

- **BELLEK ve MOLEKÜLER MEKANİZMALARI***

- **BELLEK**

- Öğrenme ve bellek beynin çevreye ömür boyu süren uyumudur. Deneyim kazandığımız durumlara uygun yanıtlar vermemizi sağlarlar.
- **Öğrenme** yeni bilgi kaydedilmesi; **bellek** öğrenilen bilginin saklanmasıdır.
- Beynin değişik bölgeleri değişik tipte bellekle ilgili olabilir.
- Herhangi tek bir beyin bölgesi veya hücrenel mekanizma tüm öğrenilenlerle veya bellekte tutulanlarla ilgili değildir. Belirli bir bilginin saklanma şekli de zamanla değişebilir.

- **Uzun Süreli - Kısa Süreli Bellek**
- **Uzun süreli bellek:** Günler, aylar, yıllar sonra hatırladıklarınız.
- **Kısa süreli bellek:** Saniyeler saatler arasında süreli ve bozulmaya daha hassas bellek tipimiz.
- Bilgiler kısa süreli bellekte bir süre tutulup sonra uzun süreli belleğe geçirilir (**bellek konsolidasyonu**).
- Kısa süreli bellek genelde bir kişinin en fazla kaç rasgele seçilip söylenen sayıyı tekrar edebildiği ile ölçülür (**digit span**).
- **Çalışma Belleği (working memory)**
- Açık belleğin kullanılması için enformasyonun kaydetme ve hatırlama

aşamalarında çalışma belleğinde tutulması gerekir

- **Çalışma belleği**, prefrontal korteksin görevidir (Kısa süreli bellek!).
- Uyarı ve yanıt arasında bir gecikme olduğunda veya yanıt deneyimlere kuvvetle dayanıyorsa prefrontal asosiyasyon alanı işe karışır.
- **Belleğin Yerleşimi**
- 1861'de Paul Broca
- 1940'lar Wilder Penfield
 - Fokal epilepsi cerrahisinde hastalara elektrikle uyarı verdi
 - Bazı durumlarda temporal lobun uyarılması eski deneyimlere ait anımsamalara yol açtı
- 1950'ler Brenda Milner
 - Medial temporal lob hasarlı hastada bellek kaybı
 - Kayıp açık bellekte vardı ve fakat örtülü bellekte yoktu

- **Belleğin Yerleşimi**
- ENGRAM: Bir belleğin fiziksel yerleşimine engram ya da bellek izi diyoruz.
- Donald Hebb (*Davranışın Organizasyonu, 1949*) bir cismin içsel temsilini onun aktive ettiği tüm hücrelerin **hücre meclisinin** oluşturduğunu ileri sürmüştür.
- Bu hücreler birbirine resiprokal innervasyonla bağlantılıdırlar birlikte aktive olurlar (kısa süreli bellek) ve bu hücre meclisi yeteri kadar birlikte aktive olursa daha etkili bağlantılarla konsolidasyon oluşur diyor.
- **Açık Belleğin Neokortekste Yerleşimi**
- **Açık Belleğin Neokortekste Yerleşimi**
- **Açık bellek korteksin asosiyasyon alanlarında depolanır (*prefrontal,***

limbik, pariyeto-oksipito-temporal korteks).

- Gerçeklere ait bilgimiz/belleğimiz (**semantik bellek**) bir çok temsilin integrasyonu ile ortaya çıkar ve neokorteksde yaygın bir şekilde depolanır.
- Başımızdan geçen olayların yeri ve zamanıyla ilgili bilginin (**epizodik bellek**) depolanması prefrontal asosiyasyon alanlarını gerektirir.
- Açık bellek kaydetme, sağlamlaştırma, depolama ve hatırlama aşamalarından oluşur.
- Henry Molaison (HM)
- Henry Molaison (1926-2008): Hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala epilepsi

cerrahisi sırasında çıkarılmış amerikalı bir bellek hastası

- H.M hastası temporal lobun bellekdeki önemini anlamamızda yardımcı olacak bir örnek.
- Tedavi edilemeyen epilepsi sonucu medial temporal lobu iki taraflı alınan hasta hafif bir retrograd amnezi fakat ağır bir anterograd amnezi göstermiştir.

• **Temporal Loblar Ve Açık Bellek**

- Medial temporal lobda birbirine bağlı bir grup yapı açık belleğin konsolidasyonunda önemli görünüyor.
- Anahtar yapılar hipokampus, ventralinde rinal sulkus ve onun etrafında entorinal korteks,

peririnal korteks (ikisi birlikte rinal korteks) ve parahipokampal korteks.

- *Hipokampus* çevrenin süre giden davranış sırasında kullanılan bir haritasını çıkarıyor görünmektedir.
- Bu bellek haritasının bir çok yüksek düzeyde işlenmiş duyusal bilginin hipokampusa gelmesi ve aynı anda olanların birbiriyle ilişkilendirilmesi şeklinde kaydedildiği ileri sürülmüştür.
- Günler ve haftalar içinde bilginin kaydedilmesini kolaylaştıran hipokampus ve diğer medial temporal lob yapıları neokortikal saklama sistemlerine bilgiyi devreder.

Diensefalon ve Bellek

- Uzun süreli belleğin oluşturulmasında talamusun anterior ve dorsomedial çekirdekleri ve hipotalamusun mamiller cisimcikleri de rol oynar.
- Hayvan deneyleri ve insanlarda lezyon sonrası görülen benzer bulgular diensefalon yapılarının, medial temporal lobla bağlantılı bir şekilde belleğin sağlanmasında rolü olduğunu düşündürmüştür.
- ÖRTÜLÜ (NONDEKLERATİF) BELLEK
- Duyuları motor sisteme bağlayan basit yollarla oluşur. Moleküler çalışmalar için daha uygun

- Prosedürel bellek; Nukleus kaudatus+putamen= striatum
Striatum frontal ve pariyetal korteksten bilgi alır ve motor kortikal bölgelere gönderir. Huntington ve Parkinsonda bu bellek tipinde bozukluk.
- Asosiyatif olmayan bellek; Basit bir uyarana yanıtta zamanla değişim (Reflek yollar)
 - Habitüasyon; Uyarana yanıt vermeyi bırakma
 - Sensitizasyon; Kuvvetli bir uyarın tüm uyarılara kişiyi daha yanıt verir hale getirir, depresyon
- Asosiyatif bellek (amigdala ve serebellum)

- Klasik şartlanma; Rus Fizyolog Ivan Pavlov. Şartsız uyaran (Et) ve şartlı uyaran (Zil).
- Enstrümantal şartlanma; Bir hareketin bir ödülle ilişkilendirilmesi. Aç bir sıçan yemek verilmesini sağlayan bir levveye yanlışıklıkla basarsa bir müddet sonra bunu öğrenir ve belleğinde bunu tutar.
- **BELLEĞİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI**
- Bilgi nasıl saklanıyor?
- Hebb ve bilgisayar modellemesi çalışmaları; bellek sinapslarda ufak değişimler sonucu ve beyinde yaygın bir şekilde oluşabilir.

- Bellekle ilgili değişiklikler çok küçük ve çok yaygın olabilir (basit vertebrasızlarda çalışmalar)
- Bu çalışmalar belleğin sinaptik değişimlerde saklı olabileceğini gösterdi.

VERTEBRASIZ ÖğRENME MODELLERİ

- Küçük sinir sistemleri (binlerle ifade edilebilen sayılar -insanda 100 milyar kadar-)
- Büyük ve kolayca tiplendirilebilen nöronları (elektrofizyolojik olarak kolayca çalışılabilir)
- Basit nöron devreleri
- Basit genetikleri vertebrasızlarda çalışmayı teşvik eder.

- Duyusal nöron dan aksiyon potansiyeli geliş iyle oluş an kalsiyum içeri giri ş i ile birlikte kuyruk ş oku nedeniyle salın an serotonin e ba ğ lı adenil siklaz aktivasyonu çok daha fazla gerçekleş ir.
- Potasyum kanal fosforilasyonu ve kapanması da daha fazla olur bu sonraki yanıtı etkiler.
- Hafif dokunma (Ş artlı uyaran) solungaç geri çekme refleksi oluşturur.

- **VERTEBRA Ö Ğ RENME MODELLERİ**

- **Hipokampusda ve Neokorteksde Sinaptik Plastisite**
- Hipokampusda uyarıcı bir yolun kısa süreli yüksek frekanslı elektriksel uyarılması uyarılan sinapsın uzun

süren güçlenmesine neden olmuştur.

Buna **uzun süreli potansiyasyon (LTP)** denir.

- Tersine (uzun süreli düşük frekanslı uyarı) sinapsın zayıflaması ya da postsinaptik yanıtın daha küçük olmasına **uzun süreli depresyon (LTD)** denir.
- *LTP ve LTD'nin beyinde açık belleğin tutulma şekli olduğu düşünülür ve en çok hipokampusda çalışılmıştır.*
- Presinaptik nörona kısa elektrik uyarı ve postsinaptik CA1 nöronunda EPSP kaydı yapılmıştır.
- LTP oluşturmak için 50-100 uyarıdan oluşan 100/sn frekanslı bir uyarı (tetanus) uygulandığında sonraki test uyarılarının daha büyük EPSP oluşturmasını sağlar.
- Bellek sinapslarında etkinliğin artmasıyla olduğu gibi azalması olarak da kodlanabilir.

- Schaffer kollaterallerinin uzun süren düşük frekanslarda uyarılması **LTD** yaratmıştır.
- Hafif uyarılma NMDA reseptörlerinin Magnezyumla blokajını tam önlemez.
- Bu fosfat gruplarını proteinlerden alan fosfatazları aktive eder (LTP de fosfatlıyorduk kinazla).
- Ayrıca AMPA lar içeri çekilir.
- Uzun Süreli Belleğin Moleküler Temeli Nedir?

- *Sinaptik iletimde deneyime bağlı değişimler*

- Kalsiyum kalmodülin bağımlı proteinkinaz II (CaMKII) CA1de LTP için gerekli.
- **CaMKII** kalsiyum kalmodulin tarafından LTP ile yeteri kadar uyarıldığında kendi kendini fosforile

etmeye başlar. Bu sinapsta bilgiyi tutar.

- *Protein kinazlar uzun süreli (dakikalar saatler) belleğin gereksinimi olan protein sentezine o da yeni sinaps oluşumuna yol açar.*
- Protein sentezi kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe konsolidasyon sırasında gerekir.
- cAMP response binding protein (**CREB**) protein sentezi için ilk basamak olan mRNA oluşumunu (trankripsiyonu) düzenleyerek belleğin gücünü belirler.
- *Öğrenmeden sonra güçlenen sinapslarda yeni protein sentezi sinaps yapımında kullanılır.*

- Aplysia'da bellekle yeni sinaps yapımı arasında ilişki bulunmuştur.
- Bir sıçanı karmaşık bir görsel ortama koymanın oksipital korteksde nöron başına sinaps sayısını %25 artırdığı bulunmuştur.
- Öğrenmeden sonra sinaps sayısının mutlaka artması gerekmez azalabilir de.
- Erişkin MSS'de nöronlarda gelişim ve çekilme mikrometrenin onda birleri kadardır.
- Kritik dönemin bitmesi akson sonlanmaları ve sinapsların etkinliğinde değişimin olmayacağı anlamına gelmez.