

# ÖĞRENME VE HAFIZADA HÜCRESEL-MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Öğr. Gör. Uzm. Nur ÖZTEN\*

## ÖZET

Öğrenme ve hafızada nöral mekanizmalara ilişkin davranış ve davranış plastisitesinin birçok temel rolü bulunur. Öğrenme ve davranışta farklı modellerin incelenmesinde deniz sümüklüğü böceği olarak adlandırılan *Aplysia*'daki basit sistem modeli önemlidir. Farklı gelişim zamanlarına göre farklı öğrenme tipleri sergilediği tespit edilmiştir. Davranışsal öğrenme gibi hücresel öğrenmenin de aynı gelişimsel zamanlaması vardır. Sensitizasyon, habituasyon ve klasik şartlanma öğrenmenin temel formunu açıklar. *Aplysia*'daki kısa dönem sensitizasyon ve koşullu yanıtlar protein sentezi inhibitörleri bulunduğu oluşabilmesi protein sentezinin kısa dönem öğrenme ya da hafıza için gerekli olmadığını gösterir.

**Anahtar Kelimeler:** Öğrenme, hafıza, *aplysia*, nöron, moleküler mekanizmalar.

## THE MOLECULAR MECHANISMS IN LEARNING AND MEMORY

### ABSTRACT

A set of fundamental issues in learning and memory concerns the neural mechanisms underlying behavior and behavioral plasticity. It has been analyzed these issues by combining a simple systems approach in the marine mollusc *Aplysia* with a developmental analysis aimed at examining the emergence and maturation of different forms of behavior and learning. From the analysis of the development of learning and memory in *Aplysia*, several themes have emerged: 1) Different forms of learning emerge according to different developmental timetables. 2) Cellular analogs of learning have the same developmental timetables as their respective forms of

behavioral learning. 3) An analysis of non-decremented responses prior to the emergence of sensitization reveals a novel inhibitory process on both behavioral and cellular levels. 4) Sensitization emerges simultaneously in diverse response systems, suggesting an underlying general process. 5) A widespread proliferation of central neurons occurs in the same developmental stage as the emergence of sensitization, raising the possibility that some aspect of the trigger for neuronal proliferation may also contribute to the expression of sensitization.

**Key Words:** Learning, memory, *aplysia*, neuron, molecular mechanisms.

*Nasreddin Hoca etraftı dolaşırken bir maden işçisiyle karşılaştı. Bu işçi kızgın güneşin altında maden kuyusundan çıkırla sürekli olarak insan gücüyle maden çekiyordu. Başında şapkası yoktu ve güneş alabildiğince yakıyordu. "Başını korumadan böyle çalışırsan güneşin kavurup beynine zarar vereceğinin farkında değil misin?" diye sordu hoca. Maden işçisi şöyle bir doğrularak alındaki teri elinin tersiyle sildi. "Bu kafanın içinde bir beyin olsaydı bütün gün bu işi yapar mıydım hiç" diyerek çıkırlığını çevirmeye devam etti.*

Her ne kadar maden işçisi yapmak zorunda kaldığı işe bakarak kafasında iyi bir beyne sahip olmadığını ima etse de, mükemmel bir beyne sahiptir. Bunun aksi doğru olsaydı bu maden işçisinin Nasreddin Hoca ile konuşması ve düşündüklerini ifade etmesi mümkün olmazdı. İnsanoğlunu diğer canlılardan farklı kılan en önemli özellikleri düşünme, öğrenme ve konuşmasıdır. İnsanın sadece konuşabilmesi bile kafatasının içinde müthiş bir bilgisayar taşıdığına önemli bir işaretidir.

Beyin, zihinden sorumlu düşünme, hissetme, sezme, öğrenme, hatırlama, merak ve hareket için temel organdır. Öğrenme, beyinde bilginin işleme aşamalarına dayalı olarak değerlendirilmektedir. Birinci görev (iş), bilgiyi almak ve beyine kaydetmektir (input=girdi). Bir kere kaydedilen bu bilgi öyle bir şekilde ele alınmalıdır ki anlaşılabilir (entegrasyon=bütünleştirme). Üçüncü süreç, beyne saklamak ve istendiğinde geri çağırmasıdır (memory=hafıza). Son olarak bilgi beyinden dışarı iletilmelidir (output=çıkı).

Çok genel anlamda, öğrenme insanlar ve hayvanların bir deneyim sonucunda veya çevre hakkında bilginin kazanılması sonucunda hareketin modifiye edilmesidir. Hafıza ise bu bilginin depolanması ve çağırılması, zaman içinde kullanılmasıdır(1).

H.M, için şu andaki zamandan başka hiçbir şey yoktur. Onbeş dakika önceki zamanı bile hatırlayamıyor. Kimle tanıştı, ne yaptı, hafızası çok kısa zaman sonra tamamen siliniyor. Onun için dün hiçbir zaman olmadı. Epilepsiden dolayı normal günlük yaşantısı hep sıkıntılı olmuş. 1953 yılında hafıza hakkında çok az şey bilinirken H.M opere edilerek hippokampusu alınıyor. Operasyondan sonra epilepside düzelmeye geçiyor, fakat daha sonra çok önemli yan etkiler oluşuyor. Cerrah bilmeden H.M'nin hafızasını mı aldı? H.M geçmişinin bir kısmını hatırlıyordu, daha önce öğrenmiş olduğu aktivitelerinin çoğunu yeterli şekilde yapabiliyorken hemen hemen yeniden hiçbir şey öğrenemiyordu. Ancak bir an için ya da aktivitesi sırasında ne olduğunu anımsayabiliyordu (Anterograd amnezi). Yapılan bir çok test sonucunda iki temel öğrenme tipi olduğu saptanmıştır: Explicit=Declarative=Dışsal Öğrenme ve Implicit=Nondeclarative=İçsel Öğrenme

H.M'nin davranışsal seviyedeki yanıtının incelenmesinden sonra bu konuya hücresele ve moleküler biyolojik düzeydeki çalışmalar yeni yaklaşımlar getirmiştir(2).

Nörobiyologlar, ne kadar sürdüğüne bağlı olarak iki tip hafıza tanımlamışlardır.

-Kısa dönem hafıza (Short term memory=STM)

-Uzun dönem hafıza (Long term memory=LTM)

Kısa dönem hafıza, bilgilerin birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar uzayan bir sürede bellekte tutulmasıdır. Uzun dönem

hafıza ise bilgilerin günlerden aylara ve yıllara kadar uzun dönemli olarak kaydedilmesidir.

Hücresele seviyede öğrenmede neler olduğuna bakıldığında, uyarıcının yorumlanmasında, bilginin depolandığı oldukça kompleks bir nöral yapı ve basit bir hücresele mekanizma görülür. "İki hücreli mekanizma" öğrenme esnasında sinaptik dirençteki değişikliklerin açıklanmasında yardımcı olur. Hebb 1949 yılında presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasındaki hareketin onların aralarındaki bağlantıyı kuvvetlendirdiğini söylemiştir. Bir A hücreseledeki akson B hücreselede uyardığında bir ateşleme meydana gelir. Her iki hücrede de metabolik değişim olmaktadır, dolayısıyla A hücreseledeki etkenliği B hücreselede geçmektedir. Hebb'in kuramına göre, pre-sinaptik ve post-sinaptik nöronlardaki bir aktivite her ikisi arasındaki bağlantıyı kuvvetlendirir. A hücreseledeki aktivite B hücreseledeki hareketlendirmeye yetmiyorsa üçüncü bir nöron devreye girer. Pre-sinaptik nöron gibi iş yapar, buna "modülatör nöron" denir. Bu sinaptik değişimler uzaysal, mekansal öğrenmede kullanılır ve bu öğrenme dışsal öğrenme modelini oluşturur(4).

Bellek ya da hafıza dediğimiz, informasyonların depo işlemi sinapsların fonksiyonudur. Yani, belirli tiplerdeki duysal sinyalleri geçiren sinaps dizileri, aynı sinyalleri bir dahaki sefere daha kolay iletme yeteneği kazanırlar. Bu olaya "fasilitasyon=kolaylaşma" denir(5).

Sinaptik geçiş sırasında nöronlarda informasyonların iletisi bir nörondan diğerine geçerken duraklatılabilir. Tek bir impuls, tekrarlayan impulslara dönüşebilir. Başka nöronlardan gelenlerle entegre edilerek, birbirini izleyen nöronlarda çok daha karmaşık bir karakter kazanabilir. İki tip sinaps bulunmaktadır: Kimyasal ve elektriksel sinaps(5).

Pratik yönden sinir sisteminde sinyallerin iletildiği sinapsların hemen hepsi kimyasal sinapslardır ve impuls iletimi bakımından çok elverişlidir. Kimyasal sinaptik sinyalin hücrelerarası mesafesi çok kısadır. Presinaptik hücrenin plazma membranını postsinaptik hücreden ayıran mesafe 20-50 nm'dir. Sinyal, nörotransmitteri salgılayan presinaptik nöronun transmitterin etki yaptığı postsinaptik nörona indirekt olarak iletir. Bu ilkeye

kimyasal sinapslarda “tek yönlü ileti” denir. Bu iletinin önemi, sinyallerin belirli bir amaca yönelmesini, belirli alanlarda odaklanmayı sağlar. Presinaptik terminalde, sinaptik yarık içine kimyasal bir nörotransmitterin eksositozunu tetikleyerek postsinaptik membranda yerleşik spesifik reseptörlere bağlanır ve yayılır. Elektriksel sinapslar, elektriği bir hücreden diğerine ileten direkt kanallardır. Bunların çoğu küçük protein tübüllerinden ibarettir. “Sıkı bağlantılar=gap-junction” denen bu yapılar bir hücrenin içinden ötekine iyonların serbest hareketlerini sağlar(6).

Aksiyon potansiyeli (Bir sinir ve kas hücresinde bilginin iletimi için bir tip sinyal gerekir ki buna aksiyon potansiyeli denir.) presinaptik terminale ulaştığı zaman, membran depolarize olarak (Eğer  $Na^+$  içeriye akımıyla sonuçlanırsa, membran karşısında voltaj düşüşü azaltılır ve sinyal “depolarize” tanımı kullanılır. Artmış  $Cl^-$  akımı voltaj düşüşünü artıracaktır ve “hiperpolize” tanımı kullanılır.) sinaps veziküllerinde bulunan transmitter sinaps aralığına verildiğinde nöronlar membranında bulundurduğu eksitasyon ya da inhibitör reseptörüne göre eksite ya da inhibe edilir. Herbir sinapsta, ion seçici kanalların açılması ve sonucundaki ion akımı postsinaptik hücrenin dinlenme membran potansiyelinde karakteristik olarak değişikliğe sebep olur. Buna “postsinaptik potential=postsinaptik potansiyel” denir. Bu uyarıcı ve inhibitör olmak üzere iki tiptir:

-Eksitasyon Postsinaptik Potansiyel (EPs): Depolarizasyondan kaynaklanan,  $Na^+$  a kanallar açıktır (uyarıcı).

-Inhibisyon Postsinaptik Potansiyel (IPSPs): Hiperpolarizasyondan kaynaklanan, spesifik olarak kanallar  $Cl^-$  a açıktır (inhibe edici)(7).

### Sinaptik Plastisite Mekanizmaları

Birçok araştırmacı uzun dönem hafızanın beyinde spesifik sinapsların oluşumu ve eliminasyonu, yeni mRNA ve proteinlerin sentezi şeklinde olduğunu belirtirler. Kısa dönem hafızanın ise böyle büyük değişiklikleri uygulamak için oldukça hızlı gerçekleştiğidir. Birçoğu, kısa dönem hafıza için temelini belli sinapslardaki nörotransmitterlerin fonksiyonu ve kaybındaki değişiklikler olduğunu ileri sürmüştür.

Hafızayla ilgili yapılan çalışmalarda 2000 Nobel Tıp ödülünü kazanan Erik Kandel ve ekibinin *Aplysia californica*’da yaptıkları çalışma vertebralılarda öğrenmenin en temel formunu açıklar.

-Habitüasyon

-Sensitizasyon

-Klasik Şartlanma

*Aplysia*’da, sifona hafif dokunuşla solungacın geri çekilmesi izlenir. Tekrarlanan uyarılarla yanıtın giderek azaldığı görülür (Habitüasyon). Birçok tekrardan sonra solungacın geri çekimini artık yapmaz.

Eğer, sifona dokunuşla birlikte elektrik şoku verilirse, aynı hafif dokunuşa yanıt hızlı bir geri çekilimdir (Sensitizasyon). Bu anlamda ilk izlenen “çağrışımsız öğrenme-nonassociative learning”dir.

Habitüasyonda, tekrarlanan uyarıya zararsız olduğu için yanıtta azalma verilir. Bu hareketssel yanıtta azalma, postsinaptik ve presinaptik nöronlar arasındaki glutamat aracılı sinaptik ilişkilerin gücündeki azalmadan kaynaklanır. Dolayısıyla  $Ca^{2+}$  kanallarının sayısında azalma vardır. Presinaptik nörondan salınan transmitterdeki azalmadan kaynaklanan sinaptik gücün azalması buna bağlı olarak ESP seviyesindeki düşüştür.

Bunun aksine sensitizasyonda ise, öğrenilmiş bir korku durumunda, kafaya ya da kuyruğa verilen güçlü uyarı sonucunda yanıtta artış vardır. Sensitizasyonda internöronlar devreye girer ki bunlar fasilitatör nöronlar olarak adlandırılırlar ve daha çok nörotransmitter salınımına sebep olurlar. Böylece solungaç geri çekilimi cevabının şiddeti artar.

Klasik şartlanmada, sifona zayıf bir dokunmadan (Koşullu Uyarı=Conditioned Stimulus=CS), hemen sonra kuvvetli kafasına ya da kuyruğa verilen şok (Koşulsuz Uyarı=Unconditioned Stimulus=US) takip edilir ve solungaç geri çekilme cevabını uyandırır. Burada tepki sensitizasyondan daha büyüktür(8).

Sensitizasyon, CS yokluğunda, US (başa veya kuyruğa verilen şok) tarafından fasilitatör nöron aktive olduğunda oluşurken, klasik şartlanma, US uygulanmadan hemen önce CS

tarafından postsinaptik nöron aktive edildiğinde oluşur.

US ve CS ile tetiklenen sinyalleri birleştiren adenilat siklazın (sifon sensory nöronun) nasıl bir "coincidence (rastlantı) detector ( Aynı hücrenin farklı noktalarında sinaptik aktivitenin simültüne oluşumunu algılayabilme kabiliyeti)" olarak görev yaptığını gösterir(9).

Bu siklaz G.GTP ile aktive edilebilir (fasilitatör nöronun US) stimülasyonu ile indüklenebilir veya sifon sensory nöron (CS) un stimülasyonundan sonuçlanan  $Ca^{2+}$ -calmoduline tarafından indüklenir. Siklazın aktivasyonu ve cAMP'deki artış,  $Ca^{2+}$  konsantrasyonundaki artışla siklaz ilk hazırlandığında en yüksektir (CS ile oluşur) ve sonra 1-2 saniye içinde G.GTP ile (US ile oluşur) interaksiyona geçer.

Bu yolla, adenilat siklaz aktivitesinin artırılması, koşulsuz uyarı tarafından tetiklenir, postsinaptik nöronu şartlı uyarıya daha duyarlı yapar.

NMDA glutamat reseptörleri de "coincidence detector" olarak görev yapar ve solungaç geri çekilim yanıtının artırılmasını sağlar. Buna ek olarak kuyruk postsinaptik nöronlar diğer bir grup internöronlarla sinaps yapar.

Kuyruk postsinaptik nöronların aktivasyonu-US- bu internöronlar sayesinde presinaptik nöronun kısmi depolarizasyonuna yol açar. Presinaptik nöronlar NMDA glutamat reseptörleri içerirler, sifon postsinaptik nöronlarca serbest bırakılan glutamata bağlanırlar.  $Na^+$  /  $Ca^+$  kanallarının aktivasyonu hem glutamatın bağlanmasını hem de plazma membranının kısmi depolarizasyonuna ihtiyaç duyar. Böylece, US stimulusu, CS ile tek başına indüklenenden daha büyük  $Ca^+$  ve  $Na^+$  iyonları akışına sebep olur.

Presinaptik nöronda artmış  $Ca^+$ , muhtemelen CO veya NO gibi bilinmeyen bir tersinir sinyalin salınımıyla sonuçlanabilir, postsinaptik nöron içine difüze olur ve Ca-calmoduline duyarlı adenilat siklazın duyarlılığını arttırmak için görev yapar.

Böylece, koşullu ve koşulsuz uyarı postsinaptik ve presinaptik nöronun herikisinde de artmış yanıtlara sebep olur.

## Uzun Dönem Hafıza Protein Sentezine İhtiyaç Duyar

Aplysia'daki kısa dönem sensitizasyon ve koşullu yanıtlar protein sentezi inhibitörleri bulunduğu oluşabilmesi protein sentezinin kısa dönem öğrenme ya da hafıza için gerekli olmadığını gösterir. Birkaç saatin üzerindeki bir seri uyarı (US) uzun dönem sensitizasyon üretecektir (Uzun dönem hafıza). Günler veya hatta haftalar boyu sürebilir. Hem kısa dönem hem de uzun dönem sensitizasyon aynı sinapsları ve hatta aynı  $K^+$  kanallarını etkiler. Bununla birlikte uzun dönem sensitizasyon için protein sentezi gereklidir ve bu durum uzun dönem hafızanın oluşması için yeni sinapslarda belli yeni protein yapılması gerektiği yönündedir.

Aplysia solungaç geri çekim refleksinin uzun dönem sensitizasyon hücre kültüründe tekrarlanan serotonin eklenmesiyle indüklenebildiği gösterilmiştir. Serotoninin tekrarlanan uygulanması postsinaptik nöronda bir çok proteinin sentezini indükler ve bir çoğunu inhibe eder(10).

Sinaptik plastisitede uzun dönemdeki artan değişiklikler LTP(Long term potentiation) olarak adlandırılır.

N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörü LTP'nin oluşumunda temel faktördür. L-Glutamat; memeli MSS (Merkezi sinir sistem)'de G-protein bağlayan reseptörler ve ligand geçişli iyon kanallarının her ikisi arasında majör uyarı nörotransmitterdir. Bu reseptörlerin aktivasyonu temel uyarı sinaptik geçişte ve LTP, LTD (Long-term depression) gibi sinaptik plastisitenin birçok formu için sorumludur. Böylece epilepsi ve alzheimer gibi MSS hastalıklarının tedavisinde temel potansiyel hedeflerdir(11,12).

NMDA reseptörleri NR1 ve NR2 alt birimlerinden oluşur. Fonksiyonel kanalların oluşması için her iki alt birimin de ekspresyonu gereklidir. Glutamat bağlanma domaini NR1 ve NR2 alt birimlerinin birleştiği yerdedir. Glutamata ek olarak NMDA reseptörünün fonksiyonu için glisin bağlanması gerekir. Glisin bağlanma bölgesi NR1 alt birimi üzerinde bulunur. Dinlenme potansiyelinde NMDA reseptörleri inaktiftir. Bunun sebebi Mg iyonları tarafından kanalın bloke edilmesi ve böylece iyon akışının önlenmesidir. Normal sinaptik geçiş sırasında

Na ve K iyonları non-NMDA reseptörlerini geçerler. Fakat yüksek frekans stimülasyonda postsinaptik nöron depolarize olur ve Mg blokajı kalkarak Ca'un içeriye akışı sağlanır. Ca geçişide LTP'yi tetikler. Bu olay glutamat tarafından NMDA reseptörünün aktivasyonu sonucu oluşur. NMDA reseptörünün aktivasyonu ile indüklenen değişiklikler hem pre hem de postsinaptiktir. Ayrıca NMDA reseptörlerinin rolü NMDA antagonistleri kullanılarak memeli hipokampusünde çalışılmıştır. LTP'nin bloke olduğu ve buna bağlı olarak da öğrenme ve hafızanın hasara uğradığı saptanmıştır(13).

NMDA reseptörleri ile ilgili yapılan çalışmalardan biriside "protein kinaz C" ile ilgilidir. Yavaş öğrenen fare mutantlarında daha düşük PKC seviyeleri saptanmıştır.

Alzheimerlı hastalarda PKC'nin düşük olduğu gösterilmiştir. PKC fosforilasyon yoluyla NMDA'nın aktivitesini artırır. Fosforilasyon Mg tarafından NMDA'nın bloke olmasını azaltır ve Ca akışını artırır. Sonuçta PKC tarafından proteinlerin fosforilasyonu nörotransmitter salınımını artırır ve K kanalları aracılığıyla K akışını azaltır(14).

Sonuç olarak hafıza ve öğrenme ile ilgili moleküler düzeydeki çalışmalar sinekler, fareler ve deniz sümüklüböcekleri üzerinde yapıldığı için insan beyni üzerinde moleküler anlamda çok fazla bilgi sahibi değiliz. Şu an için H.M'nin kafasında neler oluyor ya da olamıyor tam olarak bilemeyebiliriz; fakat, pratik olarak bu vakadan net olarak öğrenilen tam anlamıyla hafızayı korumak için hipokampusun alınmaması gerektiğidir.

#### KAYNAKLAR

1. Accelerated Word Memory Power, Melih Duyar,1996-2003, Mega Hafıza Eğitim Hizmetleri Ltd.Şti.
2. Guyton&Hall, Textbook of Medical Physiology, 10 th Edition, 2000.
3. Elgersma Y. and Silva J A. Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. Current Opinion in Neurobiology. 1999; 9:209-213
4. Scannevin H.R. et al. Postsynaptic organization and regulation of excitatory synapses. Nature review/neuroscience. 2000; 1:133-140.
5. Silva J.A. et al. Gene targeting and the biology of learning and memory. Annu Rev. Genet. 1997; 31:527-46.
6. <http://www.gsu.edu/~bidpsk/bio4102/learning.htm>
7. Paulsen O. et al. Natural pattern of activity and long term synaptic plasticity. Current Opinion in Neurobiology. 2000; 10:172-179.
8. Okana H. et al. Learning and memory. PNAS 2000; Nov7:97(23),12403-12404.
9. Matynia A. et al. Weaving the molecular and cognitive strands of memory.Neuron. 2001; 32:557-559.
10. Cahill L. et al. Modulation of memory storage. Current Opinion in Neurobiology. 1996; 6:237-242.
11. [www.sinuer.com](http://www.sinuer.com)
12. Agnati L.F. Franzen O, Ferre S. Leo G. Franco R. Fuxe K., J Neural Transm Suppl. 2003; (65):1-28.
13. Wozniak P.A. Economics of learnings, Doctoral Dissertation. 1995.
14. Molecular Biology of the Cell, Lodish, 4th edition, 2000.