

# Belleğin Hücresel ve Moleküler Temeli

Doç. Dr. Görsev G. Yener  
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İletişim:

Doç. Dr. Görsev G. Yener  
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
İnciraltı İZMİR  
Tel: 0232- 2595959  
e-posta: gorsev.yener@dev.edu.tr



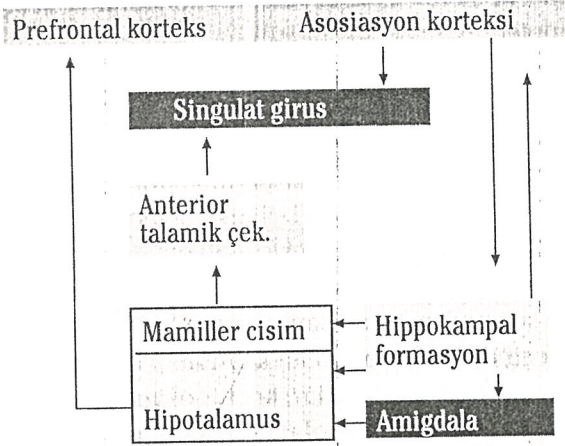
Bellek insanların hep merakını çeken bir konu olmuştur. Bu konudaki yoğunlaşma, giderek yaşlanan toplumda artan bellek sorunları ve bunun yarattığı sorunlar nedeniyle gerçekleşmiştir. Beyin dekadı olarak geçen 1990-1999 yılları arasında, beyin ve işleyişi ile ilgili yaklaşık her dört dakikada bir yazı yayımlanmıştır. Bu yazıda ise bellekle ilgili yapılar, bu yapıların hücresele ve moleküler düzeyde nasıl iş gördüğü vurgulanacaktır.

Tıp literatüründe 1950'lerde epilepsi cerrahisi amaçlı iki yanlı medyal temporal lobun çıkarılması ağır amnezi ile sonuçlanmıştır.<sup>1</sup> Bu olumsuz sonuç bellek konusundaki çalışmalara öncülük etmiştir. Şu anki bilgilere dayanarak ilgili olarak temel kurallar şöyle özetlenebilir: 1) Beyinde tek bir bellek deposu yoktur; 2) Bilgi beyinde çoğul olarak temsil edilir; 3) Süreç, dört temel işlemi kapsar: Kayıtlama, konsolidasyon, depolama, geri çağırma. Uzak bellek tipleri temel olarak iki grupta incelenir: 1) Deklaratif: Öğrenilen gerçeklere ilişkin bilgilerdir. Örneğin, 'geçen yaz Marmaris'e gittim' (epizodik bellek), ya da 'İzmir, Türkiye'nin batısındaki bir şehirdir' (semantik bellek) gibi; 2) Non-deklaratif uzak bellek ise birşeyin nasıl yapıldığına ilişkin bilinç dışı bilgidir (bisiklete binmeyi öğrenmek gibi). Bu işlemlerle ilgili yapılar limbik sistem olarak adlandırılır ve Papez döngüsü denen işlevsel bir halkayı oluşturur (Şekil 1). Bu döngü içindeki en önemli yapı hipokampal formasyondur (HF). Buradaki işleme, sırasıyla HF'ye ait 1) dentat girus, 2) CA3, 3) CA1, 4), subikulum alt birimlerince yapılır. Hipokampal formasyon temel olarak entorinal korteksten girdi alıp subikulum aracılığıyla yine entorinal kortekse çıktı verir. Bu yapının en sık rastlanan bellek bozukluğu nedeni olan Alzheimer hastalığında ilk etkilenen yapı olduğu bilinmektedir. Bir anlamda bu hastalarda korteksin diğer bölümleriyle hipokampusun bağlantısı kopmuş olur.<sup>2</sup> Bu yüzden hastalardaki ilk belirti ağır bir bellek bozukluğudur. Bütün bu bilgilerin toplanması, önce II. Dünya Savaşı'nda yaralanan hastalardaki bulgularla başlamış, daha sonra deneysel olarak maymunlarda ablasyon çalışmaları ile devam etmiş, daha sonra Aplysia gibi filogenetik ağacın

alt sıralarında yer alan hayvanlarla hücresele düzeye inmiş, daha gelişen teknoloji ile hipokampal hücre kültürlerinden alınan kayıtlar moleküler düzeyde belleğin incelenmesine olanak sağlamıştır. Son yıllarda sağlıklı insanlarda PET ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme makroskopik ve fonksiyonel bağlantılar açısından, bazı moleküllerin genlerinin mutasyona uğratıldığı transgenik sıçan modelleri moleküler açıdan belleğin işleyişini anlama ve hatta manipulasyonu konusunda gelişmelere olanak sağlamıştır.

Makroskopik olarak insanda uzaysal bellek sağ hipokampusta işlenir. İrlandalı taksi şöförlerinin belli bir güzergahı hatırlamaları istendiğinde beyin bu bölgesinin aktive olduğu izlenmiştir. Sözel bellekle ilgili olan yapı ise sol hipokampustur.<sup>3</sup> Burada denekten istenen bazı sözcüklerin hatırlanmasıdır. Bellek işlemindeki ilk adım olan kayıtlama ise sol prefrontal kortekste başlar, sol hipokampusta konsolidasyon ve depolama işlemi gerçekleşir, sağ frontal ve medyal parietal lob aracılığıyla geri çağırma sağlanır.<sup>4</sup> Belleğin işleyişinde klinikte hasta yakınlarının da sıklıkla belirttiği gibi eski bilgiler daha geç kayba uğrar, yakın zamandakiler daha kolay kaybedilir. Psikiyatrik hastalara temporal loba uygulanan elektrokonvülsif tedavi bu hastalarda geçici amnezi ortaya çıkarır. Böyle bir uygulama sonrası hastalardan TV programlarının adları istendiğinde, geçmişteki program adlarının rahatça hatırlanmasına rağmen güncel olanların kaybolduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Bu özelliğin moleküler düzeyde karşılığı hücrenin genomunda kalıcı değişikliklerin gelişmesidir. Bu ayrıntıların anlaşılmasında bir deniz salyangozunun çok büyük katkıları olmuştur. Aplysia denen deniz salyangozu toplam 20 bin merkezi sinir sistemi hücresi içerir, bu hücreler oldukça büyük olmaları nedeniyle kayıtlamaları kolayca yapılabilir. Aplysia'da duysal nöron ile motor nöron arasındaki sinaptik bağlantılar ve internöron aktivitesi direkt olarak gösterilmiştir. Burada eğer sifona hafifçe dokunulursa solungaç çekme refleksi gelişir. Ancak bu uyarı hayvana zarar vermeden devam ederse bir süre sonra

yanıt alınmaz olur ve bu uyarıya duyarsızlaşma olur, buna habituasyon denir.<sup>6</sup> Duyarsızlaşmış hayvanlarda duysal nörondan motor nörona ve ara nöronlara gönderilen transmi-ter miktarında azalma olur. Sonuçta motor nöronun uyarılması için gerekli aktivasyon sağlanamaz. Duyarsızlık haftalarca sürebilir, Aplysia'nın yaşam süresi için bu oldukça uzun bir süredir.<sup>7</sup> Bunun tam tersi aşırı duyarlılık hali de sağlanabilir.



Şekil 1. Papez Döngüsü

Normalde solungaç çekme yanıtı oluşturmayan bir bölümden verilen dokunma uyarısından hemen sonra kuyruktan bir elektrik uyarısı verilirse bir süre sonra şartlı refleks oluşur ve Aplysia her dokunma uyarısına elektrik verilmiş gibi solungacını çeker. Bu aşırı duyarlılık aslında bir tür öğrenme ve bellek demektir. Bu süre 3 haftadan fazla sürer. Aksono-aksonik fasilite edici ara nöronlar transmi-ter salgısını arttırır, presinaptik fasilitasyon olur. Bu, 3 yolla olur:

Serotoninin 14 ayrı reseptör alt tipi vardır. 5HT reseptörü uyarılır ve Gs proteine bağlanır. Adenil siklaz aktivitesi artar, cAMP düzeyi artar, cAMP bağımlı PKA aktivasyonu ile

1. K kanalları fosforile olur, K artar
2. Transmi-ter içeren veziküller aktif zona hareket eder
3. L tipi Ca kanallar açılır.

Bir başka yol ise 5HT reseptör ile Go proteini aktivasyonu ve Protein kinaz K aktivasyonudur. Bu enzim de 2 ve 3 no'lu etki ile uyarıyı fasilite eder. Ancak bu etki kısa sürelidir. Haftalarca sürmez. Bunun için PKA aktivitesinin süregelen olması ve yeni sinaptik bağlantıların oluşması gerekir. Bu noktada PKA mitojen aktivite kinaz (MAPK) ile nukleusa geçer ve PKA, cAMP'e yanıt veren element bağlama proteini (CREB)'i fosforile eder. CRE ve CA-AT'ler genlere bağlıdır ve genetik kodlarda değişiklik yaratarak yeni sinapslar oluşturabilir. Ayrıca ubiquitin hidrolaz ile PKA aktivitesinin devamlılığı sağlanır.<sup>7</sup> Sonuçta eğer uyaran organizma için herhangi bir önem taşımadığı öğrenildiyse uzun süreli habituasyon, beklenenden daha fazla bir önem taşıdığı öğrenildiyse de uzun süreli duyarlılık (sensitizasyon) gerçekleşir. Bu sistemin memelilerde karşılığı olan hipokampusta yapılan kayıtlamalar önemli bir yere sahiptir. Buradaki uzun süreli sensitizasyon hipokampusa girdi olarak perforan yol entorinal kortekste bilgi taşır. Hipokampusun ilk adım altyapısı dentat girus CA3 bölgesine uzantı verir (yosunsu lifler). CA3'tan CA1 bölgesine Schaffer kollateralleri uzanır. Buradan da yine entorinal kortekse bilgiler geri döner. Buradaki perforan yol ve Schaffer kollateral yolu asosiyatif LTP ile, yosunsu lifler ise nonasosiyatif LTP ile ilişkilidir. Bu sistemin farelerde incelenmesi 1979'da hipokampus bölgesindeki yaklaşık 1 milyon piramidal hücrenin her birinin farenin başı ayrı bir koordinattayken aktive olduğunun gösterilmesiyle başlamıştır. Bu sistemde yeni bir konum öğrenilmesi bir iki dakikada tamamlanmakta ve birkaç ay bu bilgi saklı kalabilmektedir.<sup>8</sup> LTP ile ilgili olarak bu sistemde işleyen bazı proteinlerin mutasyonu sağlanmış ve transgenik mutant farelerde benzer deneyler tekrarlanmıştır. Örneğin sadece CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerin NMDA reseptör R1 altbirimi mutasyona uğratılmış ve Schaffer kollateralindeki LTP tamamen ortadan kaldırılmıştır.<sup>9</sup> Bir başka mutasyon ise Ca kalmodulin bağımlı kinaz aktivitesini yok eden mutasyondur. Bu ikinci mutasyonun özelliği labora-

tuarlarda sıkça kullanılan 100 Hz uyarımla elde edilen LTP'nin değil, 1-10 Hz gibi fizyolojik koşullarda karşılaştığımız teta frekansındaki uyarılarla oluşan LTP'nin kaybolmasıdır.<sup>10</sup> Mutant farelerdeki bellek bozukluğu, H. . ve medyal temporal lob defektli hastalardakine çok benzer özellikler gösterir. Kısa süreli LTP yaratmak için çoğu kez 100 Hz'lik elektriksel uyarım 1 sn kadar uygulanır. Bu işlem 4 defa 10 dk aralarla tekrarlanırsa uzun süreli LTP oluşur. Yaklaşık 20 dakikalık LTP ile sinaps benzeri yapıların oluşmaya başladığı gösterilmiştir. Özetle kısa süreli LTP ve uzun süreli LTP arasındaki fark ikincide yapısal değişikliklerin eşlik etmesidir. Normal sinaptik iletide presinaptik salınan glutamat postsinaptik non-NMDA reseptörlerini (AMPA) ve NMDA reseptörlerini uyarır. LTP başladığı zaman ise postsinaptik depolarizasyon olur, NMDA'daki Mg tıkaçı açılır, Ca hücre içine girişi başlar. Ca kalmodulin kinaz, tirozin kinaz, protein kinaz C aktive olur. Bunlar sessiz reseptörleri de aktive eder, ayrıca retrograd bir mesajcı ile (NO) presinaptik glutamat salınımını da arttırarak postsinaptik aktivitenin artmasını sağlarlar.<sup>11</sup> Erken dönem-

de bu sadece fizyolojik değişikliklerle sınırlıdır. LTP devamı halinde adenil siklaz aktivasyonu, cAMP-kinazlar ve CREB denen proteinler aracılığıyla genoma yansımaları sonucu yapısal değişiklikler de oluşur. Bu noktada cAMP kinaz veya CREB mutasyonları yaratılırsa LTP oluşmaz,<sup>11</sup> bellek bozuklukları izlenir. Ayrıca ilk adımda önemli bir rol oynayan adenil siklaz aktivitesini düzenleyen maddeler arasında dopamin ve BDNF, tPA, TATA-BP, EYA, C/EBPB gibi transkripsiyon faktörleri yer almaktadır.<sup>12</sup> LTP şalesinde yer alan çeşitli proteinlerin defektleri çalışılmaya devam etmektedir. LTP yalnız bellek açısından önemli değildir. Burada hatırlanması gereken bir nokta da LTP gibi öğrenme için çok gerekli bu fizyolojik işlevin aynı zamanda epilepsi gibi çok önemli bir olayın oluşumunda rol almasıdır. Kısaca LTP'yi önleyen süreçler epilepsi için olumlu sonuçlar yaratabilirken bellek için olumsuz sonuçlanabilmektedir. Ancak bu yazının özeti belki şu olabilir: Yeni bir şey öğrendiğimizde artık eski biz olmuyoruz, çünkü yapısal olarak değişikliğe uğruyoruz.

**KAYNAKLAR**

1. Davis RA. Creativity in neurosurgical publications. *Neurosurgery* 1987;20(4):652-63.
2. Hyman BT, Van Hoesen GW, Kromer LJ, Damasio AR. Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. *Neurol* 1986;20(4):472-81.
3. Maguire EA, Frackowiack RS, Frith CD. Learning to find your way: a role for the human hippocampal formation. *Proc R Soc London* 1996;2673:1745-50.
4. Milner B, Squire LR, Kandel E. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 1998;20:445-68.
5. Squire LR, Slater PC, Chace PM. Retrograde amnesia: temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy. *Science* 1975;187:77-79.
6. Castellucci VF, Carew TJ, Kandel ER. Cellular analysis of long term habituation of gill withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *Science* 1978;202:1306-1308.
7. Bailey CH, Chen MC. Morphological basis of long term habituation and sensitization in *Aplysia*. *Science* 1983;220:91-93.
8. Huang Y-Y, Kandel ER, Varchavsky L, Brandon P, Qi M, Idzerda RL, McKnight GS, Boutchouladze R. A genetic test of the effects of mutations in PKA on mossy fiber LTP and its relation to spatial and contextual learning. *Cell* 1995;83:1211-1222.
9. McHugh TJ, Blum KI, Tsien JZ, Tonegawa S, Wilson A. Impaired hippocampal representation of space in CA1 specific NMDAR1 knockout mice. *Cell* 1996;87:1339-49. Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S, Wang Y. Deficient hippocampal long term potentiation in a  $\alpha$ -calcium calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 1992;257:201-206.
10. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long term potentiation. *Science* 1991;254:1503-6.
11. Impey S, Mark M, Villacres EC, Poser S, Chavkin C, Storm DR. Induction of CRE-mediated gene expression by stimuli that generate long lasting LTP in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 1996;16:973-82.
12. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell T. *Principles of Neural Science*, 4th edition (New York: McGraw-Hill):1247-78.