

## KOŞULLANMA ÇALIŞMALARINDA BİR MODEL ORGANİZMA: *Drosophila Melanogaster*

Özgen Deniz DELİKTAŞ\*

\*Başkent Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü - Moleküler Biyoloji ve Genetik  
Bölümü, Ankara, Türkiye, deniz.deliktass@gmail.com

### Özet

Asosiy öğrenmenin bir türü olan klasik koşullanma, insan ve hayvan davranışlarını anlamakta önemli bir yere sahiptir. Eşgüçlülük kavramından yola çıkılarak yapılan hayvan deneyleri ise öğrenme çalışmalarında büyük bir yer kaplamaktadır. Kullanılan omurgasız model organizmalardan *Drosophila melanogaster* laboratuvar şartlarına uygunluğu ve deneye elverişli sinir sistemiyle çokça çalışılır hale gelmiştir. Bu temelden yola çıkılarak hayvanlarda beslenme, tehlike ve çiftleşme yordayıcısı olan koku mekanizması ele alınmıştır. Koku mekanizmasının nasıl çalıştığını anlamak için *Drosophila*'daki Olfaktör sistem yakından incelenmiş, öğrenmede önemli yere sahip Mushroom Body ve Kenyon sinir hücrelerinin çalışma prensipleri anlatılmıştır. Bu bilgiler klasik koşullanmanın temel prensipleri ve tarihi ile birleştirilmiştir. Böylece *Drosophila*'daki koşullanma sürecinin fizyolojik olarak nasıl işlediği ve koşullanmanın hangi etkenlere bağlı olduğu gibi sorular cevaplanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** asosiy öğrenme, koşullanma, *Drosophila melanogaster*, koku, olfaktör sistem, mushroom body, kenyon sinir hücreleri

## A MODEL ORGANISM IN THE CONDITIONING STUDIES: *Drosophila Melanogaster*

### Abstract

Classical conditioning, which is the part of an associative learning, has an importance for understanding for animal and human behavior. Animal experiments are conducted by the concept of the coexistence have great place in learning studies. As an invertebrate model organism, *Drosophila melanogaster* has been extensively studied with the appropriate nervous system in accordance with laboratory conditions. On this bases, I have adressed odour that is predictor of nutrition, danger and mating in animals. Odour mechanism was investigated to understand how olfactory system works in *Drosophila*. The working principles of Mushroom Body and Kenyon neurons that influential for learning was clearly explained. This informations were combined with the basic principles and history of classical conditioning. Thus, questions such as how the conditioning process in *Drosophila* is physiologically functioning and which determinants the conditioning depends on were answered.

**Key words:** associative learning, conditioning, *Drosophila melanogaster*, odour, olfactory system, mushroom body, kenyon neurons

## 1.Giriş

Öğrenme ve bellek hayatta kalmak için önemli olan iki süreçtir. Bu iki süreç çevreye ne kadar adapte olacağınızı ve hayatta kalmak için stratejilerinizi belirler. Senemoğlu'na göre (2009) öğrenme, 'bireyin çevresiyle belli bir düzeydeki etkileşimleri sonucunda meydana gelen nispeten kalıcı davranış değişimleri' (s.4) olarak tanımlanmıştır. Ancak, öğrenme tek tip bir süreç değildir ve birçok formda karşımıza çıkabilir. Kuramsal olarak farklılıklar olmakla beraber davranışçı psikologlara göre öğrenmenin bazı temel prensipleri vardır. Bu prensipler, davranışlar ve türler arasında uygulanabilir olmalıdır. Kısacası hayvanlar ve insanlar arasında benzer öğrenme süreçleri görülür. Bu düşünce eş gücüllüğe işaret eder (Ormrod, çev.2018). Buradan hareketle yapılan deneylerde genellikle model organizma olarak fare, kedi, güvercin, rakun gibi memeliler ve deniz salyangozu, arı, meyve sineği gibi omurgasızlar kullanılmıştır (King, 2008). Bu çalışma, meyve sineği olarak bilinen *Drosophila melanogaster* üzerinden bir öğrenme çeşidi olan klasik koşullanmanın ilkelerini anlatmayı amaçlar.

Öğrenmede organizma kadar çevresel faktörler de önem taşır. Çünkü öğrenmenin temelinde davranış değişimi vardır. Bu değişimler için çevreden gelen uyarıların analizi ve bunların depolanması gerektirmektedir. Görme, işitme dokunma, tat ve koku gibi dış uyaranlar öğrenme için temel hazırlar (Arslan, 2015). Bu çalışmada temel uyarıcı koku olarak alınmıştır. Bunun nedeni ise kokunun beslenme, tehlike ve bireyler arası çiftleşme dâhil sosyal ilişkilerin belirleyicisi olmasından kaynaklanmaktadır. (Yaralı, Ehser, Hapil, Huang ve Source, 2009) Diğer taraftan, kokuyu almak yeterli bir ipucu olmadığından kokunun türü ve yoğunluğu da önem kazanmaktadır. Koku, öğrenme çalışmalarında özellikle klasik koşullanmada kullanılan önemli bir uyaran olup organizmada geniş bir davranış yelpazesi sağlar. Bu mekanizmanın biyolojik yapısının anlaşılması öğrenmenin prensiplerini açıklamak için önemli bir yol göstericidir.

## 2.Öğrenme ve Bellek Çalışmaları

Öğrenme ve bellek çalışmalarının tarihi, psikoloji tarihinden daha eskiye dayanmaktadır. Bu çalışmalar aslında felsefe temellidir. Ancak davranışçılığın gelişmesine kadar filozoflar öğrenmenin nasıl olduğundan çok bilginin kaynağına odaklanmıştır. 1879 yılında Wilhelm Wundt'un Leipzig'de ilk psikoloji laboratuvarını açmasıyla psikoloji ve felsefe alanlarındaki ayırım kesinleşmiş, böylece çalışmalar daha bilimsel hale gelmiştir.

1800'lü yılların sonunda gelişmeye başlayan psikolojide iki alan göze çarpar. Biri Willhelm Wundt'un yapısalcılığı bir diğeri ise Willam James'in işlevselciliğidir. Ancak o dönemde özellikle yapısalcılığın kullandığı içe bakış yöntemi öznel olarak eleştiriliyor, bilimsel olarak yetersiz bulunuyordu. Bu noktada ortaya çıkan davranışçılık öğrenme ve bellek çalışmalarında çığır açtı. Davranışçılıkta bu iki akımdan farklı olarak sadece gözlemlenebilir süreçler üzerine odaklanıldı. Böylece öğrenme; düşünme, isteme veya umut etme gibi soyut bilişsel işlemlerden uyarıcı- tepki gibi daha somut süreçler göz önüne alındı. 1900'lü yılların başında ise Rus fizyolojist Ivan Pavlov'un yaptığı deneylerle hayvanlarda öğrenme çalışmaları hız kazandı. Klasik koşullanma olarak bilinen Pavlovian koşullanma, davranışçılığın bir parçası olup çevredeki olumlu veya olumsuz uyarıların davranışta yaptığı değişimlere odaklanır. Buna göre, öncelikle çevrede fizyolojik olarak tepki (unconditioned response) sağlayacak koşulsuz bir uyaran (unconditioned stimulus) gereklidir. Bu tepki bir alışkanlık ya da eğitim sonucu değil refleks olarak gerçekleşmelidir. Pavlov koşullanmayı çalışırken köpeklerden yararlanmış. Köpeğin ete verdiği ağız sulanması koşulsuz tepki, etin kendisi de koşulsuz uyarıyı işaret eder. Bu koşulsuz uyarının koşullu (conditioned stimulus) hale gelmesi ise belli bir dış uyarının sürekli ve güvenilir bir şekilde koşulsuz uyarının habercisi olması sayesinde oluşur. Böylece başta verilen fizyolojik tepki de koşullu (conditioned response) hale gelecektir (Gluck, Mercado ve Mayers, 2007). Pavlov bu çalışmada, koşullu uyarıcı olarak zil kullanmıştır. Zil çaldıktan sonra verilen et, zili koşullu uyaran yapmış; haliyle ağız sulanması da koşullu tepki haline gelmiştir. Sonuç olarak, köpeğin her zil çalıştıktan sonra ağız sulanmıştır. Çünkü zil artık etin habercisi konumundadır. Bu çalışma köpek için olumlu getiri sağladığı için ödüllendirici koşullanma (appetitive conditioning) olarak tanımlanırken eğer köpek için bir yaptırım olursa, elektrik şoku gibi, cezalandırıcı koşullanma (aversive conditioning) olarak tanımlanır (Gluck ve diğer., 2007). Burada davranışın edinilmesinde koşullu ve koşulsuz uyarıların yakınlığı ve frekansı önemlidir. Koşullu uyarının koşulsuzdan hemen sonra gelmesi ve bu eşleşmeyi sıklığı yeni davranışın öğrenilmesinde önemli adımlardır. Klasik koşullanmanın önemi birçok türde test edilmesinden ve omurgalı - omurgasız fark etmeksizin hepsinde başarılı olmasından kaynaklanır. Eğer koşullu uyaran koşulsuz hakkında organizmaya haber vermiyorsa organizmada sönme davranışı (extinction) gerçekleşir. Bu davranış öğrenmenin kaybedilmesi anlamına gelmez. Organizma farklı olarak koşullu ve koşulsuz uyaran eşleşmesinin

olmadığını öğrenir. Koşullu tepki unutulmaz, sadece ifade edilmez. Bundan ötürü koşullu tepki bir süre sonra kendiliğinden canlanabilir (spontaneous recovery).

1960'larda ise öğrenme için koşullu - koşulsuz uyarılar arasında yakınlık ve frekansın yeterli olmadığı, koşullu uyarının organizma için değerli bir bilgi habercisi olması gerektiği düşüncesi ortaya çıktı. Özellikle Leon Kamin'in 1969'da farelerle yaptığı deneyde iki koşullu uyarı vardı. Ancak farelerin yalnızca elektrik şoku hakkında bilgi veren uyarıcıya tepki verdikleri, diğer uyarıcının ise koşullu tepkiyle eşleşmediği gözlemlendi (Gluck ve diğer., 2007). Kamin'e göre önceden koşullanılmış bir uyarının varlığı bir sonrakini engellemektedir. Bu kavramı açıklamak için Kamin'in kendisi beklenmediklik kavramını kullanmış ve organizma için verilen bilgi ne kadar beklenmedik olursa öğrenmenin o kadar çok gerçekleşeceği üzerinde durmuştur (Açıkdarsankara, b.t.). 1972 yılında ise Robert Rescorla ve Alan Wagner, Kamin'in bloklayıcı etkisi ve beklenmediklik kavramlarından yola çıkarak öngörü hatası (prediction error) kavramını oluşturmuş ve bunu da formülize ederek psikolojinin her alanında etki gösteren bir öğrenme modeli ortaya koymuşlardır. Pavlov'un 1905'te temelini attığı klasik koşullanma, Rescorla-Wagner ile gelişmiş ve hayvanlarda öğrenmede en çok kullanılan yöntem haline gelmiştir. (Gluck ve diğer., 2007)

### 3. Meyve Sinekleri Neden Öğrenme Çalışmalarında Kullanılır?

Öğrenme çalışmalarında çeşitli model organizmalar kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda *Aplyapsia* ya da *Drosophila melanogaster* gibi omurgasızlarla yapılan çalışmalar öne çıkmaktadır. Bunun nedeni, bu organizmaların laboratuvar koşullarına daha rahat uyum sağlamasıdır. Meyve sineği olarak bilinen *Drosophila melanogaster* 18°C sıcaklıkta % 60-70 nemli bir ortamda yaşar. Çürüyen bitkiler veya mantarlar üzerinden beslenir. Ayrıca, 25 °C'de 10 gün gibi kısa süren üreme döngüleri vardır. (Yaralı, Niewalda, Chen, Tanimoto, Duerrnagel ve Gerber, 2008) Üreme sürecinin kısa oluşu, boyut açısından küçük, zararsız ve her bakımdan masrafsız olması gibi fiziksel avantajlar, organizmayı laboratuvar koşulları için ideal hale getirmiştir. (Thum,2006)

Fiziksel avantajlarının yanı sıra yine benzer deneylerde kullanılan modellerden daha az sinir hücresine sahip olması *Drosophila*'yı diğerlerinden ayırır. Nöron sayısı farelerde  $10^8$ , insanlarda  $10^{11}$  iken *Drosophila*'da  $10^5$ 'tir (Hige, 2017). Meyve sinekleri duyuşsal uyarıyı kodlamak için çevresel katmanda belli bir grup nöron kullanmaktadır ve bu özellik onu omurgalılarla karşılaştırılabilir hale getirmektedir. (Yaralı ve diğer., 2008) Bu kodlama ise genellikle duyuş ayırt edilmesi ve öğrenme gibi karmaşık davranışlara işaret etmektedir. Ayrıca *Drosophila*'da öğrenme merkezi olarak da bilinen Mushroom Body alanının kapsamlı bir şekilde haritalandırılmıştır (Aso ve diğer., 2014). Bu sistem organizmanın tepki çeşitliliğini artırmaktadır. Mushroom Body'de bulunan Kenyon hücrelerin çalışma prensibinin karakterize edilmiş olması, organizmanın bu çalışmalarda sıklıkla kullanılmasına yol açmıştır. Kısaca bütün bu özellikler onu nörolojik ve deneysel çalışmalarda sık kullanılan bir omurgasız haline getirmiştir.

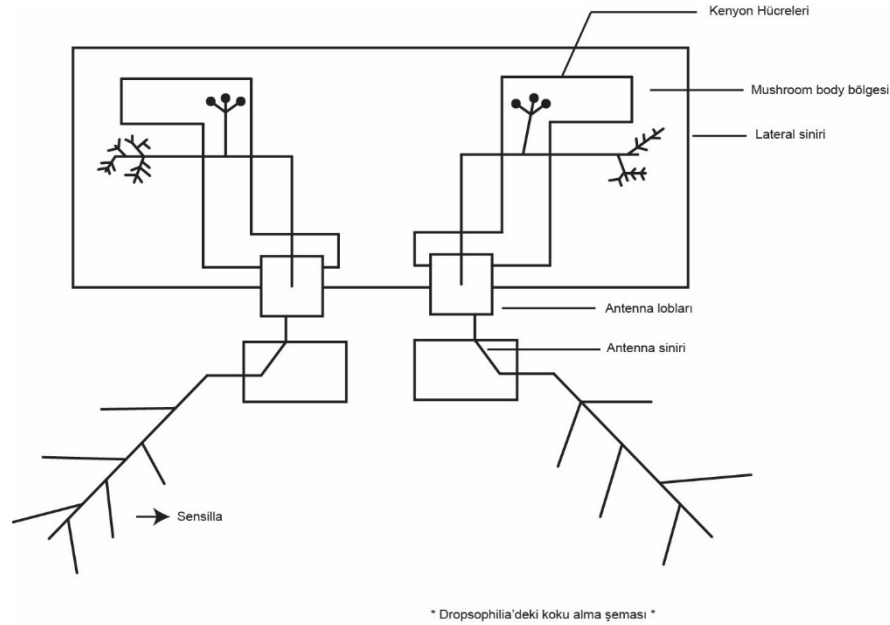
### 4. Meyve Sineklerinde Olfaktör Sisteminin Öğrenmeye Etkisi

*Drosophila*'da koşullanma sağlayan en önemli uyarılardan biri kokudur. Bu koşullanmasının nasıl olduğunu anlamak için olfaktör çalışma sistemine göz atmak gerekmektedir. *Drosophila*'da iki tane olfaktör duyu organı vardır. Bunlar Antenna ve Maxillary Palps'tır. Her biri yaklaşık 2000 Olfaktör duyu nöronu içermektedir. Her biri 34 Mushroom body çıktı nöronuna (output neuron) bağlıdır. Bu 34 çıktı nöronu da kendi içinde 21 çeşide sahiptir (Aso ve diğer., 2014). Kafada bulunan bu duyu organlarının üzerinde koku almayı kolaylaştıran ve nöronlar için koruyucu görev gören sensilla adında küçük tüy toplulukları bulunmaktadır. (Technau ve Hartenstein, 2008). Antenna, koku alma sürecinde karşımıza çıkan ilk alandır. Bu bölgede olfaktör alıcı nöronlar (Olfactory receptor neurons) bulunur ve bunlar daha üst kademeli beyin katmanlarıyla bağlantı kuran projeksiyon nöronlarının dendritlerini içerir. En çok uyarı alan projeksiyon nöronları genellikle Mushroom body ve Lateral horn adında iki bölgeyle bağlantı kurar. Mushroom body bölgesinde bulunan nöronlara Kenyon hücreleri denir. Bu hücreler 7 farklı projeksiyon alanından bilgi almaktadır. Bu sebeple burada yakınsak (convergence) bir yapı görülmektedir. Ayrıca Kenyon hücreleri belirleyici olmaktan ziyade olasılıktır (Guntman ve Turner, 2013). Kenyon hücrelerinin hangi kokuya nasıl tepki vereceği, nasıl kodlayacağı belli değildir. (Murthy, Fiete ve Laurent, 2008) Bu, organizmada kokuya karşı oluşan davranış yelpazesini artırmaktadır. Bu kodlama biçimi seyrek kodlama (sparse coding) olarak geçer. Bu nedenle Mushroom body sistemi sadece *Drosophila*'da değil birçok omurgasızda asiyse öğrenme için önemli bir mekanizmadır.

Mushroom body sistemini önemli yapan bir başka özellik de dopaminerjik bağlantıların bu bölgeyi sarmasıdır. Her Mushroom body dendritine karşılık gelen dopaminerjik akson projeksiyonları

bulunmuştur. Bu, Mushroom body çıktı nöronları ile dopaminerjik nöronlar arasında eşleşmeye işaret eder. Dopamin, istemli davranışlarının kontrolünün yanı sıra öğrenme ve dikkati sağlayan bir nörotransmitterdir. Ancak omurgalılardan farklı olarak, dopaminin sadece ödül sistemiyle değil hem ödüllendirici hem cezalandırıcı koşullarla bağlantısı olduğu saptanmıştır (Burke ve diğer, 2012). *Drosophila* ödüllendirici veya cezalandırıcı bir uyarana maruz kaldıktan sonra seçim yapması gerektiğinde bu seçimi Kenyon hücreler ve dolayısıyla belirli dopaminerjik nöronların aktivitesi belirler. Aynı şekilde hafıza da bilgiyi buna göre depolar. Bu durum asosiyel öğrenmede büyük bir rol oynar.

Ayrıca, yapılan çalışmalar dopaminerjik değişimlerin Mushroom body çıktı hücrelerinde zamansal olarak uyarıcıya bağlı bir plastisiteye neden olduğunu göstermiştir (Hige 2017). Uyararla eş zamanlı gerçekleşen dopaminerjik aktivite plastisiteye neden olurken, dopaminerjik aktiviteden sonra maruz kalınan uyarın plastisiteye neden olmamaktadır (Tully ve Quinn, 1985). Bu da koşullamada zamanlamının önemini vurgularken Kamin'in bloklayıcı etkisini hatırlatmaktadır. Bütün bu sebepler Mushroom Body alanını *Drosophila*'da asosiyel öğrenmenin merkezi haline getirmiştir.



Şekil 1. *Drosophila*'daki koku alma şeması

## 5. Dopamin'in yapısı

Nöronlar arası iletişim elektriksel ve kimyasal olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilir. Aksiyon potansiyelinin akson terminallerine ulaşması sonucu presinapslar ve postsinapslar arasında kimyasal bir iletişim gerçekleşir. Presinapsın içinde bulunan çepere bağlı sinaptik veziküller, içerisinde nörotransmitter adını alan kimyasal mesajcılar taşır. Presinapslarla yapılan çalışmalar 100'den fazla nörotransmitter molekülüne işaret eder. Bu moleküller ise küçük molekül nörotransmitterler (small molecule neurotransmitters) ve daha büyük moleküllere sahip nöropeptitler olarak ayrılır. Bu küçük molekül nörotransmitter grubunun içinde amino asitler ve pürinler, biyojenik aminler bulunur. Biyojenik aminler grubunun içinde bulunan katekolaminler ismini grubun bütün üyelerinin paylaştığı katekol parçası olan hydroxylated benzene halkasından alır (Purves ve diğer., 2008). Bu katekolamin grubunun içerisinde norepinefrin, epinefrin ve dopamin gibi önemli nörotransmitterler bulunur. Dopamin olarak bilinen 3-hydroxytyramine, omurgalı ve omurgasız sinir sistemlerindeki katekolaminlerin büyük bir kısmını oluşturur (Beaulieu & Gainetdinov, 2011). Dopamin hem aktive edici hem inhibe edici özellik göstermekle birlikte öncü maddesi Tyrosin ve L-Dopa (levodopa)'dır. Dopamin, reseptörler üzerinden cAMP oluşumunu aktive eder. Bu durum protein sentezi, çeper üzerindeki kanalların işlevselliği ve G proteini bağlı kanalların aktivitesi bakımından önemlidir (Sayın, 2008).

Reseptörler, postsinaptik hücrelerin membranına gömülü proteinlerdir. İyonotropik ve metabotropik olmak üzere ikiye ayrılır. Dopamin reseptörünün içinde bulunduğu metabotropik reseptörler aktivasyon için

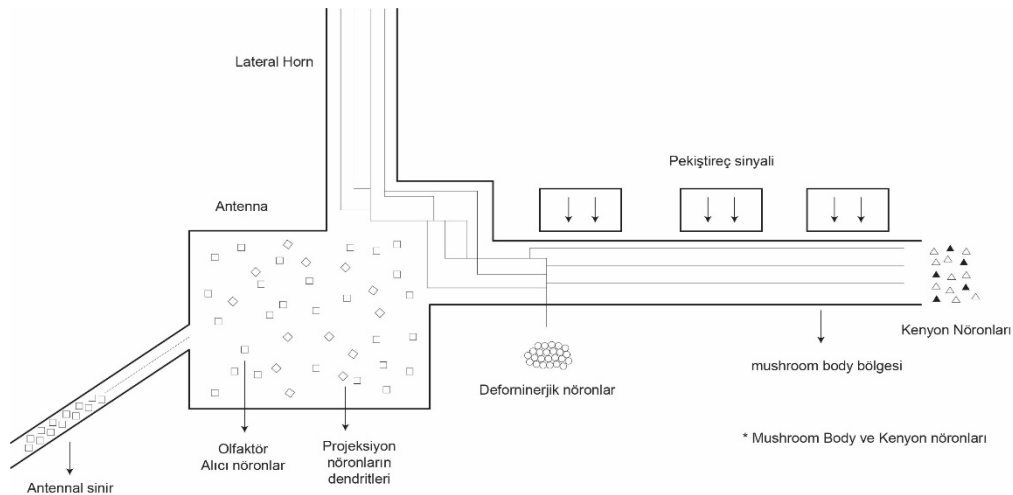
iyonlar yerine G proteini adında efektör molekül kullanırlar. Bu yüzden metabotropik reseptörler ve dolayısıyla dopamin reseptörleri G proteini bağlı reseptörler olarak bilinir (Purves ve diğer., 2008). Yapılan çalışmalar sonucu merkezi sinir sisteminde beş farklı dopamin reseptörü olduğu bilinmektedir. Bu reseptörler temel olarak D1 ve D2 olarak iki gruba ayrılmıştır D1 grubunun içinde D1, D5 ve alt

türleri; D2 grubunun içinde D2, D3 ve D4 bulunmaktadır (Girault & Greengard, 2004). Bu dopamin reseptörlerinin ayrımı fizyolojik, biyokimyasal ve farmakolojik olarak yapılmıştır. Dopaminin beyinde farklı reseptörleri olduğu gibi farklı yolları da olduğu bilinmektedir. Bu yollar nigrostriatal, mezocortikolimbik, mezocortikal ve tüberoinfundibular yollar olarak adlandırılmıştır. Reseptörlerin çeşitliliği agonist ve antagonist özelliğinin görülmesine; yolların çeşitliliği ise dopaminin farklı mekanizmalarda farklı işlevler üstlenmesine neden olmuştur (Barnes, 2013). *Drosophila melanogaster*'ın bu D1 – D5 dopamin reseptörlerinin hepsini alt türleriyle birlikte bulundurduğu bilinmektedir. Ayrıca dopamin reseptörlerinin *Drosophalia*'da hem merkezi hem de çevresel sinir sisteminde bulunduğu bilinmektedir (Han, Millar, Grotewiel ve Levis, 1996).

## 6. *Drosophila*'da Olfaktör Koşullanma Çalışmaları

*Drosophila*'da yapılan çalışmalarda cezalandırıcı niteliğinde elektrik şoku kullanılır. Ödüllendirici niteliğinde ise genellikle şeker bazlı yiyecek verilir. Koku olarak genellikle etil asetat ve izomil asetat gibi organik bazlı kokular kullanılır. Bunun nedeni organik bileşenlerin hayvanlarda ve bitkilerde bulunması ve *Drosophila* için besin olarak algılanmasıdır. Bu durum, organik bileşenler içeren kokuların *Drosophila* için çekici hale gelmesine neden olur. Temel çalışmalarda *Drosophila*, negatif veya pozitif bir pekiştireçle eşleşen kokuya maruz bırakılır. Daha sonra ilk çalışmadan farklı olarak hiçbir pekiştireç kullanılmadan ikinci bir kokuya maruz bırakılarak olfaktör ipuçlarına göre tercih yapması beklenir. Bu sürece eğitim (training) denir ve birden fazla kez tekrar edilir. *Drosophila* genellikle T-maze denilen klasikleşmiş bir aparatla eğitilir. 1974 yılında Quinn ve Benzen'in *Drosophila*'nın farklı kokuları ayırt edebildiğini fark etmesiyle bu çalışmalar yaygınlaşmıştır. (Thum, 2006)

Olfaktör sistemin işleyişine bakacak olursak birinci adım kokunun algılanmasıdır. Algılanmayla birlikte projeksiyon nöronları harekete geçer. Daha sonraki işlem projeksiyon nöronlarının Kenyon nöronları ve Lateral Horn nöronlarıyla iletişim kurmasıdır. Koşulsuz uyarın, pekiştireç sinyalini tetikler ve bir kısım dopaminerjik nöronu harekete geçirir. Sinyal buradan Kenyon nöronlarına gider ancak Mushroom body'deki bütün nöronlar aktive olmaz. Kokunun neden olduğu aktivasyon ve şokun neden olduğu pekiştireç sinyali, aktive olan Kenyon nöronlarının kısa süreli bir bellek izi oluşturmaya neden olur. (Yaralı, Wotjak, Diegelman ve Pauli, 2014). T-maze'de yapılan eğitimler sonucu koşulsuz uyarın koşullu uyarına dönüşür. Koşullanan koku algılandığında Mushroom Body çıktı nöronları, Kenyon nöronlarında daha önceden modifiye olmuş girdi nöronları (input neurons) sayesinde aktive olur. Böylece *Drosophila*'daki tepki olfaktör çalışmasına bağlı koşullu hale gelir. Wagner-Rascorla Modeline uygun olarak cezalandırıcı koşullanma sadece koşullu tepkiyi etkinleştirmez aynı zamanda dopaminerjik nöron üzerinde geri bildirim de neden olur (Riemensperger ve diğer, 2005).



Şekil 2. Mushroom body bölgesi ve Kenyon Nöronları

Yapılan çalışmaların bazıları *Drosophila*'nın yeni bir ortamda karşılaştığı durumlara nasıl tepki verdiği ve davranışlarında ne tür değişimler olduğunu gözlemek için yapılmıştır. *Drosophila*'nın larva halindeyken bile hayatta kalmak için belli ekolojik ipuçlarını alında tutması gerekir (Dukas,1999). Bunun için gerekli olan ise asosiye öğrenmedir. Tehlike, yiyecek ve ısı gibi durumlar organizmaların hayatta kalması için önem arz etmektedir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalardan birinde kokulardan biri *Drosophila* için zengin yiyecek içeriği, tehlikesiz ortam ve 23-25°C arası sıcaklık gibi optimal koşullarla eşleştirilmiştir (Dukas,1999). Diğerinde ise karbonhidrat ve protein açısından düşük besinler, başka bir yırtıcının varlığı gibi görünen yapay bir müdahale ve 12-16°C sıcaklık kullanır. Altı saat süren ve üç farklı aşamadan oluşan çalışmanın sonuçları zengin besin kaynağı ve daha güvenli ortamın ödüllendirici koşullanma yarattığını gösterirken sıcaklığın öğrenmede bir etkisi olmadığını vurgulamaktadır. Bu, *Drosophila* larvalarının ekolojik parametreleri hızlıca öğrenebildiğini göstermektedir.

Kokunun neyi öngördüğü kadar kokunun niteliği ve yoğunluğu da koşullanma sürecini etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada yüksek, orta ve düşük derecelerde sunulan dört farklı koşulsuz uyaran cezalandırıcı niteliğindeki elektroşok ile eşleştirilip *Drosophila* için koşullu uyaran hale getirilmiştir. Kullanılan 3-oktanol, n-amilasetat, 4-metilsikloheksanol ve benzaldehit koşullu uyaranları sadece orta derecedeyken şok kullanılmıştır (Yaralı ve diğer, 2009). Amaç organizmanın doğru yoğunlukta kaçınma tepkisi verebildiğini gözlemlemektir. Sonuçlara göre ilk üç koşullu uyaran için uyarının yoğunluğu ve tepki arasında öğrenme gerçekleşmiştir. Ancak benzaldehit uyarısında şok orta dereceli uyarandan sonra verilse de *Drosophila* en çok yüksek yoğunluktaki uyarana tepki vermiştir. İstisna olarak, benzaldehitin CG911 geninin Maxillary palp'taki elektrofizyolojik tepkisini engellemesi benzaldehit uyarısında yoğunluğa bağlı koşullanmanın engellenmesine neden olur (Ayer ve Carlson, 1992). Bunun gibi istisnalar dışında *Drosophila*'nın koşullanma sırasında yoğunluk ve nitelik gibi detayları da göz önünde bulundurduğu gözlemlenmiştir. Bu, *Drosophila*'daki koşullanmanın tek bir etkene bağlı olmadığını, daha karmaşık bir süreç olduğunu ve öğrenmenin daha ayrıntılı gerçekleştiğini göstermektedir.

### 7. Cezalandırıcı ve Ödüllendirici Koşullanmanın Asosiye Öğrenmeye Etkisi

Önceki bölümlerde bahsedildiği gibi seçilen koşullu uyarının niteliği öğrenmede önemli bir yer tutmaktadır. Ödüllendirici olması organizmanın davranışı için motivasyonu sağlarken, cezalandırıcı olması organizmanın kaçınma davranışı göstermesine neden olmaktadır. Peki, koşullu uyarının ödüllendirici veya cezalandırıcı olması koşullanmanın kalitesinde bir değişim yaratır mı?

Olfaktör koşullanmanın gerçekleşmesi için iki temel bileşen vardır. Bunlardan biri cAMP sinyal yolu bir diğeri de Mushroom Body sistemidir. cAMP sistemindeki hasarlar öğrenme, koşullanma ve geri çağırma mekanizmalarında bozulmaya neden olur (Kim, Lee ve Han, 2007). Dopaminin yanı sıra koşullanmada bir diğer önemli nöromodülatör oktopamindir ve cAMP sisteminin aktif çalışmasıyla artar. Ödüllendirici ve cezalandırıcı koşullanmadaki farklılık bu nöromodülatörlerden kaynaklanmaktadır. Dopaminerjik nöron aktivesi cezalandırıcı koşullanma için esas nöromodülatör iken oktopamin ödüllendirici koşullanma için zorunludur (Schwaerzel, Monastirioti, Scholz, Friggi-Grellin, Birman ve Heisenberg, 2003). Ayrıca, cezalandırıcı koşullanmada kısa süreli bellek izleri sadece olfaktör sistemin üçüncü sırasında bulunan Mushroom body'de depolanırken ödüllendiricinin bellek izleri bağımsız iki alanda toplanır (Schwaerzel ve diğer, 2003).

Bunun dışında, koşullu uyarının ne zaman verileceği de paradigmanın adını değiştirmektedir. Elektrik şoku kokudan önce verilirse bu rahatlatıcı koşullanma (relief learning), kokudan sonra verilirse cezalandırıcı koşullanma (punishment learning) olarak adlandırılmaktadır. Burada rahatlatıcı koşullanma ile ödüllendirici arasındaki fark, ödüllendirici koşullanmanın organizmanın motive olmasını sağlayacak olumlu bir uyarının habercisi olması iken rahatlatıcı koşullanma olumsuz bir uyarının yokluğunu haber verir. Cezalandırıcı öğrenme ve rahatlatıcı öğrenme arasında davranış farklılıkları saptanmıştır. Rahatlatıcı öğrenmenin, öğrenmesi daha zor bir parametre olduğu gözlemlenmiştir. Buna kıyasla cezalandırıcı öğrenme için tek bir deneme bile yeterli olmuştur (Tully & Quinn, 1985). Zamansal değişim nöronlarda plastisite açısından farklılık yaratabilir, koşullu tepki artabilir veya bastırılabilir hale gelmektedir (Yaralı, Niewalda, Chen, Tanimoto, Duernagel ve Gerber, 2008). Ortak bir nokta olarak rahatlatıcı ve cezalandırıcı öğrenme şokun şiddetine bağlıdır. Ancak, cezalandırıcı öğrenmede şokun optimal bir şiddeti vardır. Bu optimal seviyenin aşılması öğrenmeyi baltalamaktadır. (Tully & Quinn, 1985) Optimal seviyenin öğrenmedeki etkisi cezalandırıcıda olduğu kadar ağır olmasa da rahatlatıcı öğrenmede de görülmektedir. Bu etkinin amnezi veya fiziksel bir hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

## 8. Tartışma ve Sonuç

Bu araştırma makalesinde klasik koşullanma çalışmalarında *Drosophila*'nın nasıl kullanıldığı fizyolojik ve aynı zamanda öğrenme mekanizmaları üzerinden psikolojik açıdan değerlendirilmiştir. *Drosophila*'nın olfaktör sisteminde bulunan Mushroom Body ve içinde bulunan Kenyon sinir hücreleri organizmanın koşullanmasında büyük bir rol oynamaktadır. Kenyon hücrelerinin dopaminerjik sinir hücreleriyle olan bağlantısı kısa dönem hafızada etkilidir.

Çalışmada sadece fizyolojik sistemler üzerinde durulmamış, dış etken olan uyarıcı ve uyarıcının niteliği, yoğunluğu ve zamanlaması gibi farklı konular da ele alınmıştır. Koşullu uyarının niteliğinin ödüllendirici ve cezalandırıcı koşullanma gibi farklı türlere yol açtığı bilinmektedir. *Drosophila*'da bu türlerin fizyolojik olarak farklı mekanizmaların çalışmasına neden olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, uyarının zamanlaması koşullanmayı rahatlatıcı ve cezalandırıcı olarak ayırmaktadır. Bu iki türde, negatif koşullu uyarının öğrenmeyi sağlaması için gerekli bir optimal seviyesi olduğu saptanmıştır. Ancak, şeker konsantrasyonunun ödüllendirici öğrenme etkileri üzerinde yayınlanmış sistematik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, öğrenme için esas olan bellek çalışılmamıştır. İleriki çalışmalarda öğrenmenin bellek ile birlikte değerlendirilmesi *Drosophila*'daki koşullanma örüntüsünün anlaşılması bakımından yarar sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

Andretic, R., & Hirsh, J. (2000). Circadian modulation of dopamine receptor responsiveness in *Drosophila melanogaster*. *PNAS*, 97(4), 1873-1878.

Arslan, M. (2015). *Öğrenmenin nörofizyolojisi: Öğretimde yeni yaklaşımlar* (1. baskı). Ankara: Anı Yayıncılık.

Aso, Y., Sitaraman, D., Ichinose, T., Raun, K. R., Vogt, K., Belliart-Guerin, G., Plaçais, P., Robie, A. A., Yamagata, N., Schnaitmann, C., Rowell, W. J., Johnston, R. M., Ngo, T. B., Chen, N., Korff, W., Nitabach, M. N., Heberlein, U., Preat, T., Branson, K. M., Tanimoto, H., Rubin, G. M. (2014). Mushroom body output neurons encode valence and guide memory-based action selection in *drosophila*. *eLife*, 1-42. Retrieved May 4, 2018, from <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.04580.001>

Ayer, R. K., Carlson, J. (1992). Olfactory physiology in the *drosophila* antenna and maxillary palp: acj6 distinguishes two classes of odorant pathways. *F. Neurobiol*, 23, 965-982. Retrieved May 4, 2018, from <http://doi:10.1002/neu.480230804>

Bağıntısal öğrenme kuramları (b.t.). *Ankara Açık Ders Notları*. [https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/11624/mod\\_resource/content/1/Bağıntısal%20Öğrenme.pdf](https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/11624/mod_resource/content/1/Bağıntısal%20Öğrenme.pdf)

Barnes, J. (2013). *Essential biological psychology* (1th ed.). London: Sage Publications.

Beaulieu, J. M. and Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 63(1).

Burke, C. J. Huetteroth, W., Oswald, D., Perisse, E., Krashes, M. J., Das, G., Gohl, D. M., Silies, M., Certel, S., Waddell, S. (2012). Layered reward signalling through octopamine and dopamine in *drosophila*. *Nature*, 492, 433-437. Retrieved May 5, 2018, from <https://doi:10.1038/nature11614>

Dukas, R. (1999). Ecological relevance of associate learning in fruit fly larvae. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 45(3), 195-200.

Gluck, M. A., Mercado, E., Myers, C. (2008). *Learning and memory: From brain to behavior* (2th ed.). NY: Worth Publishers.

Gruntman E., Turner G. C. (2013). Integration of the olfactory code across dendritic claws of single mushroom body neurons. *Nature Neuroscience*, 16, 1821-1829.

Han, K., Millar, N. S. & Davis, R. L. (1996). DAMB, a novel dopamine receptor expressed specifically in *drosophila* mushroom bodies. *Neuron*, 16, 1127-1135.

- Hige, T. (2017). What can tiny mushrooms in fruit flies tell us about learning and memory. *Neuroscience Research*, 129(2018), 8-16.
- Kim, Y., Lee, H., Han, K. (2007). D1 Dopamine Receptor dDA1 is required in the mushroom body neurons for aversive and appetitive learning in drosophila. *Journal of Neuroscience*, 27(29), 7640-7647.
- King, L. A. (2008). *The science of psychology: An appreciative view* (1th ed.). NY: McGraw-Hill.
- Missale, C., Nash S. R., Robinson, S.W., Jaber, M. & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological reviews*, 78(1), 189-225.
- Murthy, M., Fiete, I., Laurent, G. (2008). Testing odor response stereotypy in the drosophila mushroom body. *Neuron*, 6(59), 1009-1023.
- Ormrod, J. E. (2012). *Öğrenme psikolojisi* (6th ed.). ( M. Baloğlu, Çev.) Ankara: Nobel Yayınevi.
- Purves, D., Brannon, E. M., Cabeza R., Huettel, S. A., LaBar, K. S., Platt K. S., Woldorff M. G. (2008). *Principles of cognitive neuroscience*. Massachusetts: Sinauer Associates.
- Riemensperger, T., Völler, T., Stock, P., Buchner, E., Fiala, A. (2005). Punishment prediction by dopaminergic neurons in drosophila. *Current Biology*, 15(21), 1953-1960.
- Sayın, A. (2008). Dopamin reseptörleri ve sinyal iletim özellikleri. *Klinik Psikiyatri*, 11, 125-134.
- Senemoğlu, N. (2009). *Gelişim, öğrenme ve öğretim* (15. baskı). Ankara: Pegem Yayınevi.
- Schwaerzel, M., Monastirioti, M., Scholz, H., Friggi-Grelin, F., Birdman, S., Heisenberg, M. (2003). Dopamine and octopamine differentiate between aversive and appetitive olfactory memories in drosophila. *Journal of Neuroscience*, 23(33), 10495-10502.
- Thum, A. (2006). Sugar reward learning in Drosophila : neuronal circuits in Drosophila associative olfactory learning. *Researchgate*, 1-106. Retrieved May 4, 2018, from <https://www.researchgate.net/publication/27485898>
- Tully, T., Quinn, W. G. (1985). Classical conditioning and retention in normal and mutant drosophila melanogaster. *Journal of Comparative Physiology A*, 157(2), 263-277.
- Yaralı, A., Niewolda, T., Chen, Y., Tanimoto, H., Duernagel, S., Gerber, B. (2008). Pain relief learning in fruit flies. *Animal Behaviour*, 76(4), 1173-1185.
- Yaralı, A., Ehser, S., Hapil, F. Z., Huang, J., Gerber, B. (2009). Odour intensity learning in fruit flies. *Biological Sciences*, 276(1672), 3413-3420.
- Yaralı, A., Diegelmann, S., Wotjak, C. T., Pauli, P. (2014). Pain-relief learning in flies, rats, and man: Basic research and applied perspectives. *Learning & Memory*, 25(5), 232-252.