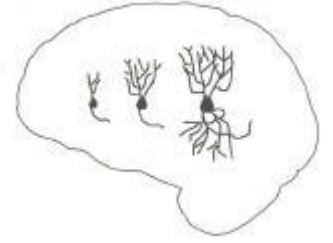


# Plastisite



Beynimiz yaşamımız boyunca devamlı olarak değişir. Beynin bu değişme yeteneği, kendine özgü bileşenleriyle devamlı olarak yeniden şekillendirilebilen oyun hamurundan yapılan modellerle benzeşim kurularak, plastisite olarak adlandırılmıştır. Beynimiz bir bütün olarak değil, fakat beynimizdeki bireysel nöronlar biz gençken gelişmesini sürdürdüğü gibi aynı zamanda beyin hasarına yanıt oluşumunda ve öğrenme gibi farklı nedenlerle de değişebilir. En önemlisi, nöronların diğerleriyle bağlantı kurma yeteneğini nasıl değiştirdiği ile ilgili olan sinaptik plastisite olmak üzere plastisitenin çeşitli mekanizmaları vardır.

## Geleceğimizin biçimlendirilmesi

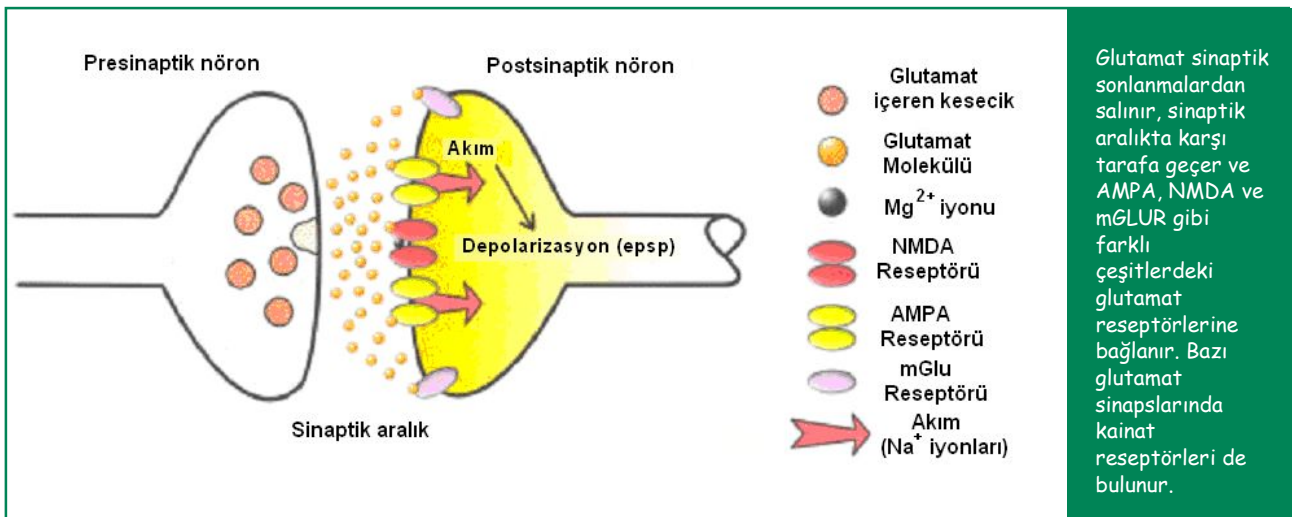
Son bölümde gördüğümüz gibi, nöronlar arasındaki bağlantılar yaşamın erken döneminde ince ayar gerektirir. Çevremizle etkileştikçe yenileri yapılarak, yararlı bağlantılar güçlendirilerek ve seyrek olarak kullanılan bağlantılar zayıflatılarak hatta daha iyisi ortadan kaldırılarak sinaptik bağlantılar değişmeye başlar. Aktif olan ve aktif olarak değişen sinapslar korunurken diğerleri budanırlar. Bu, beynimizin geleceğini biçimlendirdiğimiz bir tür bir kullan veya yok et ilkesidir.

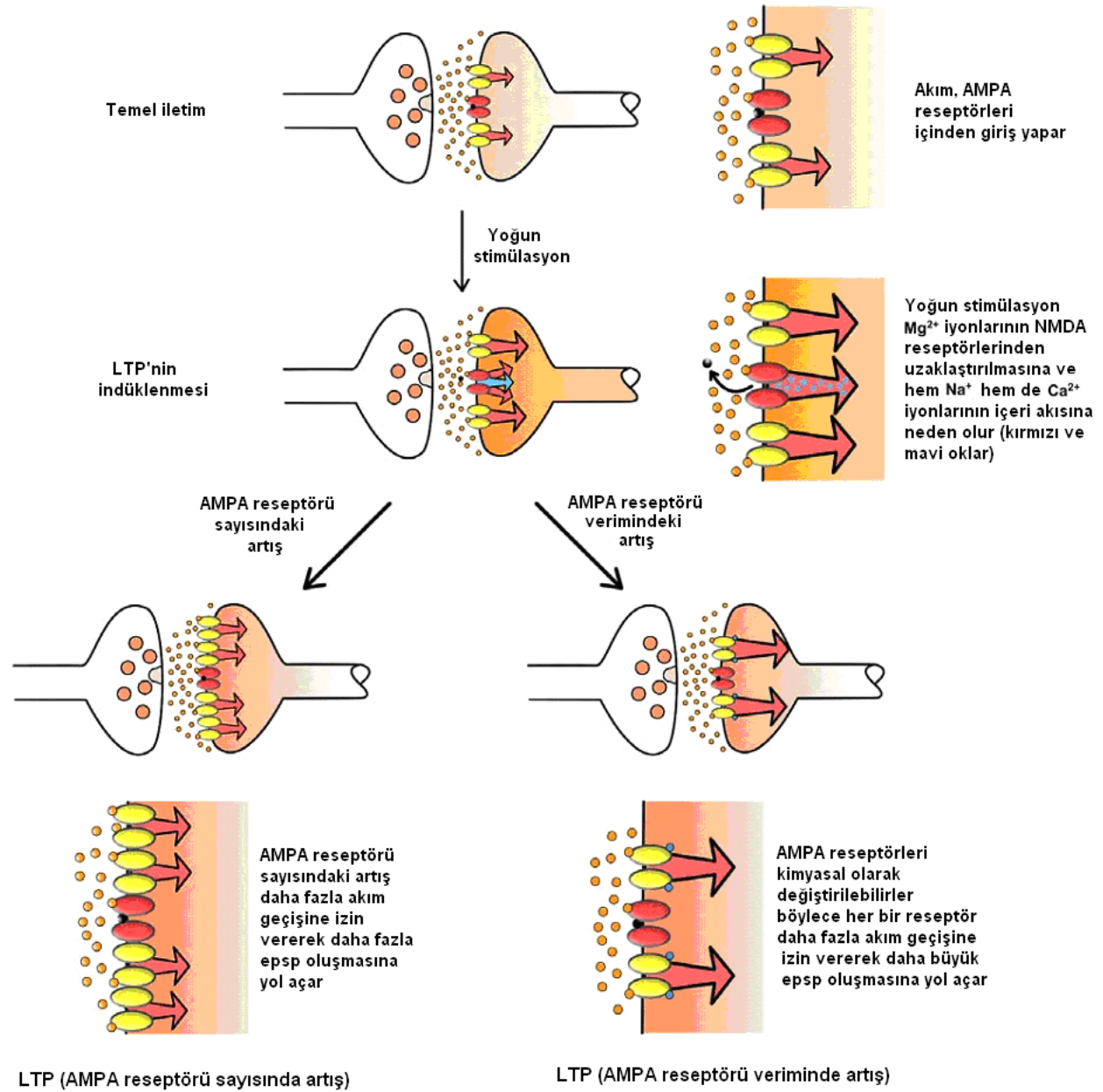
Sinaptik iletim, kimyasal bir nörotransmitterin salınmasını ve ardından bu nörotransmitterin reseptör olarak adlandırılan özel protein moleküllerini aktive etmesini kapsar. Nörotransmitter salınımına karşı ortaya çıkan normal elektriksel yanıt **sinaptik dayanıklılığın** bir ölçüsüdür. Bu değişebilir ve değişim birkaç saniye, birkaç dakika veya bir ömür boyu bile sürebilir. Sinirbilimciler, özellikle kısa dönemli nöronal aktivite ile oluşturulabilen ve dayanıklılığı artıran **uzun dönemli güçlenme** (long-term potentiation, **LTP**) ile dayanıklılığı azaltan **uzun dönemli depresyon** (long-term depression, **LTD**) olarak adlandırılan, sinaptik dayanıklılığın uzun-süre devam eden değişimleriyle ilgilenirler.

## Her şeye katılan bir çeşni

Glutamat, vücudumuzdaki proteinleri oluşturmak için kullanılan ortak bir amino asittir. Bununla, mono-sodyum glutamat olarak adlandırılan tat zenginleştirici olarak karşılaşmış olabilirsiniz. Glutamat, beynimizin LTP ve LTD yanıtları gösteren en plastik sinapslarında işlev gören bir nörotransmitterdir. Glutamat reseptörleri dört çeşittir. Bunlardan **AMPA**, **NMDA** ve **kainat** adları verilen üçü iyonotropik reseptörlerdir. Dördüncü tip metabotropik reseptör olup **mGluR** olarak adlandırılır. Glutamat reseptörlerinin bütün tipleri aynı nörotransmittere yanıt vermelerine rağmen, hepsi çok farklı fonksiyonları yerine getirir. İyonotropik glutamat reseptörleri, eksitator postsinaptik potansiyelleri (epsp) oluşturmak için kendi iyon kanallarını kullanırken, metabotropik glutamat reseptörleri bu yanıtın doğasını ve boyutlarını daha önce anlattığımız nöromodülatör etkilere (s. 8) benzer şekilde değiştirirler. Bütün tipler sinaptik plastisite için önemli olmakla birlikte, AMPA ve NMDA reseptörleri en iyi bildiğimiz ve çoğunlukla bellek molekülleri olarak düşünülen reseptörlerdir. Bu bilgilerin çoğu, bu reseptörlerin aktivitesini değiştiren etkiye sahip yeni ilaçların geliştirildiği öncü çalışmalar sonucu elde edilmiştir (bakınız s. 29'daki bilgi kutusu).

AMPA reseptörleri en hızlı davranış gösterir. Glutamat bu reseptörlere bağlanır bağlanmaz geçici bir eksitator postsinaptik potansiyel oluşturmak üzere iyon kanalları hızlı bir şekilde açılır (epsp' ler, Bölüm 3' de tanımlanmıştır). Glutamat, AMPA reseptörlerine sadece saniyenin bir kesri kadar bir süre bağlı kalır, ondan ayrılıp sinapstan uzaklaştırıldığında iyon kanalları kapanır ve elektriksel potansiyel eski dinlenme durumuna geri döner. Bu, beyindeki nöronların birbirlerine hızlı bir şekilde bilgi göndermeleri sırasında neler olup bittiğini gösterir.





NMDA reseptörleri (kırmızı) öğrenmede kullanılan moleküler makinelerdir. Transmitter hem temel aktivite hem de LTP'nin indüksiyonu (üstte solda) sırasında salınır.  $Mg^{2+}$  iyonu (küçük siyah daire, üstte sağda)  $Ca^{2+}$  kanalını hücre zarı içinden bloke eder ve yoğun depolarizasyon ile oradan uzaklaştırılır (aşağı doğru bir sonraki diyagram). Bu durum, nöronlar diğer nöronlarla olan bağlantılarını değiştirme ihtiyacı duyduğu zaman meydana gelir. LTP, ya daha büyük sayıdaki AMPA reseptörleri (sarı reseptörler, aşağıda solda) ya da daha etkin AMPA reseptörleri (aşağıda sağda) ile gerçekleştirilebilir.

## NMDA reseptörleri: plastisiteyi tetikleyen moleküler makineler.

Glutamat, postsinaptik nöron üzerinde bulunan NMDA reseptörlerine de bağlanır. Bunlar sinaptik plastisiteyi tetikleyen kritik moleküler makinelerdir. Sinaps oldukça yavaş aktif oluyorsa, NMDA reseptörleri az rol oynar veya hiç oynamaz. Bu durum, NMDA reseptörlerinin kendilerine ait iyon kanallarını açar açmaz, bu kanalların sinapta bulunan bir başka iyon (magnezyum,  $Mg^{2+}$ ) tarafından tıkanmasından kaynaklanır. Fakat, sinapslar bir nörona çok hızlı olarak gelen çeşitli pulslar tarafından aktive edildiklerinde NMDA reseptörleri bu uyarıyı hemen algırlar. Bu daha büyük sinaptik aktivite postsinaptik nöronda büyük bir depolarizasyona neden olur ve bunun sonucunda  $Mg^{2+}$  iyonları, elektriksel itmeye NMDA iyon kanallarından uzaklaştırılır. Bundan sonra, NMDA reseptörleri hemen sinaptik iletme katkıda bulunmaya başlarlar.

NMDA reseptörleri bunu iki yoldan yaparlar. Birincisi, tıpkı AMPA reseptörleri gibi, depolarizasyonu artıracak şekilde  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonlarını iletirler. İkincisi, kalsiyum iyonlarının ( $\text{Ca}^{2+}$ ) nörona girmesini sağlarlar. Diğer bir deyişle NMDA reseptörleri güçlü nöronal aktiviteyi algılar ve nörona büyük  $\text{Ca}^{2+}$  iyonu dalgaları şeklinde bir sinyal gönderir.  $\text{Ca}^{2+}$  iyonu dalgası da glutamatın NMDA reseptörüne bağlı kaldığı bir saniyeden daha uzun olmayacak kadar kısa sürer. Bununla birlikte,  $\text{Ca}^{2+}$  iyonları NMDA reseptörleri aktive olduğunda nörona sinyal gönderdiği için de çok önemli bir moleküldür.



Sinapslarda oluşan çok küçük elektriksel potansiyelleri gözlemek için kullanılan bir düzenek.

$\text{Ca}^{2+}$  iyonları nöron içine girer girmez, NMDA reseptörlerinin aktifleştiği yerde sinapslara çok yakın olarak konumlanmış proteinlere bağlanır. Bu proteinlerin birçoğu, bir moleküler makine oluşturmak için fiziksel olarak NMDA reseptörlerine bağlıdır. Bazıları  $\text{Ca}^{2+}$  ile aktive edilen enzimlerdir ve bu sinapsa yakın olan veya sinaps içinde bulunan diğer proteinlerin kimyasal değişimine yol açar. Bu kimyasal değişimler, anıların oluşumunun ilk aşamasıdır.

## AMPA reseptörleri: anılarımızı depolayan moleküler makineler.

NMDA reseptör aktivasyonu nöronların bağlanabilirliğindeki plastik değişiklikleri tetikliyor, dayanıklıdaki değişiklik ne ile açıklanabilir? Daha çok kimyasal transmitter salınmış olabilir. Bunun gerçekleşmesi mümkündür, fakat bir dizi mekanizmanın sinapsın postsinaptik tarafındaki AMPA reseptörleri ile ilgili olduğundan oldukça eminiz. Dayanıklılıkta değişiklik yapmanın çeşitli yolları vardır. Bunlardan biri, aktivasyonla nöron içine daha çok akım girişini sağlayarak AMPA reseptörlerinin daha etkin bir şekilde çalışmasını olanaklı kılmaktır. İkinci yol, sinapsa daha fazla sayıda AMPA reseptörü yerleştirmek olabilir. Her iki durum da daha büyük LTP olayına ve epsp oluşumuna neden olur. Bu durumun tersi, AMPA reseptörlerinin sayısında veya etkinliğinde azalma yönündeki değişiklik LTD ile sonuçlanır. Bu mekanizmanın etki ile LTP veya LTD oluşturabilmesinin güzelliği, basitliğine rağmen incelikli olmasıdır. Bu mekanizmanın tamamı bir tek dentritik dikende ortaya çıkabilir ve bu nedenle de sinaptik dayanıklılığı yüksek düzeyde lokalize olacak şekilde değiştirebilir. Bu mekanizma, gelecek bölümde tekrar döneceğimiz konu olan anıları oluşturmak için gerçekten gerekli olan şeydir.

## Beyne egzersiz yaptırmak

AMPA reseptörlerinin işleyişinde oluşan değişiklikler olanların tümü değildir. Anılar daha kalıcı hale gelirken beyinde yapısal değişiklikler oluşur. LTP'nin etkisiyle daha çok sayıda AMPA reseptörünün yerleştiği sinapslar biçimlerini değiştirir ve daha da büyüyebilirler veya bir sinapsın yaptığı işi iki sinaps yapacak şekilde dentritten yeni sinaps tomurcukları oluşturabilir. Tersine, LTD'nin etkisiyle AMPA reseptörlerini kaybeden sinapslar kuruyabilir veya ölebilir. Beynimizdeki fiziksel madde, beyin aktivitesine yanıt olarak değişmektedir. Beyinler egzersizi, kuşkusuz ki zihinsel egzersizi sever! Fiziksel egzersiz ile kaslarımızın büyüyerek daha güçlü olmasına benzer şekilde, sinaptik bağlantılarımızı da çok fazla kullandığımızda sayıları artar ve daha iyi düzenlenirler.

## Yatkınlıkların belleğe etkileri

Ne kadar iyi öğrendiğimiz büyük ölçüde duygusal durumumuza bağlıdır. Özellikle mutluluk, üzüntü veya acı veren deneyimlerle ilişkilendirilen olayları hatırlamaya eğilimliyizdir. Dikkatimizi topladığımızda, daha da iyi öğreniriz! Yatkınlıkların bu farklı durumları, asetilkolin (dikkat arttırıldığında), dopamin, nöradrenalin gibi nöromodülatörlerin ve kortizol (yeni durumlarla karşılaşma, stres ve kaygı esnasında) gibi steroid hormonların salınmasını gerektirir. Modülatörler, nöronlar üzerinde, çoğu NMDA reseptörlerinin işleyişindeki değişikliklerle AMPA etki eden çoklu etkilere sahiptir. Diğer etkiler, özel olarak öğrenme ile ilişkili olan özel genlerin aktivasyonunu içerir. LTP'nin stabilize olmasına yardımcı olan proteinler LTP'nin daha da uzun sürmesini sağlarlar.

## İçimizdeki doktor

Sinaptik plastisite, oluşan bir hasardan sonra beyin kendini toparlamasına yardım edebilmek gibi beynimizde bir başka önemli role sahiptir. Örneğin bir inme veya ciddi baş yaralanmasında olduğu gibi, bütün nöronların kaybedilmediği bir durumda özel hareketleri kontrol eden nöronlar hasar görmüş olabilir. Pek çok koşul altında, nöronlar kendi kendilerine büyüyemezler. Bunun yerine, diğer nöronlar duruma uyum sağlar ve bazen benzer sinir ağları oluşturarak kaybolan nöronlara benzer fonksiyonel roller üstlenirler. Bu bir yeniden öğrenme sürecidir ve beyin belli iyileştirici yeteneklerini öne çıkarır.

Jeffery Watkins, spesifik glutamat reseptörleri üzerinde etkili olan AP5 (aşağıda) benzeri ilaçlar geliştirerek beyindeki eksitator iletimin incelenmesinin yönünü değiştiren biyokimyacı.

