekleşmektedir. Uzun süreli bellek için nörona yeterli miktarda sodyum girmesi gerekir. Hücre içine sodyum iyonu girdikten sonra, calpain ismi verilen proteini parçalayan bir enzim oluşur. Dentritin içinde proteinden bir iskelet vardır. Calpain bu iskeleti yıkar. Böylece dentritin uç kısmının şekli değişerek impulsa karşı direnç azalır ve impuls (bilgi) kolayca bu bölgeden geçer. Nörona impulsun iletilebilmesi için gerekli alt yapı oluşturulur. Sonuçta, bilginin hatırlanabilmesi için gerekli olan sinir otobanı hazırlanmış olur (Baudry vd, 2013).

3. SİNAPSLARIN POSTSİNAPTİK ORGANİZASYONU

Memeli beynindeki eksitatör sinapslar küçük dendritik dikenlerde meydana gelir. İnhibitör sinapslar ise dendritik şaft boyunca, hücre gövdelerinde ve akson başlangıç segmentlerinde meydana gelmektedir. Eksitatör sinapslarda postsinaptik terminalde nörotransmitter reseptör içeriği, morfolojik yapı, moleküler içerik ve organizasyon bakımından inhibitör sinapslardan farklıdır. Sayıca daha fazla bulunmaları ve kendine özgü yapılanmaları nedeniyle eksitatör (glutamaterjik) sinapsların postsinaptik yapısı daha detaylı bilinmektedir (Dosemeci vd., 2016).

4.1. Eksitatör Sinapslarda Postsinaptik Dansite

Eksitatör sinapslar morfolojik ve fonksiyonel olarak özelleşmiştir. Dendritik dikenlerin uç kısmında lokalize postsinaptik dansite (PSD) yapısı ile karakterize edilmişlerdir. Presinaptik uçtan salınan glutamat ile aktive olan GluR, İlişkili sinyal iletim elemanları ve diğer yapısal proteinleri içermektedir. Possinaptik nöronda, yüksek miktarlarda bulunan iskele proteini PSD'nin tüm elemanlarını birarada tutar. PSD'nin bu elamanları; glutamat reseptörleri, diğer postsinaptik membran reseptörleri, sitoplazmik sinyalizasyon enzimleri, adezyon molekülleri, ve hücre iskeleti elemanlarıdır. PSD'nin genel fonksiyonları, pre-postsinaptik membranların karşılıklı gelmesine aracılık etmek, postsinaptik reseptörleri belirli bir lokalizasyonda kümelendirmek ve postsinaptik reseptörlerin aktivasyonu ile biyokimyasal sinyal iletimi arasında bağlantı kurmaktır. Post sinaptik dansite, elektron mikrograflarında bulanık, elektronca yoğun kalınlaşmalar olarak gözlenmektedir. PSD, presinaptik aktif bölgenin tam karşısına denk gelir, postsinaptik plazma membranına tutunmuş proteince

zengin bir yapıdır ve sitoplazmik aktin filamentleri ile bir arada tutulmaktadır (Vyas & Montgomery, 2016).

4.2. PSD'nin Membran Proteinleri

PSD proteinlerinin sadece küçük bir bölümü detaylı olarak bilinmektedir. En iyi bilinen PSD proteinleri, membran proteinleri glutamat reseptörleri, AMPAR, NMDAR, mGluR, CAM ve İyon kanallarıdır. CAM'ler, PSD içerisinde ve çevresinde bulunan postsinaptik membran proteinleri, presinaptik membrandaki proteinlere bağlanarak sinaptik temasın kurulmasında ve karşılıklı hizalanmasın da önemli işlev görmektedirler. CAM'lerin en iyi bilinen örnekleri, Presinaptik olarak Nöreksinler, postsinaptik olarak da Nöroliginlerdir (Boecker, 2006).

KAYNAKÇA

Aakalu, G., Smith, W.B., Jiang, C., and Schuman, E.M. (2001). Dynamic visualization of dendritic protein synthesis in hippocampal neurons. *Neuron, 30*, 489–502.

Ahmari, S.E., Buchanan, J. and Smith, S.J. (2000). Assembly of presynaptic active zones from cytoplasmic transport packets. *Nature Neuroscience, 3*(5), 445-451

Alvarez, V.A., Sabatini, B.L. (2007). Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annual Review of Neuroscience, 30*, 79–97. doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094222

Ashraf, S.I., McLoon, A.L., Sclarsic, S.M., and Kunes, S. (2006). Synaptic protein synthesis associated with memory is regulated by the RISC pathway in Drosophila. *Cell, 124,* 191–205.

Bailey, C. H., Kandel, E. R., and Harris, K. M. (2015). Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 7*, a021758. doi:10.1101/cshperspect.a021758

Banko, J.L., Hou, L., Poulin, F., Sonenberg, N., and Klann, E. (2006). Regulation of eukaryotic initiation factor 4E by converging signaling pathways during metabotropic glutamate receptor-dependent longterm depression. *J. Neurosci. 26*, 2167–2173.

Basu, S. and Lamprecht, R. (2018). The Role of Actin Cytoskeleton in Dendritic Spines in the Maintenance of Long-Term Memory. *Front. Mol. Neurosci. 11*, 143. doi: 10.3389/fnmol.2018.00143

Baudry, M., Chou, M.M., Bi, X.(2013). Targeting calpain in synaptic plasticity. *Expert Opin Ther Targets. 17*(5), 579-92. doi: 10.1517/14728222.2013.766169.

Bennett, M.R.(2000). The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Progress in Neurobiology, 60*(2), 109-137

Bodian, D.(1965). A suggestive relationship of nerve cell RNA with specific synaptic sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 51*, 418-425

Boeckers, T.M.(2006). The postsynaptic density. *Cell Tissue Res. 326,* 409–422. https://doi.org/10.1007/s00441-006-0274-5

Bosch, M., Castro, J., Saneyoshi, T., Matsuno, H., Sur, M., and Hayashi, Y. (2014). Structural and molecular remodeling of dendritic spine substructures during long-term potentiation. *Neuron 82,* 444–459. doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.021

Bourne, J.N., Harris, K.M. (2008). Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annu. Rev. Neurosci. 31*, 47-67

Bradshaw, K.D., Emptage, N.J., and Bliss, T.V.P. (2003). A role for dendritic protein synthesis in hippocampal late LTP. *Eur. J. Neurosci. 18,* 3150–3152.

Bramham, C.R. and Wells, D.G.(2007). Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Neuroscience, 8,* 776 -789

Bramham, C. R. (2008). Local protein synthesis, actin dynamics, and LTP consolidation. *Current Opinion in Neurobiology, 18*(5), 524–531. https://doi.org/10.1016/J.CONB.2008.09.013

Bramham, C., Alme, M.N., Bittins, M., Show all 11 authors Wibrand, K.(2010). The Arc of synaptic memory. *Experimental Brain Research 200*(2), 125-140 doi: 10.1007/s00221-009-1959-2

Bredy, T.W., Lin, Q., Wei, W., Baker-Andresen, D., Mattick, J.S.(2011). MicroRNA regulation of neural plasticity and memory. *Neurobiology of Learning and Memory, 96*, 89–94

Cajal, S. (1933). *Neuronismo o reticularismo?* Las Pruebas Objetivas de la Unidad Anatomica de las Celulas Nerviosas. Madrid: Instituto Cajal.

Chazeau, A., Mehidi, A., Nair, D., Gautier, J. J., Leduc, C., Chamma, I.,et al. (2014). Nanoscale segregation of actin nucleation and elongation factors determines dendritic spine protrusion. *EMBO J. 33*, 2745–2764.doi: 10.15252/embj.201488837

Chen, X. And Walters, K.J. (2015). Structural Plasticity Allows UCH37 to Be Primed by RPN13 or Locked Down by INO80G. *Molecular Cell, 57* (5), 767-768, https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.02.025.

Chklovskii, D.B., Mel, B.W. & Svoboda, K. (2004). Cortical rewiring and information storage. *Nature, 431,* 782-788. www.nature.com/natüre

Costa-Mattioli, M., Gobert, D., Harding, H., Herdy, B., Azzi, M., Bruno, M., Bidinosti, M., Ben Mamou, C., Marcinkiewicz, E., Yoshida, M., et al. (2005). Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2alpha kinase GCN2. *Nature 436,* 1166–1173.

Dent, E. W. (2017). *Of microtubules and memory: implications for microtubule dynamics in dendrites and spines.* Department of Neuroscience, School of Medicine and Public Health, University of Wisconsin–Madison, 28, doi:10.1091/mbc.E15-11-0769

Dickstein, D. L., Dickstein, D. R., Janssen, W. G., Hof, P. R., Glaser, J. R., Rodriguez, A., et al. (2016). Automatic dendritic spine quantification from confocal data with neurolucida 360. *Curr. Protoc. Neurosci. 77*, 1.27.1–1.27.21. doi: 10.1002/cpns.16

Dictenberg, J.B., Swanger, S.A., Antar, L.N., Singer, R.H., Bassell, G.J. A(2008). direct role for FMRP in activitydependent dendritic mRNA transport links filopodial-spine morphogenesis to fragile X syndrome. *Dev. Cell.14*, 926–939.

Dosemeci, A., Weinberg, R.J., Reese, T.S. and Tao-Cheng, J-H. (2016). ThePostsynaptic Density: There Is More than Meets the Eye. Front. *Synaptic Neurosci. 8*, 23. doi: 10.3389/fnsyn.2016.00023

Duncan, B.W., Murphy, K.E. and Maness, P.F(2021) Molecular Mechanisms of L1 and NCAM Adhesion Molecules in Synaptic Pruning, Plasticity, and Stabilization. *Cell Dev. Biol. 9*, 625340. doi:10.3389/fcell.2021.625340

Frey, U., Krug, M., Reymann, K.G., and Matthies, H. (1988). Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res. 452,* 57–65.

Frost, N. A., Shroff, H., Kong, H., Betzig, E., and Blanpied, T. A. (2010). Single-molecule discrimination of discrete perisynaptic and distributed sites of actin filament assembly within dendritic spines. *Neuron, 67*, 86–99

Fukunaga, K., Shioda, N., Miyamoto, E. (2009). *The Function of CaM Kinase II in Synaptic Plasticity and Spine Formation.* In: Lajtha, A., Mikoshiba, K. (eds) Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30370-3_9

Gafarov, F.M. (2018). Neural electrical activity and neural network growth. *Neural Networks, 101,* 15-24, https://doi.org/10.1016/j.neunet.2018.02.001.

Gao, W., Sun, W., Yin, J., Lv, X., Bao, J., Yu, J., et al. (2017). Screening candidate microRNAs (miRNAs) in different lambskin hair follicles in Hu sheep. *PLoS ONE 12*(5), e0176532. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176532

Gardiol, A. et al.(1999). Dendritic and postsynaptic protein synthetic machinery. *J. Neurosci. 19*, 168-179

Ghani, M. U., Mesadi, F., Kanik, S. D., Argunsah, A. O., Hobbiss, A. F., Israely, I., et al. (2017). Dendritic spine classification using shape and appearance features based on two-photon microscopy. *J. Neurosci. Methods 279*, 13–21.doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.12.006

Gipson, C.D., Olive, M.F. (2017). Structural and functional plasticity of dendritic spines - root or result of behavior? Genes Brain Behav. 16(1):101-117. doi: 10.1111/gbb.12324. Epub 2016 Oct 2.

González-Burgos, I., (2012). From synaptic transmission to cognition: an intermediary role for dendritic spines. *Brain Cogn. 80,* (1) 177–183

Gray, E.(1959). Electron Microscopy of Synaptic Contacts on Dendrite Spines of the Cerebral Cortex. *Nature. 183*, 1592–1593 https://doi.org/10.1038/1831592a0

Harris, K.M., Spacek, J., Bell, M.E., Parker, P.H., Lindsey, L.F., Baden, A.D., Vogelstein, J.T., Burns, R. (2015). A resource from 3D electron microscopy of hippocampal neuropil for user training and tool development. *Scientific Data 2*, 150046. doi: 10.1038/sdata.2015.46

Hering, H. and Sheng, M. (2002). Dendrıtıc Spınes: Structure, Dynamıcs And Regulatıon. *Neuroscıence, 2*(12), 880-888

Higley, M.J, Sabatini, B.L. (2012). Calcium signaling in dendritic spines. Cold Spring Harb Perspect *Biol. 4* (4), a005686. doi: 10.1101/cshperspect.a005686.

Hillefors, M., Gioio, A.E., Mameza, M.G., Kaplan, B.B. (2007). Axon viability and mitochondrial function are dependent on local protein synthesis in sympathetic neurons. *Cell. Mol. Neurobiol. 27*, 701 – 716

Hollmann, M. and Heinemann S.(1994). Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci. 17*, 31-108

Holtmaat, A.J., Trachtenberg, J.T., Wilbrecht, L., Shepherd, G.M., Zhang, X., Knott, G.W., Svoboda, K. (2005).Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron. 45*(2), 279-91. doi: 10.1016/j.neuron.2005.01.003.

Honkura, N., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Ellis-Davies, G. C., and Kasai, H. (2008). The subspine organization of actin fibers regulates the structure

and plasticity of dendritic spines. *Neuron, 57,* 719–729. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.013

Hotulainen, P., and Hoogenraad, C. C. (2010). Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. *J. Cell Biol. 189*, 619–629. doi: 10.1083/jcb.201003008

Hu, Z. and Li, Z. (2017). miRNAs in synapse development and synaptic plasticity. Curr Opin Neurobiol. 45, 24-31. doi: 10.1016/j.conb.2017.02.014.

Jiang, C. and Schuman, E.M. (2002). Regulation and function of local protein synthesis in neuronal dendrites. *Trends in Biochemical Sciences. 27*(10), 506-513

Jontes, J.D., Buchanan, J., Smith, S.J. (2000). Growth cone and dendrite Dynamics in zebrafish embryos: early events in synaptogenesis imaged in vivo. *Nat. Neurosci. 3*, 231–237.

Kandel, E. R. (2009). The biology of memory: a forty-year perspective. *J. Neurosci. 29,* 12748–12756.

Kang, H., Welcher, A.A., Shelton, D., and Schuman, E.M. (1997). Neurotrophins and time: Different roles for TrkB signaling in hippocampal long-term potentiation. *Neuron, 19*, 653–664.

Kasai, H., Hayama, T., Ishikawa, M., Watanabe, S., Yagishita, S., Noguchi, J.(2010). Learning rules and persistence of dendritic spines. *E.J.N. 32*(2), 241-249

Kelleher, R.J., Govindarajan, A., and Tonegawa, S. (2004b). Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron, 44*, 59–73.

Khanal, P., Hotulainen, P.(2021). Dendritic Spine Initiation in Brain Development, Learning and Diseases and Impact of BAR-Domain Proteins. *Cells, 10*(9), 2392. doi: 10.3390/cells10092392.

Klann, E., and Dever, T.E. (2004). Biochemical mechanisms for translational regulation in synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci. 5*, 931–942.

Knott GW, Holtmaat A, Wilbrecht L, Welker E, Svoboda K. Spine growth precedes synapse formation in the adult neocortex in vivo. *Nat Neurosci. 9*(9), 1117-24. doi: 10.1038/nn1747.

Korkotian, E., Segal, M. (2011). Synaptopodin regulates release of calcium from stores in dendritic spines of cultured hippocampal neurons. *J. Physiol. 589*(24), 5987-95. doi: 10.1113/jphysiol.2011.217315.

Körber, N., Stein, V.(2016). In vivo imaging demonstrates dendritic spine stabilization by SynCAM 1. *Sci. Rep. 6,* 24241. https://doi.org/10.1038/srep24241

Lamprecht, R. and LeDoux, J.(2004). Structural Plastıcıty And Memory. *Neuroscience, 5,* 45-54

Lamprecht, R., Farb, C.R., Rodrigues, S.M., LeDoux, J.E. (2006). Fear conditioning drives profilin into amygdala dendritic spines. *Nat. Neurosci. 9,* 481–483.

Leuner, B., Gould, E.(2010). Structural plasticity and hippocampal function. *Annu. Rev. Psychol. 61,* 111-40, C1-3. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100359.

Levy, A.D., Omar, M.H., Koleske, A. J.(2014). Extracellular matrix control of dendritic spine and synapse structure and plasticity in adulthood. *Neuroanatomy. 8,* 116 doi: 10.3389/fnana.2014.00116

Lujan, R., Nusser, Z., Roberts, J.D. (1996). Shigemoto R, Somogyi P. Perisynaptic location of metabotropic glutamate receptors mGluR1 and mGluR5 on dendrites and dendritic spines in the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci. 8* (7), 1488-500. doi: 10.1111/j.1460-9568.1996.tb01611.x.

Martin, K.C., Zukin, R.S.(2006). RNA trafficking and local protein synthesis in dendrites: an overview. J. *Neurosci. 26* (27), 7131-4. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1801-06.2006.

Matsuo, N., Reijmers, L., and Mayford, M. (2008). Spine-type-specific recruitment of newly synthesized AMPA receptors with learning. *Science, 319*, 1104–1107. doi: 10.1126/science.1149967

Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C.R. and Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature, 429*(6993), 761–766. doi:10.1038/nature02617.

Matsuzaki, M., et al.(2001). Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nature Neurosci. 4,*1086–1092.

Miller, S., Yasuda, M., Coats, J.K., Jones, Y., Martone, M.E., and Mayford, M. (2002). Disruption of dendritic translation of CAMKIIα impairs stabilization of synaptic plasticity and memory consolidation. *Neuron, 36*, 507–519.

Miyashiro, K., Dichter, M., and Eberwine, J. (1994). On the nature and differential distribution of mRNAs in hippocampal neurites: implications for neuronal functioning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91*, 10800–10804.

Moccia, R., D. Chen, D., Lyles, V., Kapuya, E.E.Y., Kalachikov, S., Spahn, C.M., Frank, J., Kandel, E.R., Barad, M., and Martin, K.C. (2003). An unbiased cDNA library prepared from isolated Aplysia sensory neuron processes is enriched for cytoskeletal and translational mRNAs. *J. Neurosci. 23*, 9409–9417.

Mugnaini, E., Din˜ o, M.R., and Jaarsma, D. (1997). The unipolar brush cells of the mammalian cerebellum and cochlear nucleus: cytology and microcircuitry. *Prog. Brain Res. 114,* 131–150.

Muller, D., Toni, N., Buchs, P. A.(2000). Spine changes associated with long-term potentiation. *Hippocampus, 10,* 596–604.

Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C.D. Show all 6 authors Malinow, R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature, 511*(7509), doi: 10.1038/nature13294

Nägerl, U. V., Eberhorn, N., Cambridge, S. B., and Bonhoeffer, T. (2004). Bidirectional activity-dependent morphological plasticity in hippocampal neurons. *Neuron 44,* 759–767. doi: 10.1016/j.neuron.2004.11.016

Parnas, D., Haghighi, A.P., Fetter, R.D., Kim, S.W., Goodman, C.S. (2001). Regulation of postsynaptic structure and protein localization by the Rho-type guanine nucleotide exchange factor dPix. *Neuron, 32,* 415–424.

Pchitskaya, E. and Bezprozvanny, I. (2020). Dendritic Spines Shape Analysis—Classification or Clusterization? Perspective. *Front. Synaptic Neurosci. 12*, 31. doi: 10.3389/fnsyn.2020.00031

Petersen, A., Gerges, N.Z.(2015). Neurogranin regulates CaM dynamics at dendritic spines. *Sci. Rep. 5*, 11135. doi: 10.1038/srep11135.

Pierce, J.P. et al.(2000). Translocation machinery for synthesis of integral membrane and secretory proteins in dendritic spines. *Nat. Neurosci. 3,* 311-313

Qıan, N. and Sejnowskı, T.J. (1990). When is an inhibitory synapse effective? *Proc. Nadl. Acad. Sci. 87*, 8145-8149

Sala, C., Segal, M.(2014). Dendritic Spines: The Locus of Structural and Functional Plasticity. *Physiol Rev 94*, 141–188, doi:10.1152/physrev.00012.2013.

Salta, E., De Strooper, M.D. (2012). Non-coding RNAs with essential roles in neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology, 11*(2). 189-200

Shepherd, J. D., and Huganir, R. L. (2007). The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 23*, 613–643. doi: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123516

Silva, A.J., Kogan, J.H., Frankland, P.W., Kida, S.(1998). CREB and memory. *Annu Rev Neurosci. 21*, 127-48. doi: 10.1146/annurev.neuro.21.1.127.

Spence, E.F. and Soderling, S.H.(2015). Actin Out: Regulation of the Synaptic Cytoskeleton. *The Journal of Bıologıcal Chemıstry. 290* (48), 28613–28622, DOI 10.1074/jbc.R115.655118

Stanton, P.K. and Sarvey, J.M. (1984). Blockade of long-term potentiation in rat hippocampal CA1 region by inhibitors of protein synthesis. *J. Neurosci. 4,* 3080–3088.

Star, E. N., Kwiatkowski, D. J., and Murthy, V. N. (2002). Rapid turnover of actin in dendritic spines and its regulation by activity. *Nat. Neurosci. 5,* 239–246. doi: 10.1038/nn811

Steward, O.and Levy, W.B.(1982). Preferential localization of polyribosomes under the base of dendritic spines in granule cells of the dentate gyrus. *J. Neurosci. 2*, 284-291

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

Sutton, M.A and Schuman, E.M.(2006). Dendritic Protein Synthesis, Synaptic Plasticity, and Memory. *Cell, 127*(1), 49-58

Sutton, M.A., Ito, H., Cressy, P., Kempf, C., Woo, J., and Schuman, E.M. (2006). Miniature neurotransmission stabilizes synaptic function via tonic suppression of local dendritic protein synthesis. *Cell, 125,* 785–799.

Tai, H.C. and Schuman, E.M. (2006). MicroRNA: MicroRNAs Reach out into Dendrites Current *Biology,16* (4), R121-R123

Vetere, G., Restivo, L., Cole, C. J., Ross, P. J., Ammassari-Teule, M., Josselyn, S. A., et al. (2011). Spine growth in the anterior cingulate cortex is necessary for the consolidation of contextual fear memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108*, 8456–8460. doi: 10.1073/pnas.1016275108

Vyas, Y., Montgomery, J.M. (2016). The role of postsynaptic density proteins in neural degeneration and regeneration. *Neural Regen Res. 11*(6), 906-7. doi: 10.4103/1673-5374.184481.

Washbourne, P., Dityatev, A., Scheiffele, P., Biederer, T., Weiner, J.A., Christopherson, K.S., El-Husseini, A.(2004). Cell adhesion molecules in synapse formation. J. *Neurosci. 24*(42), 9244-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3339-04.2004.

Yang, G., Pan, F., and Gan, W. B. (2009). Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature, 462,* 920–924. doi: 10.1038/nature08577

Yuste, R., Bonhoeffer, T.(2001). Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci. 24*, 1071-1089

Yuste, R. (2015). The discovery of dendritic spines by Cajal. *Front. Neuroanat. 9*, 18. doi: 10.3389/fnana.2015.00018

Zhang, W. and Benson, D.L. (2000). Development and molecular organization of dendritic spines and their synapses. *Hippocampus, 10*, 512–526.

Zuo, Y., Lin, A., Chang, P., and Gan, W. B. (2005). Development of long-term dendritic spine stability in diverse regions of cerebral cortex. *Neuron, 46,* 181–189. doi: 10.1016/j.neuron.2005.04.001

BÖLÜM 17

NÖROPLASTİSİTEDE GENLER VE EPİGENETİK MEKANİZMALAR

"Nöroplastisite, genetik determinizmden bir kaçış, özgür düşünce ve özgür irade için bir boşluk sağlasa da, kendi determinizm biçimini davranışlarımıza dayatır."
Nicholas Carr

GİRİŞ

Bireylerin iç ve dış çevreleriyle olan ilişkilerinin güçlenmesi, yedi trilyon bağlantıya sahip yüz milyar nörondan oluşan bir sinirsel ağı yöneten yaklaşık 30.000 gen tarafından sağlanmaktadır. Bu sinir ağı, nöronal ve sinaptik bağlantıyı düzenleyen plastisite genlerinden sürekli geri bildirim almaktadır. Bu süreç hem iç hem de dış kaynaklardan gelen duyusal uyarılar tarafından üretilen nöronal aktiviteler tarafından yönlendirilmektedir. Büyüme faktörleri ve hücre dışı sinyallere yanıt olan gen ekspresyonunun aktivasyonu, farklılaşmış hücrelerde meydana gelmektedir. Olgun hücrelerde transkripsiyonel aktivasyon çeşitli dış uyaranlarla tetiklenmektedir. Nöronlar, nöronal membranın depolarizasyonuna yanıt olarak gen ekspresyonunu değiştirebilirler. Bu da transkripsiyonel aktivasyonun normal sinaptik aktiviteden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Nöronal aktivite, hem nöronal adaptif değişiklikleri hem de gen ekspresyon modifikasyonlarını tetiklemektedir. Bu konjuge olaylar dizisinin sinaptik plastisitenin kaynağı olduğu varsayılmıştır. Yeni araştırmalar bizi biz yapan bütün biyolojik özelliklerimizin sadece genlerimiz tarafından belirlenmediğini göstermiştir. Epigenetik faktörlerin de DNA'ların dışında kalıtımsal rolü olan mekanizmalar olduğu açıklanmıştır. Nöroplastisitede genetik faktörler yanında epigenetik faktörler de rol onamaktadır. Bu bölümde öğrenme ve bellek oluşumunda genetik ve epigenetik faktörlere yer verilmiştir.

1. NÖROPLASTİSİTEDE GENLERİN ROLÜ

Uzun süreli güçlenmeyi (LTP) tetikleyen uyaranlar, genlerin ifadesine yol açarak, öğrenme ve belleğin oluşumuna sebep olmaktadır (Kauselmann vd., 1999; Yamagata vd., 1999; Leslie, 2011). Sinaptik aktivite tarafından düzenlenen birçok gen, artan sinaptogenez'e sebep olmaktadır. Bu da aktiviteye bağlı olarak uzamsal-zamansal gelişimin ifadesini göstermektedir. Örneğin, görsel sistemde CPG15'in ifadesi retinada başlar, talamusun lateral çekirdeğine ve son olarak, oksipital kortekse ulaşıp görme olayı gerçekleşir (Corriveau vd.,1999). Flexner vd. (1963) tarafından yapılan deneyler uzun süreli belleğin sağlamlaştırılması ve sürdürülmesi için protein sentezinin önemini belirtmişlerdir. Bir protein sentezi inhibitörü kullanılarak farelerde çalışan bellek silinebilmiştir. Bu çalışmalar, belleğin oluşmasının iki aşamada gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Biri, sadece birkaç dakika ile birkaç saat süren protein sentezi aşamasından bağımsız olan kısa süreli, diğeri ise, bir veya daha fazla gün süren ve protein sentezine bağlı olan uzun süreli bellektir (Montarolo vd., 1986). Daha sonra Dash vd., (1990), CREB1'deki azalmanın uzun süreli belleği engellediğini, ancak kısa süreli belleği engellemediğini göstermiştir. Aplysia'daki çalışmalar da, sinapsların yapısal plastisitesinin uzun süreli bellek ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Çünkü aktif sinaptik alanlardaki veziküllerin sayısı ve boyutu, uzun süreli sensitizasyondan sonra artmakta ve habituasyondan sonra azalmaktadır (Bailey & Chen, 1989; Bruce, 2001).

1.2. Sinaptik Aktiviteye Bağlı Gen (Ekspresyonu) İfadesi

Sinaptik aktiviteye yanıt olarak gen ekspresyonu, büyüme faktörleri, mitojenler gibi hücre dışı uyaranlara hücresel yanıtları birçok açıdan benzerdir (Loebrich & Nedivi, 2009). Dış uyaranlar hücre içi sinyal yollarını tetikleyen hücre yüzeyi reseptörlerini aktive ettiğinde, iki aşamalı transkripsiyonel yanıt başlamaktadır. İlk aşama, ekspresyon için protein sentezi gerektirmeyen, hızlı yanıt genler (IEG'ler)'nin, ikinci aşama ise geç yanıt genlerinin ekspresyonunu sağlamaktadır. Hızlı yanıt genleri, çok çeşitli hücresel uyaranlara yanıt olarak geçici ve hızlı bir şekilde aktive olan genlerdir. Dış uyarılar nöronun yüzeyinden çekirdeğe yayılıp gen ekspresyon programlarında değişiklikler sağlayan mekanizmayı başlatmaktadır. Bunu zarın uyarılabilirliğini düzenleyen Na^{+}, K^{+} ve Cl^{-} gibi iyonların gradyanları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Ca^{+2}, hücre içi sinyal yollarının güçlü bir aktivatörü olarak sitoplazmada çok düşük konsantrasyonlarda tutulur. Glutamaterjik sinapslarda nöronal aktivite, AMPA ve NMDA gibi Ca^{+2} geçirgen glutamat reseptörlerini ve ayrıca voltaja duyarlı

Ca^{+2} kanallarını aktive ederek, postsinaptik hücreye Ca^{+2} iyonlarının akışını sağlar (Rosen vd., 1996). Ca^{+2} çekirdekteki sinyal yollarını aktive ettiğinde, cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB), CREB1, serum yanıt faktörü gibi transkripsiyonel aktivatörler gen ekspresyonunu başlatır (Flavell & Greenberg, 2008; Lyons & West, 2011; Knoll & Nordheim, 2009).

Nöronlarda aktivite tarafından düzenlenen ilk genler, büyüme faktörleri ve mitojenler gibi hücre dışı sinyallere yanıt olarak mitotik hücrelerde tanımlanmıştır. 1990'larda, nöronal aktivite tarafından düzenlenen önemli sayıda gen (500-1000) beyinde spesifik olarak tanımlanmıştır (Nedivi vd., 1993). Bu da sinaptik plastisiteye katılabilen hücresel mekanizmaların ilk yorumuna yol açmıştır. Transkripsiyon faktörleri ve sinyal transdüksiyon proteinleri ile birlikte, nöronun şeklini ve işlevini doğrudan etkileyebilecek birçok gen tanımlanmıştır. Bu genler özellikle trofik faktörleri, yapısal proteinleri ve sinaptik kompleksi içermektedirler. Bu nedenle, aktivite tarafından düzenlenen genlerin sayısı ve çeşitliliği, sinaptik uyarıya verilen nöronal tepkinin karmaşık ve çok yönlü doğasını göstermektedir (Hevroni vd, 1998; Sheng & Greenberg, 1990).

1.3. Sinaptik Gücü Değiştiren Aktivite Düzenlemeli Genler

Sinaptik gücün modülasyonu, presinaptik ve postsinaptik bölümünde meydana gelen olaylar yoluyla gerçekleşebilmektedir. Nörotransmitter salınımını etkileyen bazı presinaptik modifikasyonlar ve glutamat reseptörünün uyarılmasındaki postsinaptik modifikasyonlar, ilgili devredeki bağlantıların gücünü değiştirme potansiyeline sahiptir. Sinapsın içinde ve dışında glutamat reseptörleri AMPA ve NMDA'nın postsinaptik hareketi, aktiviteye bağlı sinaptik plastisitenin önemli bir mekanizmasını temsil etmektedir (Carroll vd., 1999; Heynen vd., 2000). Sinaptik güç ve plastisitenin, bir dizi genin etkinleştirilmesiyle değiştirilebileceği bildirilmiştir. Bunlardan bazıları aşağıda açıklanmıştır.

Sinyalleme Gen2'nin Regülatörü (RSG2): RSG2 mRNA'sı, serebral korteks, hipokampus, amigdala ve striatum gibi birçok beyin bölgesinde eksprese edilmektedir (Grafstein-Dunn vd., 2001). RSG2 geninden yoksun mutant farelerde, öğrenme ve bellek işlevlerinin normal davranış sergilediği görülmüştür. Ancak CA1 hipokampal piramidal nöronlarında, daha zayıf bağlantı ve daha az sayıda dendritik diken gözlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, RSG2 geninin diken oluşumu ve sinaptik yoğunluk üzerinde etkili olabileceği düşündürmektedir. Ancak RSG2'nin bu mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Plastisite 2 İçin Aday Geni (CGP2): CGP2, glutamat reseptörlerinin sinaptik endositozunda rol oynamaktadır. CGP2, hem AMPA hem de NMDA reseptörlerinin trafiğini düzenlemektedir. CGP2 proteini, uyarıcı sinapslarda özellikle dendritik dikenlerde bulunmaktadır. Kültürlenmiş nöronlarda CGP2 geninin susturulması, glutamat reseptör endositozunda ve membran reseptörü miktarında azalma ile sonuçlanmıştır. Bu da CGP2 proteininin hızlı reseptör dönüşümünün düzenlenmesinde önemli olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda aktiviteye bağlı CGP2, sinaps gücünü değiştirmektedir (Cottrell vd., 2004).

Serumla İndüklenen Protein Kinaz (SNK): SNK, hücre içi sinyalizasyon, sinaptik gücün düzenlenmesinde önemlidir. SNK, diğer beyin bölgelerinin yanı sıra serebral korteks, hipokampus ve amigdalada bazal seviyelerde eksprese edilmektedir. Aktiviteye yanıt olarak SNK, hücre gövdesinde, hipokampal CA1 piramidal nöronların dendritlerinde ve dendritik dikenlerde birikmektedir. SPAR proteininin (RAS aktive edici protein) fosforilasyonu yoluyla sinaptik gücü düzenler. Postsinaptik yoğunluk, aynı zamanda dendritik diken hücre iskeletinin diğer proteinleri ile de etkileşime giren çok proteinli bir yapıdan oluşmaktadır. Aslında SPAR, dendritik dikenlerin büyümesini desteklemeye yardımcı olan hücre iskeletinin bir bileşenidir (Pak & Sheng, 2003).

Sinaptik Toplama ve Eliminasyonu Düzenleyen Genler: Yeni çalışmalar, aktiviteye bağlı inhibitör sinapsların plastisitesinin altında yatan mekanizmaları belirlemeye başlamıştır. İnhibitör devreyi modüle eden iki gen tanımlanmıştır. Bunlar; engelleyici sinapsların sayısını kontrol eden NPAS4 ve merkezi sinir sistemindeki inhibitör nöronlar üzerindeki uyarıcı sinapsların sayısını seçici olarak kontrol eden NPTX2'dir.

Plastisite için Aday Gen 15 (CPG15): Nöritin olarak da adlandırılan CPG15 geni, dendrit ve aksonların yeniden şekillenmesinde yer alan bir gendir. CPG15'in ekspresyonu, aksonlarda ve dendritlerde sinapsların olgunlaşması üzerinde etkilere sahiptir.

1.4. Doku Plazminojen Aktivatörü (PLAT)

Merkezi sinir sisteminin nöronları, hücre dışı matris olarak bilinen yoğun, karmaşık bir glikoprotein iskelesinden oluşan hücre dışı bir mikro-ortamda bulunur. Bu matris ve içindeki yapışkan proteinler, büyüme süreçleri, sinaptik bağlantıların oluşumu ve sökülmesi gibi yapısal değişikliklerin meydana gelebilmesi için önce bozulmalıdır. Proteoliz, hücre dışı matrisin bozulması için gereklidir. Aynı zamanda proteinlerin aktif formlarına dönüştürülmesi ve

sinaptik süreçlerin sinyalizasyonunda yer alan moleküllerin parçalanmasını sağlayarak, yapısal sinaptik plastisitede rol oynamaktadır (Lee vd., 2008).

PAS 4 Alanlı Nöronal Protein (NPAS4): NPAS4, inhibitör sinapsların gelişimini spesifik olarak kontrol eden transkripsiyon faktörüdür. NPAS4 geninin kopyalarının fazlalığı, güçlü inhibitör sinapsların oluşumunda bir artışa neden olmaktadır (Lin vd., 2008).

Nöronal Aktivite Tarafından Düzenlenen Pentraxin (NPTX2): NPTX2, sinaptik oluşumu kolaylaştırır ve postsinaptik AMPA reseptörlerinin toplanarak kümelenmesi yoluyla sinaptik gücü düzenlemektedir (Chang vd., 2010; O'Brien vd., 1999).

1.5. Genler ve Bellek

Mevcut kanıtlar, epizodik belleğin performansındaki değişimin %50'sinden fazlasında genlerin rol oynadığını göstermektedir. Ancak keşfedilmeyi bekleyen daha çok fazla gen vardı. Aday genler, hem bellek ifade özellikleriyle tutarlı hem de LTP üreten yollar üzerinde bazı makul etkilere sahip olmalıdır. Kalsiyum sinyal genleri, postsinaptik hücrelere kalsiyum akışı LTP ile sonuçlandığından, özellikle hipokampusta kalsiyum konsantrasyonunu kontrol eden, bilişsel işlev için iyi bir aday gendir. Çok sayıda çalışma, IQ ve belleğin kalıtsal olduğunu desteklemektedir (Al-Khalil & O'Boyle, 2018). Çok sayıda çalışma, biliş ve bellek üzerinde etkili olan bazı genler tanımlamışlardır. En önemlilerinden bazıları şunlardır: APOE, BDNF, WWC1, COMT ve HTR2A.

BDNF Geni: Bellek oluşumunda rolü olan bir diğer gen de, beyin kaynaklı nörotrofik faktördür (BDNF). Nöronal plastisite ve gelişimdeki çok yönlü rolü nedeniyle, BDNF bugüne kadar en kapsamlı şekilde çalışılan ve karakterize edilen gendir. MBDNF dendritik dikenlerin oluşumunu indüklerken, seçici inhibisyonu bunu bastırmaktadır. BDNF proteini merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunur. Nöronların ve sinapslarının büyümesini, farklılaşmasını uyarmaktadır. Aynı zamanda erken ve geç LTP ile ilişkilendirilmiştir (Lu & Gottschalk, 2000). BDNF molekülü, hipokampus, hipotalamus ve serebral ve serebellar kortekslerin dendritlerinde, soma ve nöronal terminallerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (Farhadi vd., 2000). BDNF'nin, hem sinaptik veziküllerin daha iyi bağlanmasının hem de hipokampusta LTP'ye spesifik olarak katıldığına dair kanıtlar vardır (Jovanovic vd., 2000; Xu vd., 2000). Bir nörotrofin proteini olarak BDNF, aktiviteye bağlı bir şekilde aksonal ve dendritik büyüme ve gelişmeyi düzenlemektedir (Cohen-Cory vd., 2010). Yapısal etkilerine ek olarak, BDNF uyarıcı sinaptik iletimi ve engelleyici sinapsları

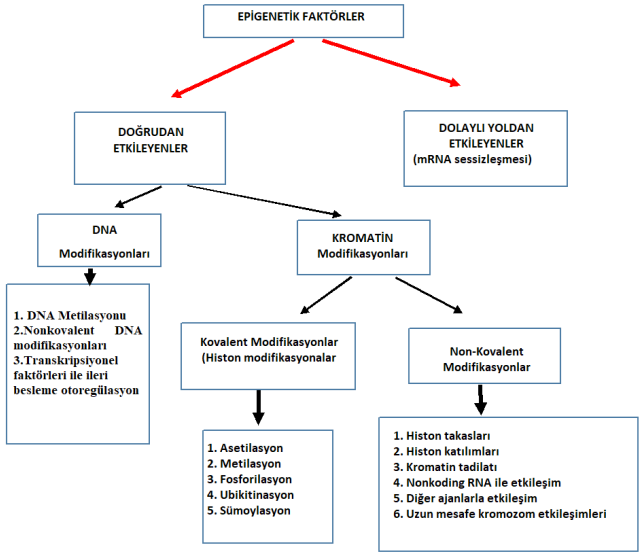
modüle etmektedir (Rutherford vd., 1998). Ayrıca sinaptik plastisiteyi modüle edebilir ve LTP'nin indüksiyonu ve bakımı için önemlidir. BDNF geninden yoksun mutant farelerde, hipokampal LTP azalmıştır. Ancak dışarıdan verilen eksojen BDNF proteini LTP'yi geri kazandırabilmiştir (Patterson vd., 1996). BDNF'nin nöronal plastisitedeki belki de en önemli rolü, sinaptik aktivite tarafından düzenlenen diğer genleri modüle etme yeteneğidir. **Gen WWC1;** WWC1 geni, WWC1 proteinini ifade eder. WWC1 proteini, hücre iskeletini sinyal moleküllerine bağlayan bir postsinaptik iskele proteini olarak beyin gelişimine ve hafıza oluşumuna katılır (Johannsen vd., 2008). **Gen HTR2A;** Nörotransmitter dopamin, biliş süreçlerinde, özellikle dikkat ve çalışma belleği gibi yürütücü işlevleri için kritik bir alan olan prefrontal kortekste kritik bir rol oynar (Yoshihama vd., 2009).

2. ÖĞRENME VE BELLEĞİN OLUŞUMUNDA EPİGENETİK FAKTÖRLER

Son çalışmalar bütün biyolojik özelliklerimizin sadece genler tarafından belirlenmediğini ortaya koymuştur. DNA'ların dışında epigenetik faktörlerin de kalıtımsal rolü olan mekanizmalar olduğu açıklanmıştır. Epigenetik mekanizmalar aracılığıyla ebeveynler yaşadıkları çevrenin etkilerini çocuklarına ve hatta birkaç kuşak sonraki torunlarına bile aktarabilmektedir. Epigenetik, DNA dizisindeki değişikliklerden kaynaklanmayan, ancak ırsi olan gen ifadesindeki değişiklikleri inceleyen bilim dalıdır. Irsi (kalıtımsal) olup genetik olmayan çevresel etkilerle meydana gelen fenotipik varyasyonları incelemektedir. Epigenetiğin en çok kullanılan ve kabul gören tanımı; "DNA dizisindeki değişikliklerle açıklanamayan, mitoz veya mayoz yoluyla yavru bireylere aktarılan ve sonradan kazanılmış özellikler olmasına rağmen, kalıtsal gen ekspresyonu (ifadesi) değişikliklerini" inceleyen bilim dalıdır. Genetiğin üstünde olan epigenetik terimi, "DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu değiştiren mekanizmaları" tanımlamak için kullanılmaktadır (Day vd., 2011; Guan vd., 2015).

Epigenetik mekanizmalar ikiye ayrılmaktadır. Dolaylı yoldan gen ifadesini kontrol eden veya etkileyen mekanizmalar ile doğrudan gen ifadesini kontrol eden veya etkileyen mekanizmalardır. Dolaylı yoldan gen ifadesini etkiyen mekanizmalar post-transkripsyonel mekanizmalarını etkileyerek protein sentezinin engellenmesine yol açmaktadır. Doğrudan etkiyen mekanizmalar kromatin düzeyindeki modifikasyonlar ve DNA düzeyindeki modifikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır (Rumbaugh & Miller, 2011). Kromatin Düzeyindeki

modifikasyonlar, hem kovalent hem de nonkovalent olabilirler. Genlerin sessizleşmesine neden olurlar. Bu geni inaktive edici bir mutasyon veya delesyon gibi genetik bir mekanizmayla eşdeğerdir. Kovalent modifikasyonlar histon modifikasyonlarıdır (Nestler, 2014). Kovalent modifikasyonlar, DNA değiştirilmesi ya da histon proteinleri epigenetik kalıtımda merkezi bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, "epigenetik" kelimesi bazen bu işlemlerin eşanlamlısı olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yanıltıcı olabilir. Kromatinin yeniden şekillenmesi her zaman kalıtsal değildir. Tüm epigenetik kalıtım, kromatinin yeniden şekillenmesini içermez (Can & Aslan, 2016). Şekil 1'de epigenetik faktörler yer almaktadır.



Şekil 1: Epigenetik Mekanizmalar (Bird, 2007)

2.1. Epigenetiğin Moleküler Temelleri

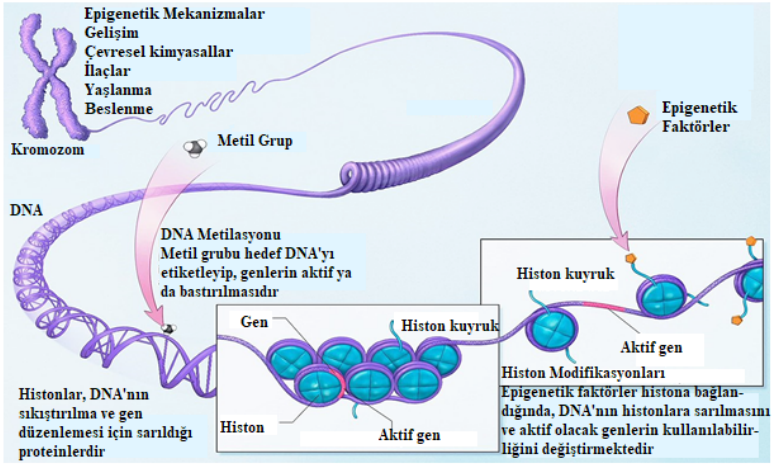
Belleğin epigenetik teorisine göre; eğer birebir aynı DNA'ya sahip olan iki beyne sahip iki birey değişik deneyimlere maruz kalsalardı, beyinlerin DNA'sı deneyimler sonrasında da hala aynı olurken, DNA'lar değişik epigenetik markır (belirteç)'lar taşımaktadır. Epigenetik değişiklikler genlerin açıp kapanmasını ve hangi proteinlerin kopyalanacağını belirlemektedir. DNA'nın düzenlenmesi ve ifadesindeki değişiklikler, gen ifadesini düzenleyerek genomda bulunan bilgiyi büyük ölçüde artırma kapasitesine sahiptir. Bazı genler çevresel girdilere tepki olarak aktif tutulurken, diğer genler kalıcı olarak susturulmaktadır. Epigenetik değişiklikler, belirli genlerin aktivasyonunu değiştirir, ancak

DNA'nın genetik kod dizisini değiştirmez. DNA'nın kendisinin veya ilişkili kromatin proteinlerinin mikro yapısı modifiye edilerek aktivasyona veya susturulmaya neden olabilir. Bu mekanizma, çok hücreli bir organizmadaki farklılaşmış hücrelerin yalnızca kendi etkinlikleri için gerekli olan genleri ifade etmesini sağlar. Hücreler bölündüğünde epigenetik değişiklikler korunmaktadır. Epigenetik değişikliklerin çoğu yalnızca tek bir organizmanın yaşam süresi içinde gerçekleşir. Ancak, bu epigenetik değişiklikler, organizmanın yavrularına aktarılabilir (Zang, 2007).

Döllenmeyi takiben kök hücreler totipotenttir. Bu hücreler birbirlerinin kopyası gibidir. Daha sonraki bölünmeler ile farklı (Karaciğer, mide, kas, nöron gibi) spesifik hücre tipine farklılaşırlar. 100 trilyon hücremizin her biri, hücre tipinden bağımsız olarak aynı DNA'yı içerir, ancak bu genlerin yalnızca bir alt kümesini ifade edilmektedir (Reik, 2007). Büyük bir kısmı aktif olmayan, sessiz genlerdir. Tüm hücreler aynı sayıda kromozom ve aynı DNA kodu içerseler bile yapı ve işlevleri farklıdır. Karaciğer hücreleri, vücuttaki toksinleri parçalamak için enzimler sentezler. Nöronlar karaciğer enzimleri için gerekli DNA kodu içerse bile karaciğer enzimini sentezleyemez. Aynı şekilde karaciğer hücreleri de beyne özgü proteinleri üretmezler. Hücre çekirdeği içinde, kullanılmayan genler, DNA'ya metil gruplarının eklenmesiyle susturulmaktadır. Gen susturma, belirli genleri kodlayan DNA'nın doğrudan metilasyonu yoluyla gerçekleşmektedir. Metilasyon sıklıkla bir genin promotör bölgesinde meydana gelmektedir. DNA'nın mRNA transkripsiyon mekanizmasını engelleyerek, protein oluşumunu engellemektedir. Bir hücre olgun hücre tipine bölündüğünde gen susturma kalıpları aşağı yukarı sabitlenir. Böylece karaciğer hücreleri karaciğer hücreleri olmak üzere bölünmektedir. Beyin farklıdır. Yetişkin sinir sisteminde, nöronların büyük çoğunluğu terminal olarak farklılaşmıştır, yani bölünmeye devam etmezler ve yavru hücreler üretmezler (Li vd., 1993).

İnsanlar sabit sayıda beyin hücresiyle başlamaktadır. Ancak hipokampusun Dentat Gyrus bölgesi gibi yetişkin nörogenezinin meydana geldiği yerler bu kuraldan istisnadır (Landgren & Curtis, 2011). Beyinde metil grupları ekleyerek veya çıkararak genleri açıp kapatan mekanizmalar mevcuttur (Levenson & Sweatt, 2005). Nöronlar, nöronal aktiviteye yanıt olarak gen bazında DNA metilasyon modelini dinamik olarak düzenlemektedir. Çözüldüğünde, her hücrede bulunan DNA yaklaşık 2 metre uzunluğundadır. DNA molekülü, ökaryotlarda histon grubu proteinlerle birleşik haldedir. Histonlar gen regülasyonunda görev alırlar ve DNA ipliğinin sarılması için bir makara gibi işlev görürler. Çekirdeğin çapından çok uzun olan DNA (2m) molekülü

çekirdeğin (çekirdeğin çapı 10 µm) içine sığabilmek için histonlara makara gibi dolanır. Bu histon-DNA kompleksi kromatin olarak adlandırılır ve DNA›nın güçlendirilmesinden, hasarın önlenmesinden ve meydana geldiğinde hasarın onarılmasından sorumludur (Bhaumik vd., 2007). Dört ana histon proteini vardır: H2A, H2B, H3 ve H4. DNA metilasyonunda olduğu gibi, histon proteinleri, DNA›nın erişilebilirliğini değiştirerek aktive veya inaktive edilebilir (Burgess-Beusse vd., 2002; Horn & Peterson, 2002). Histon proteinlerine sarılmış olan DNA›nın "kuyrukları" vardır. Bu kuyruklar histonlar ve DNA arasındaki etkileşimi etkiler ve transkripsiyon için moleküler işaretler olarak hizmet eetmektedir (Bártová, vd., 2008; Nicholson vd., 2004). Kuyruklar, histon kuyruklarının asetilasyonu, metilasyonu, fosforilasyonu, ubiquitination tarafından oldukça spesifik alanlarda modifiye edilebilir.



Şekil 2: Kromozomlarda Epigenetik Mekanizmalar (Dupont vd., 2009)

2.2. Nörobilimi Epigenetik Yoluyla Geliştirmek: Öğrenme ve Belleğin Moleküler Mekanizmaları

DNA metilasyonu, sinaptik plastisite ve bellek düzenlemesinde aktif rol oynamaktadır. Çeşitli ajanlarla DNA metilasyonunun bozulması epigenetik değişimlerin bloklanmasına neden olmaktadır. Öğrenme ve bellek çalışmalarında, DNA metilasyonu, histon metilasyonu ve histon asetilasyonunda sistematik değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişiklikler, deneyimleri kaydeden bir hücresel bellek biçimidir. Beyindeki bağlantıların oluşumu, güçlenmesi ve zayıflaması, gen ekspresyonundaki değişikler ile kontrol edilmektedir. Epigenetik değişikler, DNA'nın omurgasındaki belirli yerlere, kimyasal markerler veya etiketlerin

eklenmesi veya uzaklaştırılması sonucu yapılır. Buna DNA metilasyonu adı verilir. Değişimler, hücre çekirdeğinde DNA'yı paketleyen protein histonlarda da gerçekleşebilir (Zovkic vd., 2013).

Belleğin epigenetik teorisi şunu önermektedir: Eğer birebir aynı DNA'ya sahip olan iki beyne sahip olsaydınız ve bu beyinler değişik deneyimlere maruz kalsalar, beyinlerin DNA'sı deneyimlerin sonrasında hala aynı olurdu. Ancak bu DNA'lar değişik epigenetik markerler taşıyabilir. Uzun süreli belleğin kodlanması sürecinde, moleküler seviyede ne olduğunu görmek için, araştırmacılar fareleri özel test ortamlarını tanımaları için eğitmişlerdir. Daha sonra diğer beyin hücrelerinin DNA'sındaki epigenetik değişikleri incelemişlerdir. DNA metilasyonu (yani DNA'nın omurgasındaki kimyasal markerler) ve histon proteinindeki değişimler olarak iki değişik tipte de epigenetik değişiklikler gözlenmiştir. Deneyler sonucunda bellek oluşumu ile ilgili epigenetik değişimlerin, yalnızca nöronlarda olmadığı, aynı zamanda gliyal hücrelerde de olduğu bulunmuştur. Bu sonuç belleğin oluşumunu açıklamak için nöron olmayan ancak onlara desteklik veren glial hücrelerin de daha yakından incelenmesi gerektiğini açıklamışlardır (Stefanelli vd., 2018).

DNA metilasyonunun, beyin plastisitesini kontrol ettiği ve uzun süreli bellek için önemli bir moleküler süreç olduğunu düşündürmektedir. İnsanların, 30.000 geninin %96'sı Şempanzelerle ortaktır. Birbirinden farklı 1.200 gen, bizi insan yapan ve onları maymun yapanın ne olduğunu açıklamakta ilk bakışta yetersiz görünmektedir. Ancak genlerin nasıl ifade edildiğini düzenleyen mekanizmaların, DNA'dan çok daha zengin bir hikayesi olduğu keşfedilmiştir. Beyinde, nöronlar hücresel düzeyde bilgiyi ve hatıraları kodlamaktadır. Nöronlar dinamik yapılardır, ancak anılar bir ömür boyu sürebilmektedir. Sinapstaki proteinlerin bazılarının yarılanma ömrü sadece birkaç saat olan bir tür dönüşüme uğramaktadır. Farklı gen düzenleme mekanizmaları ve muhtemelen farklı genler, beynin farklı bölümlerinde, hatta hipokampus gibi aynı yapı içinde bile farklı zamanlarda aktiftir. Bu genler, farklı öğrenme paradigmalarına yanıt olarak aktif olarak düzenlenmektedir. Öyle ki her bir öğrenme türü benzersiz bir gen düzenleme profili üretir. Bir bireyde hangi DNA'nın bulunduğunu bilmek, o DNA'nın belirli bir hücrede nasıl ifade edileceğini bilmek için yeterli değildir (Sanchez, & Gutierrez, 2009) .

Sinaptik aktivasyon, hücre çekirdeğine bir sinyal gönderir. Bu sinyal, hücrenin DNA'sının mevcut epigenetik durumuyla bütünleşir. Hali hazırda aktif olan genler kapatılabilir. Aktif olmayan genler aktive edilebilir. Sinaptik aktivasyon, NMDA reseptörlerinde bir artışa sebep olmaktadır. Ancak bu oluşum

her seferinde farklı uyarılabilirlikte ve farklı yarılanma süresine sahiptir. NMDA reseptörünün farklı bileşenlerini kodlayan spesifik genlerin mevcudiyeti, DNA metilasyonunun mevcut durumu ve histon asetilasyonu veya metilasyonu modeli tarafından belirlenmektedir. Bu epigenetik modifikasyonların kombinasyonal doğası, genetik kodun bilgi potansiyelini önemli ölçüde genişletmektedir (Jenuwein & Allis, 2001).

KAYNAKÇA

Al-Khalil, K., O'Boyle, M. W., (2018). *The neural basis of precocious mathematical ability: some structural and functional characteristics of the math-gifted brain, in:* González- Burgos, I. (Ed.), Psychobiological, clinical, and educational aspects of giftedness. Nova Science Publishers, Inc. New York. 15-38.

Bailey, C. H., Chen, M., (1989). Time course of structural changes at identified sensory neuron synapses during long-term sensitization in Aplysia. *J. Neurosci. 9,* 1774–80.

Bártová, E., Krejcí, J., Harnicarová, A., Galiová, G., Kozubek, S.(2008). Histone modifications and nuclear architecture: a review. *J Histochem Cytochem. 56*(8), 711–721.

Bhaumik, SR., Smith, E., Shilatifard, A.(2007). Covalent modifications of histones during development and disease pathogenesis. *Nat. Struct. Mol. Biol. 14*(11),1008–1016.

Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature, 447*, 396-398. doi:10.1038/nature05913.

Bruce, D., (2001). Fifty years since Lashley' s In search of the Engram: refutations and conjectures. *J. Hist. Neurosci. 10,* 308–318.

Burgess-Beusse, B,, Farrell, C., Gaszner, M., Litt, ., Mutskov, V., Recillas-Targa, F., et al.(2002). The insulation of genes from external enhancers and silencing chromatin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99 Suppl 4*, 16433–16437.

Can, M.İ., Aslan, A. (2016). Epigenetik Mekanizmalar ve Bazı Güncel Çalışmalar. *Karaelmas Fen ve Müh. Derg. 6*(2), 445-452

Carroll, R. C., Lissin, D. V., von Zastrow, M., Nicoll, R. A., Malenka, R. C., (1999). Rapid redistribution of glutamate receptors contributes to long-term depression in hippocampal cultures. *Nat. Neurosci. 2,* 454–460.

Chang, M. C., Park, J. M., Pelkey, K. A., Grabenstatter, H. L., Xu, D., Linden, D. J., Sutula, T. P., McBain, C. J., Worley, P. F., (2010). NPTX2 regulates homeostatic scaling of excitatory synapses on parvalbumin-expressing interneurons. *Nat. Neurosci. 13*, 1090–1097.

Cohen-Cory, S., Kidane, A. H., Shirkey, N. J., Marshak, S., (2010). Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev. Neurobiol. 70*, 271-288.

Corriveau, R. A., Shatz, C. J., Nedivi, E., (1999). Dynamic regulation of cpg15 during activity-dependent synaptic development in the mammalian visual system. *J. Neurosci. 19*, 7999–8008.

Cottrell, J. R., Borok, E., Horvath, T. L., Nedivi, E., (2004). CPG2: a brain- and synapse- specific protein that regulates the endocytosis of glutamate receptors. *Neuron. 44,* 677–690.

Dash, P. K., Hochner, B., Kandel, E. R., (1990). Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of Aplysia sensory neurons blocks long-term facilitation. *Nature, 345*, 718–721

Day, J.J., Sweatt, J.D.(2011). Cognitive neuroepigenetics: a role for epigenetic mechanisms in learning and memory. *Neurobiol Learn Mem. 96*(1), 2-12. doi: 10.1016/j.nlm.2010.12.008.

Dupont, C., Armant, D.R., Brenner, C.A. (2009). Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. Semin. *Reprod. Med. 27*(5), 351-7. doi: 10.1055/s-0029-1237423.

Farhadi, H. F., Mowla, S. J., Petrecca, K., Morris, S. J., Seidah, N. G., Murphy, R. A., (2000). Neurotrophin-3 sorts to the constitutive secretory pathway of hippocampal neurons and is diverted to the regulated secretory pathway by coexpression with brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurosci. 20*, 4059-4068.

Flavell, S. W., Greenberg, M. E., (2008). Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system. *Annu. Rev. Neurosci. 31*, 563– 590.

Flexner, J. B., Flexner, L. B., Stellar, E., (1963). Memory in mice as affected by intracerebral puromycin. *Science, 141,* 57–59.

Grafstein-Dunn, E., Young, K. H., Cockett, M. I., Khawaja, X. Z., (2001). Regional distribution of regulators of Gprotein signaling (RGS) 1, 2, 13, 14, 16, and GAIP messenger ribonucleic acids by in situ hybridization in rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res. 88*, 113–23.

Guan,J-S., Xie, H., Ding, X. (2015). The role of epigenetic regulation in learning and memory, *Experimental Neurology, 268*, 30-36, https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.05.006.

Heynen, A. J., Quinlan, E. M., Bae, D. C., Bear, M. F., (2000). Bidirectional, activity- dependent regulation of glutamate receptors in the adult hippocampus in vivo. *Neuron, 28*, 527–536.

Hevroni, D., Rattner, A., Bundman, M., Lederfein, D., Gabarah, A., Mangelus, M., Silverman, M. A., Kedar, H., Naor, C., Kornuc, M., Hanoch, T., Seger, R., Theill, L. E., Nedivi, E., Richter-Levin, G., Citri, Y., (1998). Hippocampal plasticity involves extensive gene induction and multiple cellular mechanisms. *J. Mol. Neurosci. 10,* 75– 98.

Horn, P.J., Peterson, C.L.(2002). Molecular biology. Chromatin higher order folding--wrapping up transcription. *Science, 297* (5588),1824–1827.

Jenuwein, T., and Allis, C.D. (2001). *Science, 293*, 1074–1080.

Johannsen, S., Duning, K., Pavenstädt, H., Kremerskothen, J., Boeckers, T. M., (2008). Temporal-spatial expression and novel biochemical properties of the memory-related protein KIBRA. *Neuroscience, 155,* 1165–1173.

Jovanovic, J. N., Czernik, A. J., Fienberg, A. A., Greengard, P., Sihra, T. S., (2000). Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat. Neurosci. 3*, 323-329.

Kauselmann, G., Weiler, M., Wulff, P., Jessberger, S., Konietzko, U., Scafidi, J., Staubli, U., Bereiter-Hahn, J., Strebhardt, K., Kuhl, D., (1999). The polo-like protein kinases Fnk and PLK2 associate with a Ca(2+)- and integrin-binding protein and are regulated dynamically with synaptic plasticity. *EMBO J. 18,* 5528–5539.

Knoll, B., Nordheim, A., (2009). Functional versatility of transcription factors in the nervous system: the SRF paradigm. *TINS, 32*, 432–42.

Landgren H, Curtis MA.(2011). Locating and labeling neural stem cells in the brain. *J. Cell Physiology. 26*(1), 1-7. doi: 10.1002/jcp.22319.

Lee, T. W., Tsang, V. W., Birch, N. P., (2008). Synaptic plasticity-associated proteases and protease inhibitors in the brain linked to the processing of extracellular matrix and cell adhesion molecules. *Neuron. Glia. Biol. 4*, 223–34.

Leslie, J. H., (2011). Activity-regulated genes as mediators of neural circuit plasticity. *Prog. Neurobiol. 94*, 223–237.

Levenson JM, Sweatt JD.(2005). Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat. Rev. Neurosci. 6*(2),108–118.

Li, E., Beard, C. & Jaenisch, R. (1993). Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature, 366,* 362–365. https://doi.org/10.1038/366362a0

Lin, Y., Bloodgood, B. L., Hauser, J. L., Lapan, A. D., Koon, A. C., Kim, T. K., Hu, L. S., Malik, A. N., Greenberg, M. E., (2008). Activity-dependent regulation of inhibitory synapse development by Npas4. *Nature, 455*, 1198–1204

Loebrich, S., Nedivi, E., (2009). The function of activity-regulated genes in the nervous system. *Physiol. Rev. 89*, 1079–103.

Lu, B., Gottschalk, W., (2000). Modulation of hippocampal synaptic transmission and plasticity by neurotrophins. *Prog. Brain Res. 128,* 231-241.

Lyons, M. R., West, A. E., (2011). Mechanisms of specificity in neuronal activity-regulated gene transcription. *Prog. Neurobiol. 94*, 259-295.

Montarolo, P. G., Goelet, P., Castellucci, V. F., Morgan, J., Kandel, E. R., Schacher, S., (1986). A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in Aplysia. *Science, 234*, 1249–1254.

Nestler, EJ. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology, 76,* 259-268

Nedivi, E., Hevroni, D., Naot, D., Israeli, D., and Citri, Y. (1993). Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning. *Nature, 363,* 718-722.

Nicholson, J.M., Wood, C.M., Reynolds, C.D., Brown, A., Lambert, S.J., Chantalat, L., et al.(2004). Histone structures: targets for modifications by molecular assemblies. *Ann. N.Y. Acad. Sci. 1030*, 644–655.

O'Brien, R. J., Xu, D., Petralia, R. S., Steward, O., Huganir, R. L., Worley, P., (1999). Synaptic clustering of AMPA receptors by the extracellular immediate-early gene product Narp. *Neuron 23*, 309–323.

Pak, D. T., Sheng, M., (2003). Targeted protein degradation and synapse remodeling by an inducible protein kinase. *Science, 302*, 1368–1373.

Patterson, S. L., Abel T., Deuel, T. A., Martin, K. C., Rose, J. C., Kandel, E. R., (1996). Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron, 16,* 1137-1145.

Reik, W.(2007). Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature, 447*(7143), 425-32. doi: 10.1038/nature05918.

Rosen, L.B., and Greenberg, M.E. (1996). Stimulation of growth factor receptor signal transduction by activation of voltage-sensitive calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93*, 1113–1118.

Rumbaugh G, Miller CA (2011). "Epigenetic changes in the brain: measuring global histone modifications". Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Methods in Molecular Biology. 670*, 263–74. doi:10.1007/978-1-60761-744-0_18. ISBN 978-1-60761-743-3.

Rutherford, L. C., Nelson, S. B., Turrigiano, G. G., (1998). BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron, 21,* 521–30.

Sanchez, M. L., Gutierrez, C. (2009). Novel insights into the plant histone code: Lessons from ORC1. *Epigenetics 4,* 205–208

Sheng, M., Greenberg, M. E., (1990). The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron, 4,* 477–485.

Stefanelli, G., Walters, B.J., Ramzan, F., Narkaj, K., Tao, C., Zovkic, I.B. (2018). *Epigenetic Mechanisms of Learning and Memory. In Molecular-Genetic and Statistical Techniques for Behavioral and Neural Research*; Gerlai, R.T., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 345–382.

Xu, B., Gottschalk, W., Chow, A., Wilson, R. I., Schnell, E., Zang, K., et al., (2000). The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: Modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving TrkB. *J. Neurosci. 20*, 6888-6897.

Yamagata, K., Andreasson, K. I., Sugiura, H., Maru, E., Dominique, M., Irie, Y., Miki, N., Hayashi, Y., Yoshioka, M., Kaneko, K., Kato, H., Worley, P. F., (1999). Arcadlin is a neural activity-regulated cadherin involved in long term potentiation. *J. Biol. Chem. 274*, 19473–1979.

Yoshihama, Y., Hirai, T., Ohtsuka, T., Chida, K., (2009). KIBRA colocalizes with protein kinase Mzeta (PKMzeta) in the mouse hippocampus. Biosci. *Biotechnol. Biochem. 73,* 147–151.

Zhang, M.(2007). Mechanisms of epigenetic inheritance. *Curr. Opin. Cell Bio. 19*, 266-272.

Zovkic, I.B., Guzman-Karlsson, M.C., Sweatt, J.D.(2013). Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learn. Mem. 20*(2), 61-74. doi: 10.1101/lm.026575.112.