

**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GENÇ SIÇAN HİPOKAMPÜSLERİNDE 5 VE 2 Hz'LİK  
PRIMING STIMULATION SONRASI YÜKSEK FREKANSLI  
VE DÜŞÜK FREKANSLI UYARI İLE GERÇEKLEŞEN  
PLASTİSİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan  
Salih VAROL**

**Danışman  
Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Temmuz 2019  
KAYSERİ**

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GENÇ SIÇAN HİPOKAMPÜSLERİNDE 5 VE 2 Hz'LİK PRIMING  
STIMULATION SONRASI YÜKSEK FREKANSLI VE DÜŞÜK  
FREKANSLI UYARI İLE GERÇEKLEŞEN PLASTİSİTENİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Hazırlayan**  
**Salih VAROL**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından TYL-2018-8210 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Temmuz 2019**

**KAYSERİ**

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

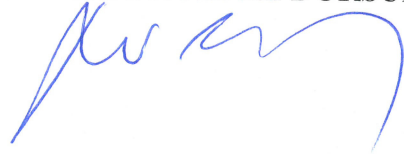
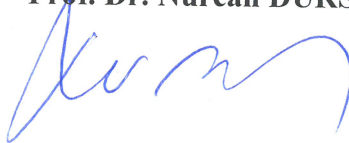
Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

**Adı Soyadı: Salih VAROL**

**İmza:**

**YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI**

**“Genç Sıçan Hipokampuslerinde 5 ve 2 Hz ’lik Priming Stimulation Sonrası Yüksek Frekanslı ve Düşük Frekanslı Uyarı İle Gelişen Plastisitenin Karşılaştırılması”** adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

**Tezi Hazırlayan****Salih VAROL****Danışman****Prof. Dr. Nurcan DURSUN****Anabilim Dalı Başkanı****Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

**Prof. Dr. Nurcan DURSUN** danışmanlığında **Salih VAROL** tarafından hazırlanan “**Genç Sıçan Hipokampuslarında 5 Ve 2 Hz 'lik Priming Stimulation Sonrası Yüksek Frekanslı ve Düşük Frekanslı Uyarı İle Gelişen Plastisitenin Karşılaştırılması**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**'nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

... /... / 2019

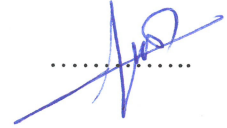
### JÜRİ

Danışman : Prof. Dr. Nurcan DURSUN  
(Erciyes Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Cem SÜER  
(Erciyes Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Neyhan ERGENE  
(Konya KTO Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı)

İmza


### ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun .....tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

**Prof. Dr. Bilal AKYÜZ**  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, her zaman destek olan, bilgi, deneyim ve iyi niyetini esirgemeyen, değerli zamanını ayıran, çok değerli hocam, danışmanım Prof. Dr. Nurcan DURSUN' a,

Proje aşamasından tez yazımının sonuna kadar bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Cem SÜER'e, eğitimim boyunca her zaman yol gösteren, öğreten, emeğini esirgemeyen hem hocalık hem abilik yapan Burak TAN'a,

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan Dr. Sümeyra DELİBAŞ ve Marwa YOUSEF'e, projenin gerçekleştirilmesinde büyük katkıları bulunan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi' ne

Bütün hayatım boyunca beni yetiştiren, bana destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**GENÇ SIÇAN HİPOKAMPÜSLERİNDE 5 VE 2 Hz 'LİK PRIMING  
STIMULATION SONRASI YÜKSEK FREKANSLI VE DÜŞÜK FREKANSLI  
UYARI İLE GELİŞEN PLASTİSİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Salih VAROL  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2019  
Danışman: Prof. Dr. Nurcan DURSUN  
ÖZET**

Öğrenme ve bellek oluşmasında sinaptik plastisite rol alır. Literatürde sinaptik değişime neden olan her sinapsta uzun dönemli güçlenme (UDG) ve uzun dönemli baskılanma (UDB) şeklinde bir plastisitenin olduğu gösterilmiştir. Bu, sinaptik plastisitenin modüle edilebileceği fikrini ortaya çıkarmış ve 'metaplastisite' ismiyle tanımlanmıştır. Metaplastisite indüklenmesinde literatürde farklı stimülasyon protokolleri kullanılmıştır. En yaygın kullanılan, 5 Hz priming stimülasyon protokolüdür. Bu çalışmada 2 Hz ve 5 Hz priming stimülasyon protokolü kullanıldı. Her iki protokol sonucu oluşan UDG cevapları incelendi. Priming stimülasyon protokol farkının UDG üzerindeki etkisi karşılaştırıldı. Bu protokollerin öğrenme ve bellek ile ilişkisinin araştırılması hedeflendi.

Çalışmada 2 aylık Wistar albino sıçanlar kullanıldı. 2 Hz (n = 8) ve 5 Hz (n = 8) olarak iki grup oluşturuldu. Elektrotlar bregma referans alınarak hipokampüse yerleştirildi. Artan şiddette uyarı verilerek input/output eğrileri elde edildi. Sonrasında bazal kayıt alınarak bir gruba 2 Hz (900 uyarı, 450 saniye), diğer gruba 5 Hz (900 uyarı, 180 saniye) priming stimülasyon uygulandı. Yüksek frekanslı uyarım (YFU) (100 Hz, 1 saniye, 4 kez, 5 dakika aralıklı) ile UDG yanıtları indüklendi. Sonrasında ilk 5 dakikalık yanıtların ortalaması post-tetanik potansiyalizasyon, son 5 dakika yanıtlarının ortalaması idame dönemi yanıtları olarak belirlendi. Metaplastisite tepkileri [alan potansiyelleri: Eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) ve popülasyon spike (PS)], perforant yolun uyarılmasına cevap olarak, dentat giristan kaydedildi. Tek örneklem t-testi, ANOVA testi ve non-parametrik Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analiz yapıldı.

Uyarı şiddetinin artmasıyla PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin arttığı ( $p < 0,001$ ) bulundu. Frekans değişiminin bu durumu etkilemediği ( $p > 0,05$ ) görüldü. PS genliklerinde gruplar arasında idame döneminde anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,001$ ). EPSP eğimleri için ise, anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

İki frekansın da sinaptik güçlenmeye yol açtığı gözlemlendi. Ancak, 2 Hz priming uygulanan sinapslardaki güçlenme 5 Hz ile prime edilen sinapslardaki kadar güçlü değildi. Bu, metaplastisitenin frekansa bağlı indüklenebileceğini göstermektedir. Ayrıca 2 Hz priming protokolünün de metaplastisite çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu çalışma, TYL-2018-8210 projesi kapsamında Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipokampus, Priming Stimülasyon, Uzun Dönemli Güçlenme, Metaplastisite





**COMPARISON OF PLASTICITY EMERGING WITH HIGH FREQUENCY  
AND LOW FREQUENCY WARNING AFTER 5 AND 2 Hz  
COMMUNICATION RESULTS IN YOUNG RAT HIPPOCAMPUSES**

**Salih VAROL**

**Erciyes University, Graduate School of Health Sciences**

**Department of Physiology**

**Master Thesis, July 2019**

**Supervisors: Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

**ABSTRACT**

Synaptic plasticity plays a role in learning and memory formation. It has been shown in the literature that each synapse causing synaptic change has a plasticity in the form of long-term potentiation (LTP) and depression (LTD). This has led to the idea that synaptic plasticity can be modulated and defined by the name metaplasticity. Many different stimulation protocols have been used in the literature to induce metaplasticity. The most widely used is the 5 Hz priming stimulation protocol. In this study, 2 Hz and 5 Hz priming stimulation protocol was used. LTP responses resulting from both protocols were examined. The effect of priming stimulation protocol difference on LTP was compared. The aim of this study is to investigate these protocols relationship with learning and memory.

Two-month old Wistar albino rats were used in the study. Two groups were formed as 2 Hz (n = 8) and 5 Hz (n = 8). The electrodes were placed in the hippocampus with reference to bregma. Input / output curves were obtained by increasing the intensity. After basal recording, one group received 2 Hz (900 stimulation, 450 seconds) and the other group received 5 Hz (900 stimulation, 180 seconds) priming stimulation. LTP responses were induced by high frequency stimulation (HFS) (100 Hz, 1 second, 4 times, 5 minute intervals). Then, the average of the first 5-minute responses were post-tetanic potentialization and the average of the last 5-minute responses were maintenance period responses. Metaplasticity responses [field potentials: Excitatory postsynaptic potential (EPSP) and population spike (PS)] were recorded from the dentate gyrus in response to stimulation of the perforating pathway. Statistical analysis was performed with single sample t-test, ANOVA test with repetitive measurements, and non-parametric Mann-Whitney U test.

PS amplitudes and EPSP slopes were found to increase with increasing stimulus ( $p < 0,001$ ). Frequency change did not affect this condition ( $p > 0,05$ ). Significant differences were found between the groups for PS amplitudes during the maintenance

period ( $p < 0,001$ ). There was no significant difference for EPSP slopes ( $p > 0,05$ ). It was observed that both frequencies caused synaptic strengthening. However, the strengthening of the synapses with 2 Hz priming was not as strong as that of the 5 Hz primed synapses. This indicates that metaplasticity can be induced to frequency-specific. In addition, 2 Hz priming protocol is thought to contribute to metaplasticity studies.

This study was supported by Erciyes University Scientific Research Projects Unit within the scope of TYL-2018-8210 project.

**Key Words:** Hippocampus, Priming Stimulation, Long-term potentiation, Metaplasticity

## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
KABUL VE ONAY .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 ÖĞRENME VE BELLEK .....	3
2.1.1. Öğrenme.....	3
2.1.2. Öğrenme Tipleri .....	4
2.1.2.1. Asosiyatif Öğrenme.....	4
2.1.2.2. Non-asosiyatif Öğrenme .....	4
2.1.3. Bellek .....	4
2.1.4. Bellek Tipleri .....	5
2.1.4.1. Çalışan Bellek .....	5
2.1.4.2. Kısa Süreli Bellek.....	6
2.1.4.3. Orta Süreli Bellek.....	6
2.1.4.4. Uzun Süreli Bellek .....	6
2.2 HİPOKAMPÜS .....	7

2.2.1. Hipokampus Anatomisi .....	7
2.2.1.1. Hipokampal Bağlantılar .....	9
2.2.2. Hipokampus Fizyolojisi.....	10
2.2.3. Hipokampus Bağlantılı Hücreler.....	11
2.2.3.1. Yer Hücreleri .....	11
2.2.3.2. Grid Hücreleri .....	12
2.2.3.3. Granül Hücreleri.....	12
2.2.3.4. Piramidal Hücreler .....	13
2.2.3.5. Engram Hücreleri .....	14
2.2.4. Hipokampusün Fonksiyonu .....	16
2.2.4.1. Papez Devresi .....	17
2.2.5. Uzaysal Yön Bulma ve Bellekte Hipokampus.....	18
2.3. BELLEK DEPOLAMASININ BİYOLOJİK TEMELİ VE HEBB TEORİSİ .....	19
2.4. SİNAPTİK PLASTİSİTE.....	20
2.4.1. Aktivite Bağlı Sinaptik Modifikasyonlar.....	21
2.4.2. Hebbian plastisitesi.....	21
2.5. GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ.....	22
2.5.1. İyonotropik Glutamat Reseptörleri.....	23
2.5.1.1. NMDA Reseptörleri.....	24
2.5.1.2. AMPA Reseptörleri .....	25
2.5.2. Metabotropik Glutamat Reseptörleri.....	27
2.6. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME .....	29
2.6.1. Uzun Dönemli Güçlenme İndüksiyonu .....	29
2.6.2. UDG Kalıcılığı .....	31
2.7. UZUN DÖNEMLİ BASKILANMA .....	32
2.8. METAPLASTİSİTE .....	33

2.8.1. Metaplastisite kavramının içinde hangi fenomenler vardır?.....	33
2.8.1.1. UDG Metaplastisitesi.....	34
2.8.1.2. UDB Metaplastisitesi.....	35
2.8.2. Metaplastisite ile Ca <sup>++</sup> girişinin regülasyonu.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	38
3.1. DENEY HAYVANLARI.....	38
3.2. ELEKTROFİZYOLOJİ .....	38
3.2.1. Metaplastisite Kayıtlarının Alınması.....	38
3.2.2. Tipik Elektiriksel Yanıtın Elde Edilmesi.....	39
3.2.3 Veri Kazanımı ve Uyarım.....	40
3.2.4. Girdi-Çıktı Eğrileri “Input/output(ı/o) curve” .....	40
3.2.5. Metaplastisitenin İndüklenmesi.....	41
3.3. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK.....	41
4. BULGULAR .....	42
4.1. Metaplastisite Bulguları.....	43
4.1.1. Input-Output Eğri Bulguları.....	43
4.1.2. Metaplastisite Yanıtlarının Post Tetanik Potansiyalizasyon ve İdame Dönemlerine Ait PS Genliği ve EPSP Eğim Değerleri .....	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
6.KAYNAKLAR .....	56

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

## KISALTMALAR ve SİMGELER

<b>CA</b>	Cornu Ammonis
<b>cAMP</b>	Siklik adenozin monofosfat
<b>PKA</b>	Protein kinaz-A
<b>GABA</b>	Gama aminobütirik asit
<b>NMDA</b>	N-metil D-aspartat
<b>NMDAR</b>	N-metil D-aspartat reseptör
<b>EC</b>	Entorhinal korteks
<b>MEC</b>	Medial entorhinal korteks
<b>DG</b>	Dentat girus
<b>UDG</b>	Uzun dönemli güçlenme
<b>UDB</b>	Uzun dönemli baskılanma
<b>DP</b>	Depotansiyasyon
<b>Ps</b>	Priming Stimilasyon
<b>AP</b>	Aksiyon potansiyeli
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionate
<b>AMPAR</b>	$\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionate reseptör
<b>Ca<sup>++</sup></b>	Kalsiyum
<b>K<sup>+</sup></b>	Potasyum
<b>Mg<sup>++</sup></b>	Magnezyum
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodyum
<b>Zn<sup>+</sup></b>	Çinko
<b>GluR</b>	Glutamat reseptörü
<b>mGluR</b>	Metabotropik glutamat reseptörü
<b>VHC</b>	Ventral hipokampüs
<b>DHC</b>	Dorsal hipokampüs

<b>VDCC</b>	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalı
<b>CaMKII</b>	Ca <sup>++</sup> / Kalmodulin-bağımlı protein kinaz II
<b>MAPK</b>	Mitojenle-aktive olan protein kinaz
<b>CRE</b>	cAMP-yanıt element
<b>CREB</b>	cAMP-yanıt element-bağlayan protein
<b>CREB-1</b>	cAMP-yanıt element-bağlayan protein-1
<b>APV</b>	2-amino-5-fosfono-valerat
<b>APS</b>	Amino-fosfono-pentanoat
<b>BDNF</b>	Beyin-kaynaklı nörotrofik faktör
<b>TrkB</b>	Tirozin-ilişkili kinaz B
<b>TBU</b>	Teta burst uyarım
<b>EPSP</b>	Eksitatör postsinaptik potansiyel
<b>IPSP</b>	İnhibitör postsinaptik potansiyel
<b>PS</b>	Populasyon spike
<b>I/O</b>	Input – Output
<b>YFU</b>	Yüksek frekanslı uyarı
<b>DFU</b>	Düşük frekanslı uyarı
<b>STC</b>	Sinaptik etiketleme ve yakalama

## TABLolar LİSTESİ

- Tablo 4.1.** Grupların 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin değerleri. Değerler, ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir. Farklı uyarın şiddeti değerleri için karşılaştırıldığında deney gruplarının PS genlikleri ve EPSP eğimleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ )..... 44
- Tablo 4.2:** PS genliği dört YFU'nun verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminin ardından post tetanik potansiyalizasyon döneminde, 2 Hz uygulanan grup sıçanlarda %222,94  $\pm$  37,09 5 Hz uygulanan grup sıçanlarda %228,20  $\pm$  23,8 oranında potansiyelize olmuştur. \*  $p < 0,001$  gruplar arası karşılaştırmalarda..... 45



## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.** Hipokampüsün anatomik bölümleri ve bağlantıları..... 8
- Şekil 2.2.** Entorhinal korteks, dentat girus, CA3 ve CA1 arasındaki bağlantıları içeren trisinaptik devre ..... 10
- Şekil 2.3.(A)** Somatosensor kortekste Katman 5 piramidal nöron. (B) Hipokampüsünün CA3 bölgesindeki piramidal nöron. (C) Katman 2'nin primer koku korteksindeki piramidal nöron. Farklı beyin bölgelerindeki tipik piramidal nöronların dendritik morfolojileri ..... 14
- Şekil 2.4.** Normal sinaptik iletim sırasında (sol), presinaptik olarak salınan glutamat, hem NMDAR hem de AMPAR üzerinde etki eder. Ayrıca,  $Na^+$  sadece AMPAR kanalı boyunca akar, fakat  $Mg^{++}$  blokajı nedeniyle NMDAR kanalı üzerinden akmaz. Postsinaptik hücrenin depolarizasyonu (sağ) NMDAR kanalının  $Mg^{++}$  bloğunu kaldırır ve hem  $Na^+$  hem de  $Ca^{++}$  'nın dendritik omurganın içine akmasına izin verir. Dendritik omurga içindeki  $Ca^{++}$  miktarının artması, UDG/UDB için kritik tetikleyicidir ..... 27
- Şekil 3.1.** Elektrofizyolojik kayıtlama için stereotaksik çatıya sabitlenmiş sıçanın görüntüsü..... 39
- Şekil 3.2.** Deneyler sırasında EPSP eğimi ve PS genliğini gösteren örnek amplitüd kaydı..... 40
- Şekil 3.3.** Metaplastisite kaydının alınmasında deney protokolü şeması ..... 41
- Şekil 4.1.** Deney gruplarının dentat girus nöronlarından 0,1 Ma-1,5 Ma arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitatör Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi değerlerinin değişimleri..... 43
- Şekil 4.2.- Metaplastisite Populasyon Genlikleri:** Hipokampal sinapslar 2 Hz ve 5 Hz olmak üzere iki farklı değerle prime edildiğinde posttetanik potansiyalizasyon ve idame döneminin PS genliklerinde potansiyalizasyon gözlemlendi. PS genliği için gruplar arası anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,001$ ). ( 1: Posttetanik potansiyalizasyon 2: İdame dönemi ) ..... 46
- Şekil 4.3.- Metaplastisite EPSP Eğimleri:** Hipokampal sinapslar 2 Hz ile prime edildiğinde posttetanik potansiyalizasyon ve idame döneminin EPSP eğimlerinde potansiyalizasyon göstermediği görüldü. 5 Hz ile prime edildiğinde EPSP eğimlerinde post tetanik potansiyalizasyonda potansiyalizasyon görülürken idame döneminde potansiyalizasyon görülmedi. ( 1: Post tetanik potansiyalizasyon 2: İdame dönemi )..... 46

**Şekil 4.4.** 2 Hz ve 5 Hz ile prime edilen sıçanlarda post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemi populasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri (%'lerinin ortalamaları). \*  $p < 0,001$  gruplar arası karşılaştırmalarda. ....47

**Şekil 4.5.** 2 Hz ve 5 Hz ile prime edilen sıçanlarda post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemi ortalama EPSP eğimi değerleri (%'lerinin ortalamaları). ....47



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan beyni, yıllardır bilinmeyenleri üzerinde gittikçe daha çok araştırma yapılan önemli bir yapıdır. Bu yapının farklı öğrenme süreçlerinde kilit rol oynayan önemli bir bölümü hipokampüsün sinirbilim alanında popüler hale gelmesiyle birlikte bu yapının fonksiyonlarını araştıran çalışma sonuçları ışığında çeşitli bilişsel hastalıkların tedavisinde kullanılacak yöntemler, hastalıkların patofizyolojisi ve prognozu açıklanmaya çalışılmaktadır.

Bilindiği üzere hipokampus limbik sistemin bir parçasıdır. Birden çok bilinen ve belki de bir o kadar bilinmeyen fonksiyonu vardır. Çalışmamızda da hipokampüsün önemli bir görevi olan öğrenme ve bellek depolanmasında rol oynayan sinaptik plastisite ve metaplastisitenin elektrofizyolojik olarak uyarımı ve oluşan değişimlerin öğrenme ve bellekteki etkisini araştırmayı amaçladık.

Sinaptik plastisite, uzun dönemli güçlenme (UDG), uzun dönemli baskılanma (UDB) ve depotansiyasyon (DP) gibi memeli beyinde bilgi depolanmasının altında yatan hücrel mekanizmaları yansıttığına inanılan fenomenleri kapsar. Bu fenomenler sinaptik plastisitenin elektrofizyolojik göstergeleridir ve deneysel olarak tekrarlayan presinaptik uyarılarla indüklenir.

UDG, yüksek frekanslı uyarımın; UDB ise düşük frekanslı uyarımın uzun süreli (ortalama 15 dakika) uygulanmasıyla indüklenebilirken, DP cevapları indüklenen potansiyalizasyonun sonrasında kısa süreli (ortalama 2-5 dakika) uygulanan düşük frekanslı uyarımlarla ortaya çıkarılmaktadır (Bear ve Malenka, 1994). Bu deneysel paternlerin oluşumundaki kilit mekanizma, kinaz veya fosfatazların farklı seviyelerdeki sinaptik değişime katkılarıdır. Hepsisi doğrudan ya da dolaylı olarak N-metil-D-Aspartat reseptör (NMDAR) bağımlıdır.

Öğrenme ve bellekte temel olarak beynin sinaptik plastisitesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca, yapılan çalışmalar geçtiğimiz 15-20 yılda, dendritik omurgada sinaptik değişime neden olan her bir sinapta bir plastisitenin olduğunu göstermiştir. Bu durum, sinaptik plastisitenin modüle edilebileceği fikrini ortaya çıkarmış ve "sinaptik plastisitenin plastisitesi" olarak metaplastisite ismiyle tanımlanmıştır (Abraham ve Bear, 1996). Metaplastisite, sinaptik plastisitenin daha üst düzey bir formudur. Metaplastisitenin oluşumunda tıpkı sinaptik plastisitedeki UDG ve UDB cevaplarındaki gibi NMDA reseptörlerinin rol aldığı bilinmektedir.

Literatürde metaplastisite indüklenmesinde farklı uyarım protokolleri kullanılmıştır. Fakat yaygın olarak kullanılan protokol astarlama ya da hazırlama anlamında kullanılan "priming stimülasyon (Ps)" olarak bilinen 5 Hz stimülasyon protokolüdür. Ek olarak; metaplastisiteyi indüklemek için Ps ile UDG'nin indüklenmesi arasındaki zamanın da önemli olduğu in vitro çalışmalarda bildirilmiştir.

Bu tez çalışmasında 2 Hz ve 5 Hz priming stimülasyon ile hipokampusun dentat girus bölgesinin uyarımıyla oluşan UDG cevapları incelenmiştir. Bunun için; 2 Hz ve 5 Hz priming stimülasyon uygulanarak yüksek frekanslı uyarım (YFU) takiben idame dönemi sonunda oluşan eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) ve popülasyon genliği (PS); UDG ve UDB yanıtları üzerine olan etkisinin araştırılması, bu paternlerin ortaya çıkmasının öğrenme ve bellek ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 ÖĞRENME VE BELLEK**

Öğrenme ve bellek üzerine araştırmalar 1970'lerin başında egemen olmaya başlamıştır (Grayson, 2011). Öğrenme; çevreden gelen girdiler sayesinde sinir sisteminde hücresel düzeyde kimyasal, elektriksel ve yapısal farklılık sonucu oluşturulan sinaptik baē şeklinde olur. Ayrıca sinaptik plastisite yoluyla saēlanan öğrenme için hücrelerde sinaptik uyarımların uzun süreli artışı gereklidir. Bellekse; bu sinaptik baē ve sinaptik aktivite gücünün ilerleyerek artmasından kaynaklanır (Kandel, 2001).

#### **2.1.1. Öğrenme**

Öğrenme, mevcut bilgi, davranış, beceri, deēer veya tercihleri yeni edinme ya da deēiřtirme sürecidir (Gross, 2015). Bazı öğrenme, tek bir olayın (örneğin sıcak bir sobanın yakması gibi) tetiklemesiyle hemen gerçekteşir, ancak birçok beceri ve bilgi tekrarlanan deneyimlerden elde edilir. Öğrenmenin yol açtıēı deēiřiklikler genellikle bir ömür boyu sürer (Schacter ve ark., 2011). İnsanlar doğumdan önce öğrenir, insanlar ve çevreleri arasındaki devam eden etkileşimlerin bir sonucu olarak ölüme kadar devam eder. Öğrenme bilinçli veya bilinçli farkındalık olmadan oluşabilir. Gebeliēin 32. haftası gibi erken bir sürede prenatal olarak insanın davranışsal öğrenmesinde, alışkanlıēın gözlemlendiēini, merkezi sinir sisteminin yeterince gelişmiş olduēunu ve insanın gelişiminde öğrenme ve belleēin çok erken zamanda gerçekteşmesi için hazırlandıēını gösteren kanıtlar vardır (Sandman ve ark., 1997).

### **2.1.2. Öğrenme Tipleri**

İlkel bir sinir sistemi olan *Aplysia* canlısında yapılan çalışmalar öğrenmenin temel şekillerini çeşitlendirmiştir. Literatürde birçok farklı öğrenme çeşitleri vardır. Öğrenme temelde asosiyatif ve non-asosiyatif olarak ikiye ayrılır.

#### **2.1.2.1. Asosiyatif Öğrenme**

Bir uyarının başka bir uyarana ilişkilendirilmesiyle edinilen öğrenme çeşididir.

Asosiyatif öğrenme şartlı refleks ve operan koşullanma olarak iki alt sınıfa ayrılır. Şartlı refleks; tek başına olduğunda cevap oluşturamayan bir uyarının, diğer bir uyarana ile ilişkilendirilmesi sonucu cevap oluşturması biçimidir. Operan koşullanma ise; herhangi bir görevin ödül ve ceza sistemi ile ilişkilendirilmesiyle öğrenilme sürecidir (Walters ve ark., 1981).

#### **2.1.2.2. Non-asosiyatif Öğrenme**

Bilgiden bağımsız olan bu öğrenme türü; habitüasyon ve sensitizasyon olarak ikiye ayrılır. Habitüasyon (kanıksama); bir uyarana sonucu oluşan motor cevabın giderek azalması veya yok olmasıdır. Sensitizasyon (duyarlılaşma) ise; nötr bir uyarana sonucunda cevap oluşturmayan organizmada diğer bir uyarana etkisi ile o uyarana cevap oluşmasıdır (Castellucci ve ark., 1978).

### **2.1.3. Bellek**

Bellek, gerektiğinde bilgilerin kodlandığı, saklandığı ve alındığı beynin bilişsel fonksiyonudur. Bellek deneyimler için hayati öneme sahiptir. Bellek gelecekteki eylemleri etkilemek amacıyla zaman içinde bilginin saklanmasıdır (Sherwood, 2015). Genellikle bellek, kısa süreli bellekten ve uzun süreli bellekten oluşan açık ve örtülü işleve sahip bir bilgi işlem sistemi olarak anlaşılır (Baddeley, 2007). Belleğin açık ve örtük işlevleri ayrıca bildirimsel ve bildirimsel olmayan sistemler olarak da bilinir (Squire, 2009a; Squire, 2009b). Bildirimsel veya açık bellek, verilerin bilinçli olarak depolanması ve toplanmasıdır (Graf ve Schacter, 1985). Bildirimsel belleğin altında semantik ve epizodik hafıza bulunur. Semantik hafıza, özel bir anlamla (kurallar, genel kültür vb.) kodlanmış hafızayı ifade ederken, epizodik hafıza, mekansal ve zamansal bir

düzlem boyunca kodlanan bilgileri (anılar, olaylar vb.) ifade eder (Schacter ve Addis, 2007; Schacter ve ark., 2007; Szpunar, 2010; Eysenck, 2012). Bildirim hafızası, genellikle hafızaya başvururken düşünülmüş birincil işlemdir. Bildirimsel olmayan ya da örtülü bellek, bilginin bilinçsiz olarak depolanması ve toplanmasıdır (Foerde ve ark., 2006). Bellek mükemmel bir işlemci değildir ve birçok faktörden etkilenir. Bilginin kodlanma, saklanma ve alınma yollarının tümü bozulabilir. Yeni uyaranlara verilen dikkat miktarı, depolama için kodlanan bilgi miktarını azaltabilir (Baddeley, 2007). Ayrıca, depolama işlemi, hipokampus gibi hafıza depolamasıyla ilişkili beyin bölgelerine fiziksel hasar verilmesiyle bozulabilir (Squire, 2009; Squire ve Wixted, 2011). Normal işleyiş, zamanla bozulma ve beyin hasarı gibi faktörler hafızanın doğruluğunu ve kapasitesini etkiler (Bennett ve ark., 2013; Li ve ark., 2016).

#### **2.1.4. Bellek Tipleri**

Medial temporal lobu hasar görmüş hastalarla yapılan çalışmalar sonucunda beyinde deklaratif ve non-deklaratif olarak sınıflandırılan iki farklı bellek sistemi olduğu gösterilmiştir. Deklaratif bellek; kişi, yer, nesnel gerçekler veya olaylar için işlevselken; non-deklaratif bellekse algılamada ve motor becerilerde işlevseldir (Schacter ve Tulving, 1994). Anıların bir kısmı yalnızca birkaç saniye zihinde kalırken, bir kısmı saatler, günler ya da aylarca zihinde depo edilmektedir. Bellek sınıflandırması, hatırlama yeteneğinin süresi üzerine kurulan sınıflandırmadır.

##### **2.1.4.1. Çalışan Bellek**

Duyular, dış dünyadaki bilgilerin kimyasal ve fiziksel uyaranlar şeklinde algılanmasını ve çeşitli odak ve amaç düzeylerine katılmasını sağlar. Uyaran formundaki bilgiler, çalışan bellek işlemcisi tarafından açık veya kapalı işlevlere uygun olarak kodlanır. Dolayısıyla çalışma belleği, kodlama ve alma işlemcisi olarak işlev görür. Çalışma belleği ayrıca önceden depolanmış materyallerden bilgi alır (Baddeley, 2007).

#### **2.1.4.2. Kısa Süreli Bellek**

Olayların ve bilgilerin saniyeler ya da dakikalar süren zaman aralığında hatırlanmasıdır. Bilginin orta süreli belleğe geçmesi için 3-4 saatlik bir zaman aralığının geçmesi gerekmektedir (Kandel ve Tauc, 1965).

#### **2.1.4.3. Orta Süreli Bellek**

Olayların ve bilgilerin anımsanma süresi dakikalar ya da haftalar süren zaman aralığı ile sınırlıdır. Bilgilerin daha uzun süre depolanması için aktif olarak etkinleştirilmesi gerekmektedir (McGaugh, 2000). Aksi takdirde bilgiler kullanılmadıkça zamanla kaybolmaktadır. Orta süreli bellek; postsinaptik zarlar üzerinde meydana gelen fiziksel ya da kimyasal değişiklikler ile oluşmaktadır. Dakikalar ya da saatler arasında değişen orta süreli bellek, günlerce veya haftalarca süren uzun süreli bellekten protein sentez inhibitörleri ile ayrışır (Goelet ve ark., 1986).

#### **2.1.4.4. Uzun Süreli Bellek**

Orta süreli belleğin kalıcı hale getirilmek üzere olayların ya da bilgilerin aktif ve sürekli olarak etkinleştirilmesiyle uzun süreli bellek oluşmaktadır. İlkel hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar uzun süreli belleğin altında yatan hücresel mekanizmayı açıklamaktadır. Spasyal bellek ve motor bellek paradigmalarına dayanan çalışmalar öğrenmenin; nöronal aktivitede ve sinaptik bağlantıların gücünde değişiklik oluşturduğunu ortaya koymuştur (Kandel ve Tauc, 1965; Castellucci ve ark., 1978; Walters ve ark., 1981).

Orta süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesinde yeni protein sentezinin önemli bir adım olduğu fikri ilk kez Louis Flexner tarafından dile getirilmiştir (Flexner ve ark., 1963). Sonraki dönemlerde yapılan çalışmalar uzun süreli bellek izlerinin oluşturulması için yeni protein sentezinin yanı sıra gen ekspresyonunun da gerektiğini ortaya çıkarmıştır. *Aplysia* ve *Drosopila* çalışmaları protein kinaz A'nın (PKA) hücre sinapsından çekirdeğe hareket ederek transkripsiyon faktörü olan cAMP yanıt element bağlayan protein-1 (CREB-1) 'i aktive ettiğini göstermiştir (Kandel, 2001; Waddell ve Quinn, 2001).



CREB-1, yeni proteinlerin sentezini ve yeni sinaptik bağlantıların olgunlaşmasını stimüle etmektedir. Hayvanlar, davranışlarını öğrenme ile değiştirerek bilgileri uzun süreli bellekte saklamaktadır.

## **2.2 HIPOKAMPÜS**

Hipokampus, hafıza işlemlerinde, mekansal navigasyonda ve Alzheimer hastalığı, epilepsi veya şizofreni gibi bazı patolojilerde yer alan iki taraflı bir beyin yapısıdır ve beyindeki en kapsamlı araştırılmış yapılardan biridir. Beynin media-temporal bölgesinde entorhinal kortekste bulunan hipokampus, ilk olarak İtalyan bilim insanı Julius Caesar Aranzius tarafından tanımlanmıştır. Denizati benzeri yapısından dolayı Yunanca denizati anlamına gelen hipokampus adı verilmiştir (Artis ve ark., 2012).

Hipokampusun ve yapılarının, epilepsiyi tedavi etmek için cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra yeni bildirimsel hatıralar oluşturma görevinin ortaya çıkmasını sağlayan 1957 tarihli vaka raporundan bu yana, hipokampus, hafızanın nörobiyolojik temelleri üzerine yapılan araştırmaların başında yer almıştır. Bu araştırmalar da, belleğin hücresel temelini önde gelen modeli olan uzun dönemli güçlenme (UDG)'nin hipokampüste gerçekleştiğinin keşfedilmesine yol açmıştır. Ayrıca, kemirgen hipokampal oluşumunda yer hücrelerinin, baş yön hücrelerinin ve grid hücrelerinin keşfedilmesi, hipokampusun beyinde hafıza oluşumunda kritik bir rol oynadığı fikri için sağlam bir temel oluşturmuştur (Knierim, 2015).

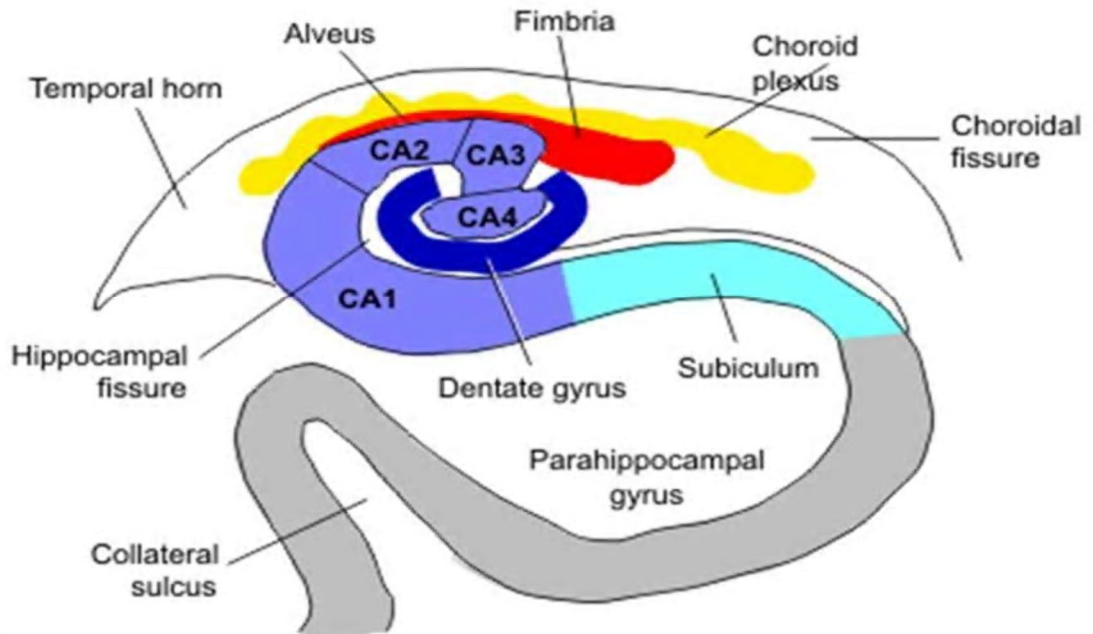
Basit yapısı ve oldukça organize hücre katmanları içermesinden dolayı, kemirgen hipokampal oluşumu, sinaptik plastisite ve öğrenmenin hücresel temelini araştırmak için literatürde yaygın olarak kullanılır (Andersen ve ark., 2007). Ek olarak, kemirgenler, özellikle sıçanlar ve fareler, karmaşık bilişsel ve davranışsal görevleri yerine getirebildiklerinden sinaptik plastisiteyi incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **2.2.1. Hipokampus Anatomisi**

Hipokampal oluşum, temporal lobun derininde bulunan beyin fonksiyonel bir bölümüdür. Kemirgenlerde, hipokampal oluşum, denizati şeklindeki insan hipokampal oluşumunun arka-ön eksenine karşılık gelen, dorsal-ventral eksen boyunca uzanan at nalı benzeri bir yapı oluşturmak üzere kıvrılmıştır (O'Leary ve Cryan, 2014).

Hipokampus, koroid fissürün lateral parçasından gelişir. Hipokampusün embriyolojik süreci, progenitör nöron çoğalmasını ve göçünü içerir (Williams, 1995; Sadler, 2011).

Anatomik olarak hipokampusün bölümlerine bakıldığında; ön bölgesindeki kalın ve dişli oluşuma “pes hippocampi” yüzeysel çıkıntılara ise “digitationes hippocampi” ismi verilir. Aksonlardan oluşan hipokampusün ventriküler yüzeyi “alveus” denilen beyaz cevher tabakasıyla kaplıdır. Bu yapıların birleşmesi ile medial bölgeden dentat girus bölgesine uzanan “fimbria hippocampi” oluşur (Amaral, 1990). Dentat girus U biçimli, kıvrımlı dar bir anatomik yapıdır (Sadler, 2011). Fimbria hippocampinin arka ucu alveus ile Crus fornicis’i meydana getirir. Forniksin başlangıcını, fimbria hippocampiyi de içeren alveustan gelen lifler oluşturur. Myelinli liflerle kaplı forniks, hipokampüsten duysal liflerin çıkış yoludur. C şekilli koronal kesitsel yapılar içeren hipokampüse, dış tarafı koç boynuzu şeklini andırdığından “Cornu Ammonis” ismi de verilmiştir. ‘Ammon’ koç başlı bir antik Mısır tanrısının adıdır. Bu yüzden Cornu Ammonis’in baş harflerini kısaltılmasıyla “CA” olarak da ifade edilebilen hipokampus, işlevsel olarak bölümlere ayrılırken, bölümleri arasında kısaltma olarak CA1, CA2, CA3 ve CA4 isimleri kullanılmıştır (Amaral, 1990).CA1 bölümü subikuluma, CA4 bölümü ise dentat girusa çok yakın bölümlerdir.



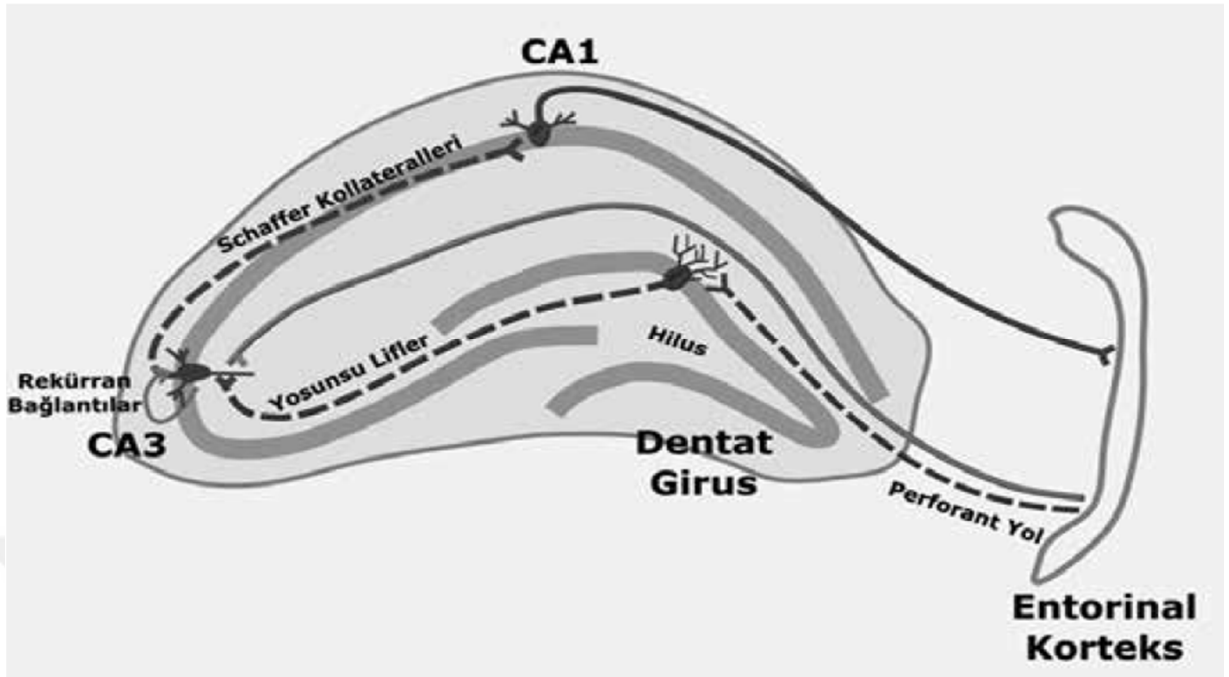
**Şekil 2.1.** Hipokampusün anatomik bölümleri ve bağlantıları

(<http://spinwarp.ucsd.edu/NeuroWeb/Text/br-800epi.htm#anchor68761> Erişim Tarihi:10.07.2019)

CA1 bölgesindeki nöronlar spasyal (uzaysal) öğrenmede ve bellek işlenmesinde işlev görür. CA1 bölgesinin işlevini buradaki nöronların entorhinal korteksten ya da CA3 bölgesinden bilgileri alıp işlemesi sağlar. Bundan dolayı bilgi işlemede CA3 ve CA1-CA3 bağlantısı bellek için mutlaka gereklidir. CA1 bölgesi ile CA3 bölgesinin bağlantısı Schaffer kollateral lifleri aracılığı ile olur. Çıktıları (output) subikulum, entorhinal korteks ve prefrontal kortekse kadar ilerleyen CA1 bölgesinin, girdileri (input) ise çoğunlukla CA3 tarafından, bir kısmı da entorhinal korteks aracılığıyla sağlanır. CA1 bölgesi uyumluluk merkezi gibi işlev görür. Korteksten gelen bilgilerin, CA3 bölgesindeki bilgiler ve entorhinal kortekste bilgileriyle çelişip çelişmediğini kontrol eder. CA1 ve CA3 bölgelerindeki nöron miktarı adolesan dönem öncesinde az iken bu dönemle beraber artmaya başlar. Bundan dolayı uzaysal öğrenme ve bellek bu dönemde gelişim gösterir (Tien ve ark., 1992; Suzuki ve ark., 2005).

#### **2.2.1.1. Hipokampal Bağlantılar**

Hipokampüsün uzun ekseninin bir kesiti, “trisinaptik döngü” olarak adlandırılan, hipokampal anatomik bağlantı içerir. Entorhinal korteks, dentat girus (DG) bölgesine giden ana kortikal girdi sağlar. DG, yosunsu lif yolu ile CA3 bölgesine taşınır. CA3, Schaffer Collateral yolu üzerinden CA1 bölgesine taşınır. Son olarak, CA1 döngüyü tamamlayarak entorhinal kortekse geri döner. Klasik trisinaptik devrelere önemli bir ilave, CA3 aksonlarının, CA1'e olan projeksiyonlarına ek olarak, diğer CA3 nöronlarına tekrar sinaps yapan kollateral lifler göndermesidir.



**Şekil 2.2.** Entorhinal korteks, dentat girus, CA3 ve CA1 arasındaki bağlantıları içeren trisinaptik devre (Kaptan ve Üzüm, 2016).

Son olarak, yapılan çalışmalar, geleneksel olarak CA1 ve CA3 arasında bir geçiş bölgesi olarak kabul edilen CA2 bölgesi ile ilgili yeni işlevsel beğeniler ortaya çıkarmış, CA2'nin kendi fonksiyonlarına sahip olduğu, CA3 ve CA1 ile aynı düzeyde farklı bir hesaplama birimi olarak görülmesi gerektiği fikri oluşmuştur (Knierim, 2015).

### 2.2.2. Hipokampus Fizyolojisi

Hipokampusün nörofizyolojisi hakkında literatürde yeterince bilgi vardır. Fakat hipokampus hala keşfedilmeye açıktır. Hipokampal çalışmalar genelde ratlar ve fareler üzerinde yapılmıştır ve araştırmalar hızla devam etmektedir (Knierim, 2015).

Yakın çağa kadar hipokampusün koku duyusu ile ilgili önemli bir yapı olduğu düşüncesi vardır. Bu düşüncenin nedeni olarak koku duyusu gelişmiş hayvanların olfaktor bulbusu ile aynı şekilde güçlü bir hipokampus yapısı gözlemlenmesinden dolayı olabilir. Geçmiş yıllarda hipokampus kaynaklı epilepsi nöbeti yaşayan kişilerin subjektif koku duyusu deneyimlediği görülmüştür (Penfield ve Jasper, 1954). Günümüzde bile bu tür nöbet olgularının başında bazı kokuların farkında olunması anlaşılammıştır. Yakın zamandaki çalışmaların sonucunda hipokampus fonksiyonu

epizodik (anısal) hafıza ile ilişkilendirilmiş, semantik (anlamsal) hafıza ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Scoville ve Milner, 1957).

Hipokampus ile ilgili genel kabul; duyuvarın kortekste kendi özgöl alanlarına girdi sağlanmasının ardından bu girdilerin hipokampüste değerdendirmeye alınması şeklindedir. Hipokampusün bu bilgileri işleyip ve depolanma için tekrar respektif kortekse iletteğı sanılmaktadır.

### **2.2.3. Hipokampus Bağlantılı Hücreler**

#### **2.2.3.1. Yer Hücreleri**

Hipokampal en ünlü ve en çok çalışılan korelasyon sinir aktivitesi yer hüresidir. Bu hücreler ilk önce beyinde ve özellikle hipokampüste O'Keefe ve Dostrovsky tarafından 1971 yılında keşfedilmiştir (O'Keefe ve Dostrovsky, 1971). Bu hücrelerin keşfi, hipokampusün çevrenin bilişsel bir haritasını oluşturduğı teorisi fikrini ortaya koymuştur. Çünkü yer hücrelerinin topluca, bilişsel bir harita olarak uzayda belirli bir yerin bilişsel bir temsili olarak çalıştıkları düşünölmektedir (Muir ve Bilkey, 2001). Yer hücreleri, bu tür bir uzamsal işlemleri gerçekleştirmek için hipokampus ve çevresindeki bölgelerde bulunan diğerd nöron tipleri ile çalışır, ancak hipokampus içinde işleyiş biçimleri hala araştırılmaktadır.

Sıçanlarla yapılan çalışmlar, bir sıçanın yeni, açık bir ortama girdiğinde yer hücrelerinin hızlı bir şekilde ateşlenme eğiliminde olduğunu göstermiştir, ancak bir ateşleme alanı dışında yer hücreleri nispeten inaktif olma eğilimindedir. Yer hücrelerinin birlikte yer alanları adı verilen lokalize ateşleme kalıplarına sahip oldukları “bilişsel bir harita” oluşturduğı düşünölmektedir. Bu ateşleme kalıpları genellikle dışsal duyuşsal bilgiler ve yerel çevre tarafından belirlenir. Çalışmalarda yer hücrelerinin değışen fonksiyonel özelliklere sahip, heterojen bir popölasyon olduğı giderek daha açık bir şekilde görölmektedir (Andersen ve ark., 2007; Knierim, 2015).

### 2.2.3.2. Grid Hücreleri

Grid hücreleri, genelde hipokampüste bulunmaz fakat medial entorhinal korteks (MEC) ve diğer ekstra-hipokampal bölgelerde bulunur. Grid hücreleri, belirli bir altıgen tabaka şeklinde düzenlenmiş bir ortamda birden fazla yerde ateşleme yapar.

Birçok araştırmacı tarafından grid hücrelerinin, yol entegrasyonu olarak bilinen bir hareket olan, kendi kendine harekete dayalı bir konum sinyali hesaplamak için temel birim olduğu düşünülmektedir. MEC hipokampüse büyük bir girdi sağladığından, grid hücrelerinin, hipokampüsün mekansal hesaplamasında muhtemelen büyük bir rolü vardır.

İlk çalışmalar, grid hücrelerinin, yer hücrelerinin mekansal seçiciliğini yönlendiren mekansal girdi sağladığını varsayıyordu, ancak son kanıtlar, grid hücrelerinin çıkarılması sonucu, yer hücrelerinin büyük ölçüde fonksiyonel olarak sağlam kalabileceğini göstermiştir.

Ayrıca, yer hücrelerinin inaktivasyonu, MEC'teki grid hücrelerinin işlevsizleşmesine neden olur. Sıçan bir ortam sınırında ya da yakınındayken selektif girdi oluşturan bir başka MEC hücresi sınıfı olan sınır hücrelerinin, en azından küçük ortamlarda, yer hücresi girdisini desteklemek için bilgi sağlayabilmesi mümkündür. Açıklanan anatomik feedback döngülerine dayanarak, MEC'teki grid hücreleri ile sınır hücreleri arasındaki ilişki ve hipokampüste yer hücreleri arasındaki ilişki muhtemelen basit bir feedback modeli olarak tanımlanamaz, ancak otomatik olarak kendi içinde tekrarlayan girdilerin döngülerinde farklı hücre tiplerinin birbirlerini etkilediğini ve uyum içinde çalıştığını gösterir (Bonnieve ve ark., 2013; Knierim, 2015).

### 2.2.3.3. Granül Hücreleri

Hipokampal granül hücreleri, memeli hipokampüsünün dentat girusunun temelini oluşturan nöronlardır. Bu nöronlar, bir organizmanın yetişkin yaşamı boyunca nörojenez yapabilen birkaç nöron tipinden biridir (Gomez-Lira ve ark., 2005).

Granül nöron progenitor hücreleri, dentat girusun subgranüler bölgesinde üretilir. Bu progenitor hücreler, granül katmanına göç eder ve bu katmanda aksonlarını uzatır.

Yetişkin organizmalardaki progenitör hipokampal granül nöronlar, fonksiyonel olarak mevcut sinir devrelerine entegre halde bulunurlar (Jiang ve ark., 2005).

Hipokampal granül hücrelerinin çapı yaklaşık 10 mikrometredir. CA3 nöronlarında sinaps yapan yosunlu liflere yol açarlar. Bu hücreler entorhinal korteksten girdiler alır. Bu girdilerin mekansal bellekte yer aldığı belirtilmiştir (Hafting ve ark., 2005).

Granül hücreleri, CA1 alanının piramidal nöronları ile sinaps yapan CA3 alanının piramidal nöronlarında sinaps yapan yosunlu lifler yayarlar. Bu bağlantılar UDG ve uzun dönemli baskılanma (UDB)'da rol oynarlar (Bear ve ark., 2007).

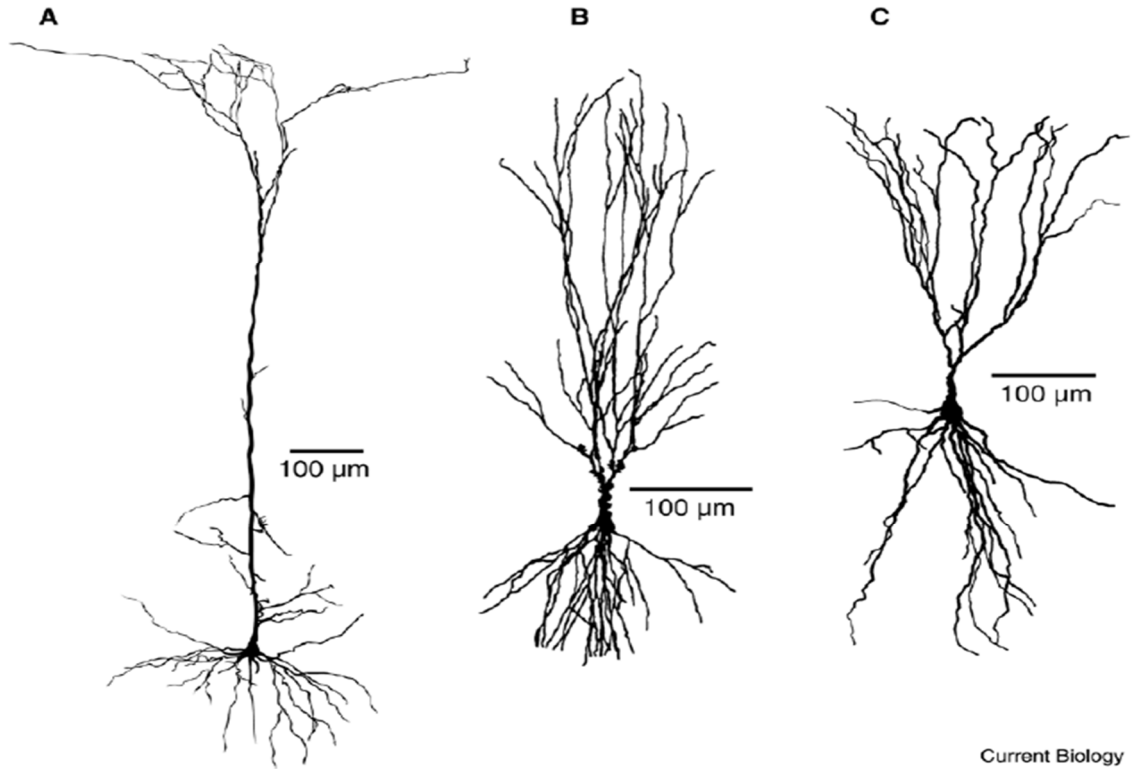
Hipokampus yapısal olarak kolinerjik, Gama aminobütirik asit (GABA)erjik, monoaminerjik reseptörleri içeren liflere sahiptir (Sendrowski ve Sobaniec, 2013). Nörogenez sırasında gelişmekte olan hücrelerde hem glutamaterjik hem de GABAerjik fenotip ekspresyonu görülebilir. Ancak tamamen gelişmiş hipokampal granül nöronlarında neredeyse sadece bir glutamaterjik fenotip görülür. Bundan dolayı tamamen farklılaşmış granül hücreleri, nörotransmitter olarak glutamat kullanır. Hipokampal granül hücrelerinin nörotransmitter seçiminin hem programlanmış hem de çevresel faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir (Gomez-Lira ve ark., 2005).

#### **2.2.3.4. Piramidal Hücreler**

Piramidal hücreler kuşların, balıkların ve sürüngenlerin yanı sıra, hemen hemen her memelinin beyin korteksinde bulunan ortak bir nöron sınıfında yer almaktadır. Ayrıca, hipokampus ve amigdala gibi subkortikal yapılarda da yaygındır. Tipik olarak bir gözyaşı damlası veya yuvarlak piramit şekilli bir somaya (hücre gövdesi) sahiptirler. Ayrıca, somanın sivri ucundan (apikal dendritler) ortaya çıkan daha uzun bir dendrit ve yuvarlatılmış uçtan (bazal dendritler) ortaya çıkan daha kısa dendrit kümesine sahip olma eğilimindedir.

Korteksin iki baskın nöron ailesi vardır. Bunlar nörotransmitter glutamati serbest bırakan uyarıcı nöronlar ve GABA serbest bırakan inhibitör nöronlardır. Piramidal nöronlar, yaşadıkları beyin bölgelerindeki uyarıcı ailenin en kalabalık üyeleridir.

Memelilerdeki beyin korteksindeki tüm nöronların yaklaşık üçte ikisini oluştururlar, bu da onları birçok önemli bilişsel süreç için merkezde tutar.



**Şekil 2.3.** Farklı beyin bölgelerindeki tipik piramidal nöronların dendritik morfolojileri. (A) Somatosensör kortekste Katman 5 piramidal nöron. (B) Hipokampusunun CA3 bölgesindeki piramidal nöron. (C) Katman 2'nin primer koku korteksindeki piramidal nöron (Bekkers, 2011).

Piramidal nöronlar ne yapar diye bakıldığında diğer birçok nöron tipi gibi, asıl işi, sinaptik girdileri, aksiyon potansiyellerinin belli bir patern çıktısına dönüştürmektir. Onları özel yapan, sayısal baskınlıklarının yanı sıra, “projeksiyon nöronları” olmaları gerçeğidir. Genellikle aksonlarını uzun bir yol boyunca, bazen beyin dışına gönderirler. Örneğin, motor korteksin 5. katmanındaki piramidal nöronlar, kasları hareketlendirmek için aksonlarını omurilikten aşağıya gönderirler. Böylece piramidal nöronlar beyin “harekete geçirenleri” olarak düşünülebilir (Bekkers, 2011).

### 2.2.3.5. Engram Hücreleri

Bellek birleştirme, geçici, kararsız bir belleğin daha kararlı ve uzun süreli bir duruma dönüştürüldüğü süreci ifade eder. Beyindeki bu daha kararlı hafızanın temsili, hafıza izi veya hafıza engramı olarak adlandırılmıştır. Hafızanın bu nörolojik temsilini keşfetme



arayışı, büyük bir bilim alanı olarak ortaya çıkmasından bu yana nörobilimin ön saflarında yer almıştır (Lechner ve ark., 1999; Thompson, 2005).

Bir deneyim sırasında, beyindeki karmaşık bellek sistemi, büyük miktarda duyuşal bilgiyi birleştirir. Bunu, daha sonra hatırlamak için serbestçe erişilebilecek bir biçimde, ne ve nerede meydana geldiği hakkında bilgi içeren bir araya getiren bir olaya bağlar. Bu, epizodik bellek olarak adlandırılan kavramı üreten sistemdir. Memeli beyinde, hipokampus, epizodik bellek oluşum sisteminin kilit düğümü görevi görür. Burada bir deneyim, ilk önce Hebb'in sinaptik plastisite teorisinde önerildiği gibi, plasitisite (yeni sinaptik bağlantıların oluşumu ve mevcut olanların yeniden düzenlenmesi) aracılığıyla kodlanmaktadır (Hebb, 1949). Bu ilk sürecin gelecekte bu bölümü almak için gereken devreyi belirlediği düşünölmektedir. Bu düşüncenin açıklanması, teknolojik gelişmelerin; başlangıçta bir deneyim sırasında aktif hale getirilen hipokampal hücrelerin etiketlenmelerine olanak sağlamasıdır (Reijmers ve ark., 2007; Tonegawa ve ark., 2015).

Bu aktiviteye bağlı hücre etiketlemesi hipokampüste engram hücrelerinin bulunmasına yol açmış; engram hücreleri, bir deneyim sırasında aktive olan, kalıcı fiziksel veya kimyasal değişikliklere uğrayan ve daha sonra bu deneyimin geri kazanılmasını sağlamak için seçici olarak yeniden etkinleştirilebilen veya geri alınmasını önlemek için inhibe edilebilen nöronlar olarak tanımlanmıştır (Josselyn ve ark., 2015; Tonegawa ve ark., 2015). Bu keşif, beyindeki belirli bir hafızaya yönelik engram hakkında ilk somut kanıtı üretmiştir ve böylece engramlar, hatıraların beyinde dış uyarılara cevap olarak biyofiziksel ya da biyokimyasal değişiklikler olarak saklandığı araç olarak teorikleştirilmiştir (Liu ve ark., 2012; Ryan ve ark., 2015).

Engramların varlığı, hafızanın kalıcılığını ve anıların beyinde nasıl depolandığını açıklamak için yine bazı bilimsel kitleler tarafından söylenmiştir. Nörolojik olarak tanımlanmış engramların mevcudiyeti, kesin mekanizmaları ve konumları uzun yıllardır araştırılmaktadır.

Engram terimi ilk kez bellek araştırmacısı Richard Semon tarafından yazılmıştır (Bruce, 2001).

Engram, belirli nöronal devreler birbirine bağlanan engram hücre yolları ile sağlanır. Burada, bu bağlantıların mutlaka doğrudan olmak zorunda olmadığına dikkat etmek önemlidir. Çünkü engram hücre popölasyonları üzerine yapılan araştırmalar, belirli bir

hafızanın bir engramının mutlaka tek bir anatomik yere yerleşmediğini, ancak verilen hafızaya özel bir düzende birleştirilmiş çoklu konumlara dağıldığını ortaya çıkmıştır (Tonegawa ve ark., 2015).

#### **2.2.4. Hipokampüsün Fonksiyonu**

Yapısal ve fizyolojik bulgulara dayanarak dorsal ve ventral hipokampüsün fonksiyonel olarak farklı olduğu öne sürülmüştür. Dorsal hipokampüsün (DHC), mekansal navigasyonun yanı sıra bildirimsel (açık) bellek oluşumu için özellikle önemli olduğu düşünülürken, ventral hipokampüs (VHC) duygu ve motivasyonla ilişkilendirilmiştir (Bannerman ve ark., 1999; Gray ve McNaughton, 2003; Zhang ve ark., 2004).

Hipokampüsün fonksiyonel aktivasyonuna çeşitli duyu organlardan (örn: göz, kulak, burun vb.) gelen duyuşal girdiler aracılık eder. Bu süreçte hipokampüs, girdileri forniks yoluyla talamusun ön bölgesine, hipotalamusa ve limbik sistemin diğer bölgelerine iletir. Bu sayede, hareketlerin davranışa dönüşümünde ve davranış reaksiyonlarının oluşmasında rol alır.

Hipokampüs'ün sadece öğrenme ve hafıza için önemli olmadığı, aynı zamanda mekansal gezinme, duygusal davranış ve hipotalamik fonksiyonların düzenlenmesinde fonksiyonu olduğu gösterilmiştir (Koehl ve Abrous, 2011; Toyoda ve ark., 2011; Stella ve ark., 2012).

Hipokampüsteki anıların şifrelenmesi ve ön lobdan deneyimlerin alınması sırasında karmaşık bir denge sağlanır. Öğrenme ve hafıza döngüsü için iki belirgin yol vardır: polisinaptik yol ve direk intra-hipokampal yol.

Polisinaptik yolda, hipokampüs parietal, temporal ve oksipital bölgelerden entorhinal korteks yoluyla ve daha sonra dentate gyrus → CA3 → CA1 → subiculum → alveus → fimbria → forniks → tractus mamillothalamicus → anterior talamus → posterior cingulate → retrosplenial korteksten afferent bağlantılar alır.

Direkt intra-hipokampal yolda, temporal assosiyasyon korteksinden perirhinal ve entorhinal alandan CA1'e kadar girdi oluşur. Oradan, projeksiyonlar subiculum ve entorhinal korteks yoluyla, alt temporal kortekse ve prefrontal kortekse doğru hareket eder. Polisinaptik yol semantik bellekte, direkt intra-hipokampal yol epizodik ve mekansal bellekte işlevseldir (Morgado-Bernal, 2011).

Hipokampüsün diğer bir önemli fonksiyonu ise ventral striatumun bir parçası olması, bu nedenle motor davranışını etkileyebileceğidir (Molnar, 2011).

Duygusal davranış esas olarak amigdala tarafından düzenlenmesine rağmen, hipokampüs ve amigdalanın her ikisi de karşılıklı bağlantılara sahiptir, bu nedenle birbirlerini etkileyebilir.

Ayrıca hipokampüsün hipotalamusa projeksiyonları olduğundan, adrenokortikotropik hormonların salınımını etkileyebilir. Bu nedenle, atrofik hipokampüslü hastalarda kortizolün yükselmesi söz konusudur (Koehl ve Abrous, 2011).

Ek olarak hipokampüs beyindeki nörogenezin yetişkin yaşamında bile devam ettiği eşsiz bölgelerden biridir. Başlangıçta, “çok az” olarak tanımlanmış olsa da beyindeki nörogenezin işlevsel olarak önemli olduğu düşünülmektedir. Çünkü, üretilen nöronların, ana nöronlara entegre olduğu görülmüş ve işlevsel olarak önemli olduğu gösterilmiştir (Bonfanti ve Peretto, 2011).

#### **2.2.4.1. Papez Devresi**

Hipokampüsün emosyonel işlevi ile ilgili önemli bir mekanizma da Papez devresidir. Hipokampal yapının emosyonel işlevlerinin etkisini 1937 yılında yorumlayan James Papez, duyuların nöronal temelli mekanizmasıyla ilgili günümüzde bile literatürde önemi giderek artmakta olan kuramını ortaya koymuştur.

Papez singulat girusdan çıkan duyusal impulsların, hipokampüs üzerinden hipotalamusa geri dönmesiyle serebral korteksin emosyonları kontrol edebildiğini ileri sürmüştür.

Subkortikal yapı ve korteks arasında oluşan bu bağlantısal mekanizmaya “Papez devresi” denir. Hipokampüsün dış bağlantıları da bu devrenin bir parçasını oluşturur. Papez devresi emosyonel davranışların dışa vurumunda oluşan otonom aktivitenin regülasyonundan sorumludur. Papez devresinin bağlantısal yapılarına bakıldığında; hipokampüs, forniks, corpus mamillare, tractus mamillothalamicus, nuclei thalamicus anterior, gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis ve hipokampüse geri bağlantılar yapan nöronları kapsar. Duyuların artarak devam etmesinde ve beyinde iz oluşmasına, Papez devresinde oluşan girdilerin bir çeşit pozitif feedback gibi birbirlerini ateşlemesi sebep olur. Emosyonel davranışların oluşumu ve yerleşiminde bu mekanizmanın işlevsel

olması gerekir. Bu devre hipokampus; komissural lifler ve neokorteksle bağlantı içindedir (Papez, 1995).

### **2.2.5. Uzaysal Yön Bulma ve Bellekte Hipokampus**

Hipokampus, duyguların düzenlenmesinde ilgi çekici olmasına rağmen, hipokampal oluşumun en iyi bilinen işlevi bellek işlemedeki rolüdür. İnsanlarda hipokampal formasyonun zarar görmesinin ardından seçici bellek bozulmalarının keşfi, hipokampal formasyonun devam eden karakterizasyonuna ve bellekteki rolüne ilişkin daha fazla ilgi uyandırmıştır. Belki de en bilinen durum, iki taraflı temporal lobektomi ve hipokampusün ve ilgili bölgelerinin üçte ikisinin çıkarılmasından sonra derin anterograd amneziye maruz kalan Henry Molaison'dır (hasta H.M. olarak bilinir). H.M. ameliyat sonrası olguların ve olayların yeni hatıralarını oluşturamamış fakat bilinçli bir şekilde hatırlamadığı halde usule ilişkin işlemleri öğrenebilmiştir (Scoville ve Milner, 1957).

İnsanlarda ve diğer hayvanlarda birçok diğer hipokampal lezyon çalışması ile birlikte, bu keşif hipokampal tutulum önerisine yol açmış, açık (bildirimsel) bellek kazanımının hipokampal aktivasyon gerektiği ancak örtülü (bildirimsel olmayan) bellek edinilmesinde aktivasyon gerekmediğini teorisini ortaya çıkarmıştır (Squire, 1992).

Fakat bu teori tartışmalıdır, çünkü bazı durumlarda yerleşik hatıraların geri kazanımı, aynı zamanda hipokampal aktivasyon gerektirir. Bazı hatıra türleri, hipokampüsten bağımsız olarak oluşturulabilir (Cave ve Squire, 1992; Sutherland ve ark., 2001). Yine de hipokampusün, bazı bellek türlerinde, özellikle epizodik (olguların ve olayların hafızası) ve mekansal anıların oluşturulması için gerekli olduğu kabul edilmektedir.

Hipokampüse bağımlı mekansal bellek işleme kanıtlarının çoğu kemirgenlerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Ancak insanlarda da benzer bir sistem için bazı kanıtlar vardır (Abrahams ve ark., 1999; Ekstrom ve ark., 2003). Hipokampüse bağlı mekansal bellek oluşumu teorisi, bir hayvanın bir ortamdaki spesifik konumuna cevap olarak selektif çalışan piramidal hücrelerin keşfi ile desteklenmiştir (O'Keefe ve Dostrovsky, 1971; Maguire ve ark., 1998).

Yer hücrelerinin toplu aktivitesinin, medial entorhinal kortekse yerleştirilmiş grid hücreleri ile, subikulumdaki diğer hücrelerle birlikte hayvanın çevresini dolaşmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (O'Keefe ve Burgess, 1996; Hartley ve ark., 2000;

Hafting ve ark., 2005). Yer hücresi aktivitesinin çevresel işaretler ve yol entegrasyonu hakkında bilgi sağlamanın yanı sıra bir yerin değerini plastisiteye bağlı bir şekilde kodladığına inanılmaktadır (Quirk ve ark., 1990; O'Keefe ve Burgess, 1996; Mamad ve ark., 2017). Yer hücreleri, hipokampüsteki tüm bölgelerde bulunabilmesine rağmen, en çok CA1'in dorsal kısmında bulunur. Kritik olarak, bu bölgedeki lezyonlar mekansal hafızanın oluşumunu olumsuz etkilerken, ventral hipokampüsteki lezyonlar bu tip hafızayı korur ancak korku ve endişe ile ilgili davranışları azaltır (Kjelstrup ve ark., 2002; Bannerman ve ark., 2003).

### **2.3. BELLEK DEPOLAMASININ BİYOLOJİK TEMELİ VE HEBB TEORİSİ**

Hücre veya engramların toplanmasının, beyindeki hatıraları aktiviteye bağlı bir şekilde kodlayabildiği ve saklayabileceği öne sürülmüştür (Lashley, 1950; Govindarajan ve ark., 2006).

Bellek oluşumu sırasında engram hücrelerinin kimyasal değişimlere uğradığı ve bellek kazanımı sırasında yeniden aktive edilen bellek izini oluşturan hücreler arasında kalıcı bir bağlantıya yol açtığı düşünülmektedir (Ramirez ve ark., 2013; Cowansage ve ark., 2014; Redondo ve ark., 2014).

Araştırmacı Donald Hebb, hafıza oluşumunun nörobiyolojik temelini kavramsallaştıran ilk kişiler arasındadır. Hebb, yakındaki iki hücre (A hücresi ve B hücresi) arasındaki bağlantının, uyarımının tekrarlanması veya sürekli olarak aktif olmasının, A'nın etkinliğinin B'yi ateşleyen hücrelerden biri olarak artacağını savunmuştur (Hebb, 1949). Hebb'in önerisi, UDG'nin keşfi ve sinaptik gücün faaliyete bağlı diğer değişiklikleriyle desteklenmiştir.

UDG ve UDB gibi sinaptik plastisite fenomenleri aktivasyon modeline bağlıdır ve hem presinaptik hem de postsinaptik nöronların yapısal ve fizyolojik değişiklikleriyle desteklenir (Bliss ve Lømo, 1973; Calverley ve Jones, 1990; Manabe ve ark., 1993). Önemli olarak, UDG ve bellek oluşumu ortak kritik özellikler (kalıcılık, iş birliği, birliktelik ve özgüllük) ve ortak moleküler mekanizmalara sahiptir ve stres gibi çevresel faktörlerle benzer şekilde modüle edilebilir (Abraham ve ark., 2002; Ahi ve ark., 2004).

UDG ve UDB gibi sinaptik plastisite mekanizmaları, beyin çevresel girdilere yanıt olarak değişebilme yeteneğini, dolayısıyla nörolojik işleyişi ve davranışsal adaptasyonu destekleyen önemli mekanizmalardır. Bununla birlikte, bir bellek mekanizması olarak

UDG için tartışmasız en güçlü kanıt, seçici hücre gruplarının aktivasyonunun (UDG) ve inaktivasyonunun (UDB), bir bellek izinin aktivasyonuna ve inaktivasyonuna tekabül ettiği çalışmalardan gelir (Liu ve ark., 2012; Nabavi ve ark., 2014).

Bu nedenle, tartışmasız olmasa da sinaptik plastisite hafızanın hücresel temelini temsil etmek için yaygın olarak kabul görmektedir (Stevens, 1998).

## **2.4. SİNAPTİK PLASTİSİTE**

Genellikle hafızanın nöronlar arasındaki bağlantılarda değişiklik şeklinde olduğuna inanılmaktadır. İnsanlarda, hafızanın fizyolojik birimlerini oluşturan sinapslar olarak da bilinen trilyonlarca bağlantı noktası vardır. Bu büyük miktardaki nöron ve sinaptik bağlantının plastisitesi, bilgi depolama ve hafıza için kritiktir. Temelde sırasıyla UDG ve UDB yoluyla sinaptik bağlantıların güçlendirilmesi ve zayıflatılması ile sağlanır (Camina ve Güell, 2017).

Nöronlar arası bağlantıların güçlenmesi ve zayıflamasıyla yeni sinaps oluşumu gözlenir veya var olan sinapslar ortadan kalkar. Sinaptik plastisite sadece hipokampüsün nöronal bir fonksiyonu değil birçok beyin bölgesinin önemli bir özelliğidir. Ayrıca hipokampüsün yapısal ve fonksiyonel olarak plastisitesinin kognitif fonksiyonlarla birlikte emosyonel durumlarda da rol aldığı öngörülmektedir. Ek olarak sinaptik plastisite ömür boyunca stabil olarak sürdürülmektedir. Postnatal dönemde kısa zamanda hızla artmakta ve yaşlanmaya bağlı olarak giderek azalmaktadır (Villeda ve ark., 2014).

Nöronun tipi, uyarı süresi, uyarı yönü veya farklı bölgedeki sinaptik uyarım, sinaptik plastisitenin farklı türde kodlanmasını sağlar. Sinaptik plastisite oluşumunda kısa dönemli ve uzun dönemli güçlenme olarak iki farklı mekanizma vardır. Milisaniye ile dakika arasında süren kısa dönemli sinaptik plastisite; kısa süreli bellekte, adaptasyonda, emosyonel durumlarda ve duyuşal girdiler gibi geçici şekildeki değişimlerde işlevseldir.

Uzun dönemli sinaptik plastisite ise, dakika ile günlere hatta aylara ve yıllara dek uzanan hatıraların oluşmasında işlevseldir.

Ayrıca hipokampüsün dentat girus bölgesi; yetişkinlerde nöronal gelişimin ve kapasitesinin korunumunda yeni fonksiyonel nöron meydana getirme yeteneğine yani nörogeneze sahiptir. Nörogenez sırasında oluşacak değişimler UDG'nin indüklenmesini

etkilemesinden dolayı dentat girus ile ilgili araştırmalar sinirbilimde önemli bir yer tutar (Staubli ve Scafidi, 1997).

#### **2.4.1. Aktivite Bağlı Sinaptik Modifikasyonlar**

Sinaptik girdiler üzerine, sinapslar aktiviteye bağlı bir şekilde modifiye edilebilir.

Aktivite girdilerinin spesifik düzenine bağlı olarak çeşitli aktiviteye bağlı modifikasyon formları tetiklenir. Aktivite sadece sinaptik gücü (örneğin, Hebbian plastisitesini) değiştirmez, aynı zamanda kendi başına sinaptik plastisite özelliklerini de (yani metaplastisite) değiştirebilir. Aktiviteye bağlı sinaptik modifikasyonlar, aynı anda sinaptik moleköl kümelerini etkileyerek sinaptik durumlardaki değişiklikleri yansıtır. Eksitator sinapsta, glutamat reseptörleri (GluR) aktivite bağımlı sinaptik değişiklikler için son derece önemlidir. Farklı GluR tiplerinin sinaptik plastisiteye yol ačan sinaptik gücü modüle etme sürecinde spesifik roller oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle aktivite girdileri potansiyel olarak ya sinaptik etkinliği modüle edebilir ya da spesifik GluR alt gruplarını değiştirerek ve farklı fizyolojik sonuçlara yol aarak sinaptik plastisite eşiğini değiştirebilir. Dolayısıyla çoklu modölasyon katmanları, sürekli bilgi depolaması için sinaptik kapasiteyi en üst düzeye çıkarmak için çok önemli olabilir (Thiagarajan ve ark., 2002; Thiagarajan ve ark., 2005; Abraham, 2008).

#### **2.4.2. Hebbian plastisitesi**

UDG ve UDB deneysel fenomenler olsa da sinaptik etkinliğin bu uzun süreli modifikasyonları, beynin nöronal ağı değiştirmek için kullanabileceği potansiyel sinaptik / hücreysel mekanizmaları göstermektedir. Farklı UDG ve UDB formları, indüksiyonun özün kombinasyonuna ve farklı sinaps popölasyonlarındaki ekspresyona dayanarak tanımlanmaktadır. UDG ve UDB gibi sinaptik plastisite mekanizmaları, beynin çevresel girdilere yanıt olarak değişebilme yeteneğini ve dolayısıyla nörolojik işleyişi ve davranışsal adaptasyonu destekleyen önemli mekanizmalardır. Bu mekanizmalar aracılığıyla, sinapsların gücü ve nöronlar arasında bilgi geçişi regüle edilecektir (Hebb, 1949). En kapsamlı çalışılan sinaptik plastisite formları, CA1 hipokampal nöronları üzerindeki NMDAR'a bağımlı UDG ve UDB'dir.

## 2.5. GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ

Glutamat, vücutta en belirgin ve ana uyarıcı nörotransmitterdir ve sinir dokusunun %50'sinden fazlasında bulunur (Petroff, 2002). Aynı zamanda merkezi sinir sisteminde nöronal plastisite ve nörotoksistide önemli bir rol oynayan maddedir (Monaghan ve ark., 1989; Meldrum ve Garthwaite, 1990; Schoepp ve ark., 1990). Glutamat ayrıca beyin tarafından memeli merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA'yı sentezlemek için kullanılır. GABA, sinir sistemi boyunca nöronal uyarılabilirliği düzenlemede rol oynar ve ayrıca insanlarda kas tonusunun düzenlenmesinden doğrudan sorumludur (Petroff, 2002; Watanabe ve ark., 2002). Bu nedenle, glutamatın nörotransmisyonunun, hafıza kazanımı ve öğrenme dahil olmak üzere birçok merkezi nöronal fonksiyonun yanı sıra epilepsi, felç ve bazı nörodejeneratif hastalıklar gibi işlev bozukluklarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Monaghan ve ark., 1989; Meldrum ve Garthwaite, 1990). Çünkü glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması, eksitotoksisite adı verilen bir işlemle nörodejenerasyona ve nöronal hasara neden olur. Aşırı glutamat veya aynı glutamat reseptörlerine etkiyen eksitotoksinler, glutamat reseptörlerini (özellikle NMDAR'ları) aşırı aktif hale getirir, bu da yüksek seviyelerde kalsiyum iyonlarının ( $Ca^{++}$ ) postsinaptik hücreye akmasına neden olur (Dubinsky, 1993).

Glutamatın fonksiyonel çeşitliliği, iyonotropik ve metabotropik reseptörler olarak adlandırılan iki farklı gruba ayrılabilen farklı glutamat reseptörlerinin varlığı ile yansıtılmaktadır (Monaghan ve ark., 1989).

İyonotropik reseptörlerin, katyona özgü iyon kanallarını içerdiği düşünülür ve N-metil-D-aspartat (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonat (AMPA) ve kainat olmak üzere üç ana gruba ayrılır (Boulter ve ark., 1990; Keinanen ve ark., 1990).

Metabotropik glutamat reseptörü (mGluR) hem fonksiyonel hem de farmakolojik olarak iyonotropik reseptör ailesinden farklıdır. mGluR, bir G proteinine / proteinlerine bağlanır ve hücre içi sinyal iletimine aracılık ederek çeşitli işlevlerin oluşumuna yol açar. Ayrıca agonist seçiciliği açısından bilinen iyonotropik reseptörlerden farklıdır ve başka herhangi bir glutamat reseptörü ile antagonistliği paylaşmaz (Sugiyama ve ark., 1987; Schoepp ve ark., 1990).

İyonotropik glutamat reseptörlerinin sinaptik plastisiteyi etkilemesi, bir postsinaptik hücre üzerindeki bu reseptörlerin sayısındaki bir artış veya azalış, sırasıyla bu hücrede



UDG veya UDB gelişimine neden olur (Asztély ve Gustafsson, 1996; Pérez-Otaño ve Ehlers, 2005). Ek olarak, metabotropik glutamat reseptörleri, ikinci haberci sistemleri yoluyla postsinaptik protein sentezini etkileyerek sinaptik plastisiteyi düzenleyebilir (Weiler ve Greenough, 1993). Dolayısıyla hem metabotropik hem de iyonotropik glutamat reseptörlerinin sinaptik plastisite üzerinde bir etkisi olduğu gösterilmiştir (Debanne ve ark., 2003). Araştırmalar, glutamat reseptörlerinin, merkezi sinir sisteminde bulunan glial hücrelerde ve diğer nöronlarda bulunduğunu göstermektedir (Teichberg, 1991).

Bu glutamat reseptörleri için hem beyin gelişiminde hem de olgun glial hücrelerde glial öncü hücrelerin çoğalması ve farklılaşması sırasında gen ekspresyonunun modüle edilmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir. (Steinhäuser ve Gallo, 1996)

### **2.5.1. İyonotropik Glutamat Reseptörleri**

Üç iyonotropik reseptör familyası, ilk önce farmakolojileri ve daha sonra moleküler biyolojileri ile tanımlandı. Reseptörler, tetramerik veya pentamerik ve bunları içeren üç birimin, üç ailenin her biri için spesifik olduğu görülmektedir. Tanımlanan iyonotropik glutamat reseptörleri NMDA reseptörleri, AMPA reseptörleri ve kainat reseptörleri olarak adlandırılan ligand kapılı iyon kanallarıdır. Bu glutamat reseptörleri, onları aktive eden agonistlerden sonra adlandırılır: NMDA, AMPA ve kainik asit. İyonotropik glutamat reseptörlerinin tümü,  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  ve bazı durumlarda az miktarda  $\text{Ca}^{++}$  geçişine izin veren katyon kanallarıdır. Üretilen postsinaptik akımlar, 0 mV'ye yakın bir ters potansiyele sahiptir; dolayısıyla AMPA, kainat ve NMDA reseptörlerinin aktivasyonu her zaman uyarıcı postsinaptik yanıtlar üretir. Ayrıca diğer ligand kapılı kanal reseptörleri gibi, AMPA / kainat ve NMDA reseptörleri de çok sayıda reseptör izoformu üretmek için birkaç protein alt ünitesinin birleşmesinden oluşur.

Bazı glutamaterjik sinapslar sadece AMPA veya sadece NMDA reseptörlerine sahipken, çoğu hem AMPA hem de NMDA reseptörlerine sahiptir. NMDA reseptörlerinin bir antagonisti olan APV (2-amino-5-fosfono-valerat), genellikle iki reseptör tipini ayırt etmek için kullanılır. Bu maddenin kullanımı, NMDA molekülü tarafından üretilen EPSP'ler ve NMDA reseptörleri tarafından üretilen sinaptik akımların, AMPA / kainat reseptörleri tarafından üretilen akımlara kıyasla daha yavaş ve daha uzun olması gibi farklılıkları da ortaya çıkarmıştır (Laube ve ark., 1998; Dingledine ve Conn, 2000).

### 2.5.1.1. NMDA Reseptörleri

Glutamat reseptörlerinin N-metil-D-aspartat Reseptörü (NMDAR) alt ailesi diğer birçok ligand kapılı iyon kanalı reseptörlerine benzer şekilde, sinir hücrelerinde bulunan bir glutamat reseptörü ve iyon kanalı proteindir. NMDAR, agonist molekülü olan N-metil-D-aspartat'ın diğer glutamat reseptörlerine değil de selektif olarak bu reseptöre bağlandığından dolayı bu şekilde adlandırılmıştır (Moriyoshi ve ark., 1991).

Glutamat ve glisin (veya D-serin) bu reseptöre bağlandığında aktive olur ve aktive edildiğinde pozitif yüklü iyonların hücre zarı boyunca geçişine izin verir. (Furukawa ve ark., 2005) İyon kanalının açılması ve kapanması, temel olarak ligand bağlanmasıyla sağlanırken, iyon kanalı içinden geçen akım gerilime bağlıdır. Hücre dışı magnezyum ( $Mg^{++}$ ) ve çinko ( $Zn^{++}$ ) iyonları, reseptör üzerindeki belirli bölgelere bağlanarak diğer katyonların açık iyon kanalı içinden geçişini engeller. Hücrenin depolarizasyonu,  $Mg^{++}$  ve  $Zn^{++}$  iyonlarını porlardan ayırır ve uzaklaştırır, böylece voltaja bağlı sodyum ( $Na^+$ ) ve küçük miktarlarda  $Ca^{++}$  iyonlarının hücre içine girmesine ve potasyumun ( $K^+$ ) hücre dışına çıkmasına izin verir. İyon kanalının voltaj bağımlılık modülasyonunu gösterme sebebi esas olarak  $Mg^{++}$  ve  $Zn^{++}$  iyonlarının da açıklandığı gibi proteine bağlanmasından kaynaklanmaktadır (Liu ve Zhang, 2000; Cull-Candy ve ark., 2001; Paoletti ve Neyton, 2007).

NMDA reseptörlerinin özgün özellikleri, ligand geçidinin iki ligand (glutamat ve D-serin veya glisin) tarafından ortak aktivasyon gerektirmesi ve hücre dışı  $Mg^{++}$  'nin, kanalın hiperpolarize edilmiş, ancak depolarize olmamış voltajlarda bloke etmesidir. Bu nedenle NMDA reseptörleri, ancak  $Mg^{++}$  bloğunun, postsinaptik hücrenin depolarizasyonunun, çok sayıda uyarıcı girdi ile veya presinaptik hücrenin tekrarlayan ateşlenmesi sonucunda ortadan kalkmasıyla, katyonların geçişine izin verir.

NMDA reseptörlerinin diğer önemli bir özelliği, iyon kanallarında  $Na^+$  ve  $K^+$  gibi tek değerli katyonların girişine ek olarak  $Ca^{++}$  girişine de izin vermesidir. Araştırmalar NMDAR'ların, iyonotropik reseptör ailesinin diğer üyelerine göre  $Ca^{++}$  geçirgenliğine karşı affinitesinin minimum beş kat fazla olduğunu göstermektedir ve voltaj bağlı tek iyonotropik glutamat reseptörüdür. Sonuç olarak, NMDA reseptörleri tarafından üretilen EPSP'ler postsinaptik nöron içindeki  $Ca^{++}$  konsantrasyonunu artırabilir,  $Ca^{++}$  konsantrasyon değişikliği daha sonra hücre içi sinyal kaskadlarını aktive etmek için

ikinci bir haberci olarak hareket edebilir (Schneeggenburger ve ark., 1993; Purves ve ark., 2001).

Yapılan araştırmalar sonucunda NMDAR'lardan  $Ca^{++}$  girişinin, öğrenme ve hafıza için hücrenel bir mekanizma olan sinaptik plastisitede kritik olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla NMDAR'lar, sinaptik plastisitenin ve hafıza fonksiyonunun kontrol edilmesinde çok önemlidir (Li ve Tsien, 2009).

### 2.5.1.2. AMPA Reseptörleri

AMPA reseptörü (AMPA) merkezi sinir sisteminde sinaptik transmiseyona aracılık eden glutamat için bir iyonotropik transmembran reseptörüdür. Geleneksel olarak, kainat reseptörü ile birlikte NMDA dışı bir reseptör olarak sınıflandırılmıştır. Adı, yapay glutamat analog AMPA ile aktive edilebilme kabiliyetinden türetilmiştir. Reseptör ilk olarak Watkins ve meslektaşları tarafından "quisqualate reseptörü" olarak adlandırılmış ve daha sonra "AMPA reseptörü" ismi verilmiştir. AMPAR'lar beynin birçok yerinde bulunur ve sinir sisteminde en sık bulunan reseptördür (Honoré ve ark., 1982). Her AMPAR, bir agonistin (glutamat gibi) her alt birim için bir tane bağlayabildiği dört bölgeye sahiptir (Mayer, 2005). AMPAR'lar hızlı bir şekilde açılır ve kapanır (1ms). Dolayısıyla merkezi sinir sistemindeki hızlı uyarıcı sinaptik iletimin çoğundan sorumludurlar (Platt, 2007). AMPAR'ın kalsiyum, sodyum ve potasyum gibi diğer katyonlara geçirgenliği GluA2 alt birimi tarafından yönetilir. Bir AMPAR'da bir GluA2 alt birimi yoksa, o zaman sodyum, potasyum ve kalsiyum geçirgen olacaktır. Bir GluA2 alt ünitesinin varlığı, kanalı neredeyse her zaman kalsiyum için geçirimsiz hale getirecektir. Bu durum, GluA2 mRNA'nın Q-R olarak adlandırılan düzenleme bölgesinin transkripsiyon sonrası modifikasyonu ile belirlenir. Bu modifikasyon, yüksüz glutaminin (Q) iyon kanalındaki reseptörün pozitif yüklü arginine (R) değiştirilmesiyle oluşur. Bunun sonucunda pozitif yüklü amino asit, kalsiyumun kanal içinden hücreye girmesini enerji açısından elverişsiz hale getirir.

Merkezi sinir sisteminde GluA2 alt birimlerinin neredeyse tümü GluA2 (R) formunda düzenlenir. Bu, AMPAR'ların geçirgen olduğu ana iyonların, AMPAR'ları kalsiyum akışına izin veren NMDA reseptörlerinden ayıran sodyum ve potasyum olduğu anlamına gelir. Ancak hem AMPA hem de NMDA reseptörleri, 0 mV'ye yakın bir denge potansiyeline sahiptir. Ayrıca eksitotoksisteye karşı koruma sağlamak için Glu

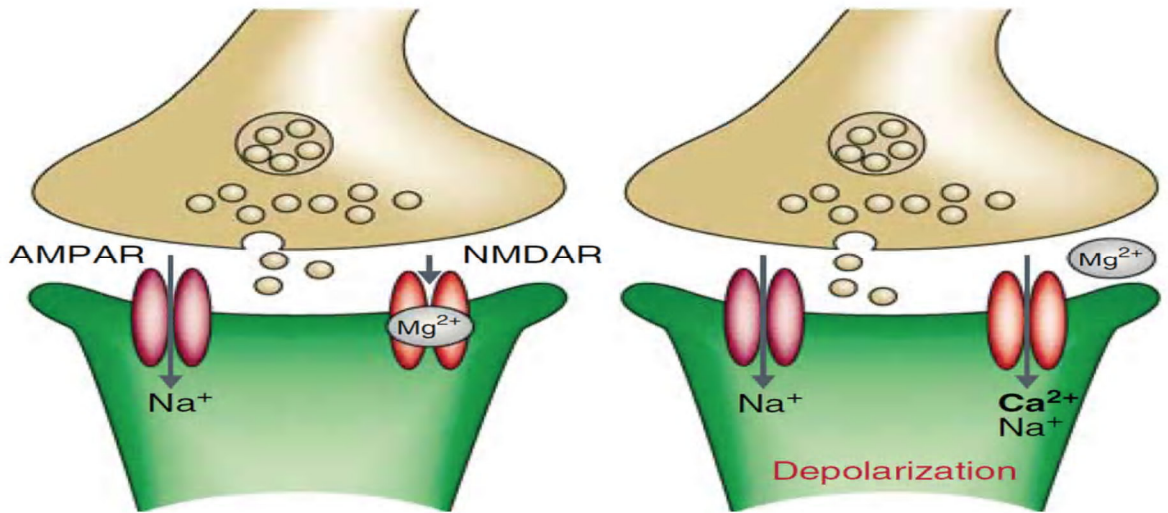
A2 içeren AMPAR'lerin aktivasyonu sağlanması ve hücreye kalsiyum girişinin önlenmesi önerilmektedir (Kim ve ark., 2001). AMPAR, hem postsinaptik membranlarda plastisite ve sinaptik transmisyona entegre olan glutamat reseptörleri hem de katyon kanallarıdır.

Sinir sistemindeki en geniş ve kapsamlı araştırılan plastisite biçimlerinden biri, UDG olarak bilinir. UDG'nin iki gerekli bileşeni vardır: Bunlar presinaptik glutamat salınımı ve postsinaptik depolarizasyondur. Bu nedenle UDG, bir presinaptik hücre depolarize edilmiş bir postsinaptik hücre üzerinde glutamat salınması için uyarıldığında, eşleştirilmiş bir elektrofizyolojik kayıta deneysel olarak indüklenebilir. Tipik UDG indüksiyon protokolü, 1 saniye boyunca 100 Hz'lik bir stimülasyon olan bir "tetanoz" stimülasyonunu içerir.

UDG'nin moleküler temeli yoğun olarak incelenmiştir ve AMPAR'ların bu süreçte bütüncül bir rol oynadığı gösterilmiştir (Whitlock ve ark., 2006). UDG için en basit açıklama şu şekildedir: Glutamat postsinaptik AMPAR'lara ve bir başka glutamat reseptörü olan NMDAR'a bağlanır.

Ligand bağlanması AMPAR'ların açılmasına neden olur ve  $\text{Na}^+$  postsinaptik hücreye akar ve bu da depolarizasyona neden olur. Diğer yandan NMDAR'lar doğrudan açılmaz, çünkü porlar istirahat membran potansiyelinde  $\text{Mg}^{++}$  iyonları tarafından tıkanır. NMDAR'lar; AMPAR aktivasyonunun sonucunda oluşan depolarizasyon,  $\text{Mg}^{++}$  katyonunun hücre dışı boşluğa itilmesine neden olarak açılarak por akımının geçmesine izin verebilir. Ancak AMPAR'ların aksine, NMDAR'lar hem  $\text{Na}^+$  hem de  $\text{Ca}^{++}$  'ya karşı geçirgendir. Hücreye giren  $\text{Ca}^{++}$ , AMPAR'ların zara doğru yükselmesini tetikler, bu da UDG'nin altında bulunan EPSP boyutunda uzun süreli bir artış ile sonuçlanır. AMPAR'ların, UDG indüksiyonunun temel göstergelerinden biri olarak, yüksek frekanslı stimülasyonun sonras NMDAR'lara oranla artışı, bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Buradaki önemli nokta, AMPAR'ların dendritten sinaps içine nakledilmesi ve bir dizi sinyalleşme kaskadına dahil edilmesi ve AMPAR'ların, UDG işleminin başlamasını bekleyen bir rezerv olarak perisinaptik membrana salınmasıdır. Ayrıca CREB ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yoluyla uzun süreli bellekte AMPA reseptörlerinin transkripsiyonel kontrolünü işaret eden önemli kanıtlar vardır (Perkinton ve ark., 1999).

NMDAR'lara glutamat bağlanmasını takiben işlemdeki ilk kilit adım, NMDA reseptörleri boyunca kalsiyum akışı ve  $Ca^{++}$  / kalmodulin bağımlı protein kinazın (CaMKII) elde edilen aktivasyonudur (Fukunaga ve ark., 1993). CaMKII, AMPA reseptörlerinin perisinaptik zarla birleşimine neden olmak için birçok farklı aktivasyon yollarına sahiptir. Bu akışın ya da CaMKII'nin aktivasyonunun engellenmesi UDG'yi önler ve bunların UDG için gerekli mekanizmalar olduğunu gösterir (Lisman ve ark., 2002). Ek olarak, CaMKII'nin bir sinaps içine girmesi UDG'ye neden olur ve bunun nedensel ve yeterli bir mekanizma olduğunu gösterir (Mammen ve ark., 1997). Ayrıca CaMKII enzimi, nöronal hücrelerin aktin hücre iskeletinin gelişiminden sonrasında dendrit ve akson gelişiminden (sinaptik plastisite) sorumludur (Ebert ve Greenberg, 2013).



**Şekil 2.4.** Normal sinaptik iletim sırasında (sol), presinaptik olarak salınan glutamat, hem NMDAR hem de AMPAR üzerinde etki eder. Ayrıca,  $Na^+$  sadece AMPAR kanalı boyunca akar, fakat  $Mg^{++}$  blokajı nedeniyle NMDAR kanalı üzerinden akamaz. Postsinaptik hücrenin depolarizasyonu (sağ) NMDAR kanalının  $Mg^{++}$  bloğunu kaldırır ve hem  $Na^+$  hem de  $Ca^{++}$ 'nın dendritik omurganın içine akmasına izin verir. Dendritik omurga içindeki  $Ca^{++}$  miktarının artması, UDG/UDB için kritik tetikleyicidir (Citri ve Malenka, 2008).

### 2.5.2. Metabotropik Glutamat Reseptörleri

Metabotropik glutamat reseptörleri veya mGluR'ler, dolaylı bir metabotropik işlem yoluyla aktif olan bir tür glutamat reseptörüdür. Bunlar, G-protein-bağılı reseptörlerdir (Bonsi ve ark., 2005).

Tüm glutamat reseptörleri gibi, mGluR'ler, uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamat ile bağlanır. mGluR'ler merkezi sinir sisteminde ve periferik sinir sisteminde hafıza, kaygı ve ağrı gibi çeşitli işlevleri yerine getirir (Ohashi ve ark., 2002).

Hipokampus, serebellum ve serebral korteksin sinaplarında, ayrıca beynin diğer kısımlarında, periferik dokularda presinaptik ve postsinaptik nöronlarda bulunurlar (Chu ve Hablitz, 2000; Hinoi ve ark., 2001).

İyonotropik reseptörlerin aksine, metabotropik glutamat reseptörleri iyon kanalları değildir. Bunun yerine biyokimyasal kaskadları aktive ederler ve diğer proteinlerin modifikasyonuna neden olurlar (Gabriel ve ark., 2012). 8 farklı mGluR tipi vardır ve temel olarak 3 gruba ayrılırlar: (Swanson ve ark., 2005)

Grup I reseptörler (mGluR<sub>1</sub> ve mGluR<sub>5</sub>) Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> kanalları ile de ilişkilidir. Etkileri, uyarıcı olabilir, iletkenliği artırabilir, presinaptik hücreden daha fazla glutamat salınmasına neden olabilir, fakat aynı zamanda inhibitör postsinaptik potansiyelleri (IPSP)'leri de arttırır (Chu ve Hablitz, 2000). Ayrıca glutamat salınımını inhibe edebilirler ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını modüle edebilirler (Endoh, 2004).

Grup II (mGluR<sub>2</sub> ve mGluR<sub>3</sub>) ve Grup III (mGluR<sub>4</sub>, mGluR<sub>6</sub>, mGluR<sub>7</sub>, mGluR<sub>8</sub>) reseptörler (bazı istisnalar dışında), ATP'den cAMP'yi oluşturan adenilat siklaz enzimini inhibe eden bir G proteinini aktive ederek cAMP oluşumunu önler (Chu ve Hablitz, 2000; Hinoi ve ark., 2001; Bonsi ve ark., 2005).

Ayrıca bu reseptörler kortekste hem eksitator hem de inhibitör postsinaptik potansiyellerin aktivitesini azaltır (Chu ve Hablitz, 2000).

Metabotropik glutamat reseptörlerinin, diğer reseptörlerin modülatörleri olarak etki ettiği bilinmektedir. Örneğin, grup I mGluR'lerin, N-metil-D-aspartat reseptörlerinin (NMDAR'lar), eksitotoksistide merkezi olan bir tip iyon kanalı bağlantılı reseptörün aktivitesini arttırdığı bilinmektedir (Skeberdis ve ark., 2001; Lea ve ark., 2002). NMDAR'ların seçici spesifik agonisti olan aşırı miktarlarda N-metil-D-aspartat'ın (NMDA), grup I mGluR agonistlerinin varlığında nöronlara daha fazla zarar verdiği bulunmuştur (Bruno ve ark., 1995). Öte yandan, grup II ve III mGluR agonistleri NMDAR aktivitesini azaltır (Ambrosini ve ark., 1995; Buisson ve ark., 1996). Grup II ve III mGluR'ler, muhtemelen NMDAR'ların aktivitesini azaltarak nöronları

eksitotoksisiteden korumaya meyillidirler (Ambrosini ve ark., 1995; Bruno ve ark., 1995; Allen ve ark., 1999).

Diğer glutamat reseptörleri gibi, mGluR'lerin de sinaptik plastisitede ve nörotoksisitede yer aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Endoh, 2004; Baskys ve ark., 2005; Bonsi ve ark., 2005).

## **2.6. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME**

UDG'nin tavşan hipokampusu ile yapılan çalışmalar sonucunda keşfedilmesinden bu yana hücrel mekanizmalarına dair pek çok tartışma olmuştur (Bliss ve Lømo, 1973).

Bunun sebebi, UDG'nin indüksiyonunun, ekspresyonunun ve kalıcılığının farklı doğasından kaynaklanabilir. UDG, kalıcılığı üzerine genellikle erken faz UDG ve geç faz UDG olmak üzere iki farklı forma ayrılır. Bazıları geç faz UDG'nin ayrıca mekanik olarak farklı iki aşamaya ayrılabilceğini savunmaktadır (Raymond, 2007).

### **2.6.1. Uzun Dönemli Güçlenme İndüksiyonu**

UDG'nin indüklenmesine yol açan sinyal, kalsiyum bağlanma afinitesi ve UDG'nin farklı türlerinin indüksiyonunda yer alan kalsiyum reseptörlerinin bölümlendirilmesi nedeniyle bu sinyalin gücüne ve konumuna bağlı olarak farklı sinyal kaskadlarını aktive eden hücre içi serbest kalsiyumdaki bir yükselmedir (Raymond ve Redman, 2006).

UDG, eşzamanlı presinaptik glutamat salınımı ve postsinaptik depolarizasyon ile indüklenen NMDAR'ların sinaptik aktivasyonunu gerektirir; bu daha sonra AMPAR yüzey girişlerini kolaylaştırarak akut ve uzun süreli sinaptik kuvvetin artmasına neden olur (Bliss ve Collingridge, 1993; Malenka ve Nicoll, 1999; Malenka ve Bear, 2004; Matsuzaki ve ark., 2004).

Literatürde, postsinaptik depolarizasyonun glutamat salınımını odaklayan eş paradigma dizisinin, kuvvetlendirilmiş AMPAR aracılı sinaptik akımları değil, aynı zamanda dendritik çıkıntılarının yapısal genişlemelerini de güvenilir şekilde indüklediği gösterilmiştir (Matsuzaki ve ark., 2004; Harvey ve Svoboda, 2007; Tanaka ve ark., 2008). Ek olarak, UDG indüksiyonu sadece NMDAR ve AMPAR ile gerçekleşmez (Teyler ve DiScenna, 1987). UDG, postsinaptik voltaj bağlı kalsiyum kanallarının aktive olması ile de indüklenebilir. Bu çeşit UDG, non-NMDA UDG ismiyle bilinir

(Harris ve Cotman, 1986). Ayrıca, nörotransmitter salınmasına etkiyecek presinaptik  $Ca^{++}$  akışı da indüksiyon mekanizmasında kritik olabilir (Katsuki ve ark., 1991).

UDG, belirli frekanslarda elektrik stimülasyonu, plastisite mekanizmalarının farmakolojik aktivasyonu ya da bir sinaptik uyarımı takiben somatik aksiyon potansiyeli ile eşleştirildiği protokoller dahil olmak üzere birçok farklı yolla uyarılabilir (Bliss ve Lømo, 1973; Bi ve Poo, 1998; Fujii ve ark., 2004).

En yaygın kullanılan elektriksel stimülasyon protokollerinden ikisi, yüksek frekanslı uyarım (YFU) ve tetra-burst uyarım (TBU)'dır. YFU, sürekli yüksek frekanslı uyarım patlamalarının (genellikle 100 Hz'de 100 puls) bir dizi nörona dağıtımını tanımlarken, TBU, tetra frekansında presinaptik nöronların bir popülasyonuna tekrarlanan bir dizi patlamaların (100 Hz'de 4-5 puls) dağıtımını tarif eder (Bliss ve Lømo, 1973; Larson ve ark., 1986). Her iki paradigmanın da art arda UDG'yi güvenilir bir şekilde indüklediği, daha fazla sayıda tetanizasyon dizisinin daha uzun süren UDG'ye yol açtığı ve sinaptik iletimin daha fazla güçlenemediği bir doyma noktasına yol açtığı gösterilmiştir (Abraham, 2003; Lisman, 2003). Son kanıtlar, farklı hücre içi sinyal yollarının, TBU veya YFU ile indüklenen UDG'ye aracılık ettiğini göstermiştir (Zhu ve ark., 2015). Hem YFU hem de TBU, UDG'yi güvenilir bir şekilde indüklemesine rağmen, TBU'nun interburst aralığı, bir  $GABA_B$  aracılı inhibisyon baskılamasından (150-250 ms arasında) faydalandığından daha güçlü postsinaptik depolarizasyona neden olduğu düşünülmektedir (Perez ve ark., 1999; Stäubli ve ark., 1999). Ancak, bazıları düşük uyarım yoğunluklarında oluşan aktivasyonun büyüklüğündeki farkın önemsiz olduğunu savunmaktadır (Hernandez ve ark., 2005). UDG ekspresyonu ile ilgili olarak, önemli bir mekanizma, AMPAR artışıdaki aktiviteye bağlı değişiklikler yoluyla sinapslarda AMPAR'ların plazma zarına alınmasını içerir.

UDG indüksiyonunda birçok molekül yer almasına rağmen, Kalsiyum/Kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) ve AMPAR alt ünitesi GluR1'in sinaptik etkinliği arttırmada önemli roller oynadığı düşünülmektedir (Lu ve ark., 2001; Yasuda ve ark., 2003; Malenka ve Bear, 2004).

Ek olarak bu tür UDG uyarılması, hücre içi kalsiyumun endoplazmik retikulumdan sitozolik kalsiyumdaki başlangıç NMDAR'a bağlı yükselme ile tetiklenen ryanodin reseptörleri yoluyla salınmasını da içerebilir (Behnisch ve Reymann, 1995; Raymond, 2007).



Daha uzun süreli bir UDG formu, orta şiddette bir stimülasyon paradigması ile *in vivo* indüklenebilir ve saatlerce sürebilir (Raymond, 2007; Abraham ve Williams, 2008). Bu tip UDG, NMDAR'ların aktivasyonuna bağlı olsa da inositol trifosfat (IP3) oluşumunu ve IP3 reseptörleri yoluyla hücre içi kalsiyum salımını tetikleyen mGluR'lerin ve fosfolipaz C'nin ilave aktivasyonunu gerektirir (Behnisch ve Reymann, 1995; Raymond ve ark., 2000).

Uzun dönemli güçlenmenin en dayanıklı formunun, transkripsiyona bağlı protein sentezini aktive etmek için yeterli olan ve *in vivo* olarak birkaç ay sürebilen somatik voltaj bağımlı kalsiyum kanalı (VDCC) yoluyla güçlü bir hücre içi  $Ca^{++}$  sinyaline bağlı olduğuna inanılmaktadır (Morgan ve Teyler, 2001; Raymond, 2007; Abraham ve Williams, 2008).

### **2.6.2. UDG Kalıcılığı**

UDG'nin erken evresi (E-UDG) protein sentezinden bağımsızdır ve çeşitli kinazların fosforilasyonu gibi posttranslasyonel modifikasyonları içerir. UDG'ye katılan başlıca kinazlardan biri,  $Ca^{2+}$ / kalmodulin bağımlı kinaz II (CaMKII)'dir. (Lisman, 1994) CaMKII, NMDAR'ların yakınında sinapslarda bulunur, haberci protein kalmodulene bağlı kalsiyum ile aktive edilir ve hem TBU hem de YFU tarafından indüklenen UDG'de bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu, postsinaptik kalsiyumdaki artışın azalmasından sonra aktif halde kalan bir  $Ca^{++}$  bağımsız CaMKII versiyonu oluşturur ve UDG'nin indüksiyonu için kritik bir adımdır. CaMKII, Ser831 bölgesinde GluA1'in fosforilasyonunu, GluA1 işlemlenmesinin ve eklenmesinin yanı sıra sitoskeletal yeniden yapılanmayı artırarak sinaptik aktarımı düzenler (Giese ve ark., 1998).

Ayrıca beyinde özellikle de hipokampus içindeki glutamaterjik sinapslarda yaygın olarak bulunan ve dendritik regülasyonda kritik rol oynadığına inanılan bir protein beyin kaynaklı nörotrofik faktördür (BDNF). BDNF, gelişim sırasında nöronal sağkalım ve farklılaşmadan sorumludur ve BDNF sinyalinin inhibisyonunun geç faz UDG oluşumunu engellediği için yetişkinlikte sinaptik plastisiteyi şekillendirmeye devam ettiği düşünülmektedir. BDNF'nin intra-hipokampal infüzyonu, BDNF-UDG olarak bilinen bir çeşit sinaptik güçlenme meydana getirebilir (Korte ve ark., 1998; Messaoudi ve ark., 1998).

BDNF öncelikle, plastisite sürdürme mekanizmasının bir parçası olarak modifikasyon için aktifleştirilmiş sinapsları etiketleyen, sinaptik bir etiket görevi gördüğü öne sürülen

reseptör tirozin-ilişkili kinaz B (TrkB) etki eder. Aktive edildikten sonra TrkB, ikinci haberciler için yerleştirme alanları oluşturan ve sonuçta Ras-Raf-ERK ve PI3K-Akt-mTor kaskadlarının aktivasyonuna yol açan reseptör alanlarında tirozin kalıntılarını fosforile eder (Messaoudi ve ark., 1998; Lu ve ark., 2011).

Kısa süreli UDG'nin aksine, en kalıcı UDG formu, transkripsiyona bağlı protein sentezini gerektirir. Önemli olarak, transkripsiyon UDG'nin indüksiyonu sırasında zamana duyarlı bir mekanizma olarak meydana gelir (Nguyen ve ark., 1994).

UDG korunmasıyla ilişkili ana transkripsiyon faktörlerinden biri CREB'dir (Bozon ve ark., 2003). CREB, yetişkin hipokampusünde yapısal olarak ekprese edilir ve bunun fosforile edilmiş formu (p-CREB), transkripsiyona aracılık etmek üzere, sorumlu genlerin cAMP tepki elemanı (CRE) bölgesine bağlanır. CREB fosforilasyonuna, üzere birçok  $Ca^{++}$  aktifleştirilmiş kinaz aracılık eder (Delghandi ve ark., 2005). Ek olarak, mitojenle aktifleştirilen protein kinaz / ERK (MAPK / ERK), CREB kinaz ribozomal protein S6 kinaz üzerinden CREB'yi dolaylı olarak aktive edebilir (Davis ve ark., 2000).

## **2.7. UZUN DÖNEMLİ BASKILANMA**

Uzun dönemli baskılanma (UDB) ile ilgili olarak, sinaptik kuvvette uzun süreli bir azalmayı tetikleyen ana sinyal, hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonunda postsinaptik bir yükseliştir (Lisman, 1989). Hipokampüste, UDB homosinaptik ya da heterosinaptik olarak ifade edilebilir (Dudek ve Bear, 1995). Önceden güçlendirilmiş sinapsların depresyonu, bazıları tarafından UDB olarak da adlandırılırken, depotensiyasyon olarak bilinen bu tip sinaptik modifikasyon, farklı moleküler mekanizmaları içeren ayrı bir fenomendir (Lee ve ark., 2000).

Deneysel olarak, UDB tipik olarak tekrarlayan düşük frekanslı uyarımla (DFU; 0.5-5 Hz), bazik stimülasyonun postsinaptik depolarizasyon ile eşleştirilmesiyle veya ilgili reseptörlerin doğrudan aktivasyonu ile indüklenir (Palmer ve ark., 1997; Lee ve ark., 1998; Bukalo ve ark., 2016). Hipokampüste en çok incelenen DFU kaynaklı veya farmakolojik olarak indüklenen UDB formları NMDAR'lerin veya mGluR'lerin aktivasyonunu içerir, ancak örneğin muskarinik reseptörlerin aktivasyonu gibi sinaptik depresyonun indüklenmesinin başka yolları da vardır (Lee ve ark., 1998; Dickinson ve ark., 2009).

## 2.8. METAPLASTİSİTE

Sinaptik etkinlikteki aktivite bağımlı değişiklikler beyinde bilginin depolanması için temeldir. Ancak bu sinaptik aktivitenin kalıcı bir iz bırakabileceği tek yol olmayabilir. Hipokampusün CA1 bölgesinde kısa bir burst (30Hz 150ms) ile oluşturulan sinaptik uyarımın etkilerine bakıldığında, tek başına böyle bir patlamanın uyarılmış yanıtları sadece kısa süreli bir potansiyalizasyona neden olur ve yine bu hızla bazal düzeye geri döner (Malenka, 1991).

Bununla birlikte, görünüşte zararsız bu aktivitenin uzun süreli etkileri daha sonra (tekrar eden) sinaptik plastisiteyi indüklemeye girişimleri sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler hem UDG'nin inhibisyonu hem de UDB'nin kolaylaştırılmasını içerir (Huang ve ark., 1992; Wexler ve Stanton, 1993). Benzer örnekler çeşitli sinir sistemlerinde bulunabilir. Hepsi sinaptik plastisitenin otomatik olarak önceki sinaptik aktiviteye göre bazen modüle edilebileceğini gösterir. Bu metaplastisite yani sinaptik plastisitenin plastisitesi olarak isimlendirilir. Metaplastisite, metakognisyon (bireyin bilişini ile ilgili bilgi) ve metaanaliz (diğer birçok çalışma ve analizden elde edilen sonuçların daha yüksek düzeyde analizi) gibi terimlere karşılık gelir. Mevcut durumda, meta ön eki, Yunancada ötesinde veya yukarıda plastisitenin daha yüksek bir seviyesini belirtmek için kullanılır. Bu sinaptik etkinliğin, modifiye edildiği şekilde bir değişimi ve dönüşümü olarak ifade edilir. Metaplastisite, hücresele ya da sinaptik aktivite ile indüklenebilir. Fakat normal sinaptik iletimin etkinliğinde bir değişiklik olarak ifade edilmez. Bunun yerine, takip eden yani daha sonraki sinaptik plastisiteyi indüklemeye yeteneğindeki bir değişiklik olarak (uzun dönemli güçlenme ve baskılanma gibi) kendini gösterir. Yani metaplastisite sinaptik plastisitenin daha üst düzey formu olarak bilinir (Abraham ve Bear, 1996).

Metaplastisitenin anlaşılması sinapsların modifikasyonlarının nasıl düzenlendiği ve bilginin beyindeki sinapslarla nasıl depolandığı konusunda yeni bilgiler sağlayabilir.

### 2.8.1. Metaplastisite kavramının içinde hangi fenomenler vardır?

Bu erken aşamada tanımın özel olmasından ziyade genel yani kapsayıcı olması gerekir. Daha önceki sinaptik veya hücresele aktivite (veya inaktivite) belirli bir sinaptik aktivasyon paterni tarafından oluşturulan sinaptik plastisite yönünde veya derecesinde kalıcı bir değişikliğe yol açarsa metaplastisite meydana gelmiştir. Metaplastisite, sinaptik etkinlikte eşzamanlı değişiklikler olmaksızın gerçekleştiğinde en barizdir, fakat

prensip olarak metaplastisite ve sinaptik modifikasyonlar aynı sinaptik aktivite ile eşzamanlı olarak da indüklenebilir. Metaplastisitenin meydana geldiğini kabul etmek sinaptik aktivasyonun kalıcı etkilerinin nasıl yorumlanabileceğini büyük ölçüde değiştirebilir.

### **2.8.1.1. UDG Metaplastisitesi**

Coan, hipokampal dilimlerin,  $Mg^{++}$  içermeyen ortam içinde yıkanması durumunda, UDG'nin CA1 bölgesinde üretilmeyeceğini bulmuştur (Coan ve ark., 1989). Bu etki o zaman paradoksal olarak kabul edilmiştir. Çünkü beklenti, ekstrasellüler solüsyondan  $Mg^{++}$  'nin uzaklaştırılmasının NMDA kanallarının iletkenliğini artırarak UDG indüksiyonunu desteklenmesi beklentisiydi. Bunun yerine, NMDA reseptörlerinin çizgisel test titreşimleri ile aktivasyonunun, takip eden UDG indüksiyonunu gerçekten inhibe ettiği ortaya çıkmıştır. CA1 bölgesindeki son çalışmalar da bu temel etkiyi doğrulamıştır. Zayıf tetani daha önce aynı Schaffer kollateral giriş yoluna iletildiğinde, UDG'nin güçlü bir tetanoz tarafından uyarılması önlenmiştir (Huang ve ark., 1992). UDG'nin bu inhibisyonunun, NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur, çünkü zayıf tetani sırasında NMDA antagonisti, aminofosfonopentanoat (APS) mevcut olduğunda ve NMDA'nın iyontoforetik uygulaması zayıf tetanik stimülasyonun yerini alabilirken UDG normal olarak meydana gelmiştir. Birlikte ele alındığında, veriler, CA1 bölgesindeki NMDA reseptörlerinin düşük seviyeli aktivasyonunun, daha sonra UDG'nin indüklenmesini inhibe eden örtülü bir sinaptik değişime (metaplastisite) neden olduğunu göstermektedir. Bu deneylerde UDG'nin inhibisyonu mutlak değildir, ancak daha güçlü tetanik stimülasyon ile aşılabılır (Huang ve ark., 1992). Bu nedenle, önceki stimülasyon, kendi başına blok plastisitesi yerine UDG için stimülasyon eşiğini yükseltir gibi görünmektedir. CA1 bölgesindeki duruma benzer bir durumda, dentat giruslarda (uyarılmış sinaptik yanıtlarda kalıcı değişiklik göstermeyen) kısa süreli 5 Hz'lik bir stimülasyon ayrıca güçlü tetanik stimülasyon tarafından indüklenen UDG'yi inhibe eder. Bununla birlikte, aynı 5 Hz'lik "priming" stimülasyonu, eşiklere yakın bir tetani içeren uyarılarla uyarıldığında UDG'yi kolaylaştırabilir. Bu belirgin uyumsuzluğun açıklaması, normal koşullar altında lateral perforant yolundaki UDG indüksiyonunun onu uyaran denemelerin sayısının tersine çevrilmiş U şeklinde bir fonksiyonu olarak değişmesidir. Önceki priming stimülasyon tüm UDG indüksiyon işlevini sola kaydırır, bu nedenle zayıf stimülasyon daha olasıdır

ve güçlü stimülasyonun UDG üretme olasılığı daha düşüktür (Christie ve ark., 1995). Bu belirgin uyumsuzluğun açıklaması, normal koşullar altında lateral perforant yolundaki UDG indüksiyonunun onu uyaran denemelerin sayısının tersine çevrilmiş U şeklinde bir fonksiyonu olarak değişmesidir. Önceki priming stimülasyon tüm UDG indüksiyon işlevini sola kaydırır, bu nedenle zayıf stimülasyon daha olasıdır ve güçlü stimülasyonun UDG üretme olasılığı daha düşüktür. Bu verilerin karmaşıklığı, UDG indüksiyonu üzerindeki önceki aktivitenin etkilerini tam olarak tanımlamak için çok çeşitli tetanizasyon protokollerini test etme ihtiyacını vurugulamaktadır.

### **2.8.1.2. UDB Metaplastisitesi**

Christie ve Abraham, medial perforant yoluna verilen kısa yüksek frekanslı uyarılar ile bu yolun düşük frekans stimülasyonunun faz dışı olarak verildiğinde, lateral perforant yolunda meydana gelen "ortak" UDB olarak adlandırılan homosinaptik UDB yi tanımlamıştır (Christie ve Abraham, 1992). Bu çalışmada, lateral perforant yola önceden 5 Hz priming stimülasyonu verilmişse ilişkisel UDB ortaya çıkmıştır; Priming stimülasyonu olmadan hiçbir ilişkisel UDB gözlenmedi. Şimdiye kadar tarif edilen diğer metaplastisite sonuçları ile tutarlı olarak, priming etkisinin girdi spesifik olduğu ve priming stimülasyonu sırasında NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu içerdiği bulunmuştur. Bu durumda priming etkisi, olağan dışı olarak yorumlanarak en az iki saat sürdüğü gösterilmiştir. Daha önce sinaptik uyarım aynı zamanda CA1 bölgesinde düşük frekans uyarımı ile indüklenen UDB'yi de arttırabilir. Bu nedenle, bir dizi grup, sinaptik etkinlikte sürekli bir değişiklik oluşturmeyen bir tetanosun, homosinaptik UDB'nin daha sonra indüksiyonunu kolaylaştırabileceğini bildirmiştir. Yukarıdaki verileri özetlemek gerekirse, UDG'nin üretilip üretilmediğine bakılmaksızın NMDA reseptörlerinin önceden aktivasyonu, daha az UDG'ye ve daha fazla UDB'nin bu aktivite ile indüklenmesine yol açar. Metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu söz konusu olabilsede, UDG'nin kolaylaştırılmasının farmakolojisi açıklığa kavuşturulmaya devam etmektedir (Wexler ve Stanton, 1993; Wagner ve Alger, 1995; Abraham ve Bear, 1996).

### **2.8.2. Metaplastisite ile Ca<sup>++</sup> girişinin regülasyonu**

Tartıştığımız sinaptik plastisite formlarının çoğu, NMDA reseptör aktivasyonuna ve hücre içi Ca<sup>++</sup> artışına bağlıdır. NMDA-reseptör aktivasyonunun veya Ca<sup>++</sup> girişine

biyokimyasal sekellerin modülasyonu, metaplastisitenin ekspresyonu için olası hedeflerdir.

Postsinaptik  $Ca^{++}$  daki bir yükseliş, sinaptik uyarımı takiben düzenlenebilecek bir dizi faktöre bağlıdır. Çoğu  $Ca^{++}$  akımı voltaj bağımlı olduğu için, güçlü bir düzenleme alanı, birleşen inhibitör sinapsların etkinliğidir. Yüksek frekanslı uyarım sırasında GABA salınımının otomatik inhibisyonunun, güçlü depolarizasyona ve dolayısıyla daha büyük NMDA tepkilerine izin vererek UDG'yi desteklediği iyi bilinmektedir (Davies ve ark., 1991).

Daha uzun süreli inhibisyon modifikasyonları metaplastisiteye katkı sağlayabilir. Örneğin, IPSP'lerin UDG'si, son zamanlarda görsel kortekste gösterilmiştir ve bunun, eksitator sinaptik iletimin UDG'sinin daha sonraki indüksiyonunu ciddi şekilde sınırlandırması beklenmektedir (Komatsu, 1994). Benzer şekilde, K kanallarının uzun süreli regülasyonu, postsinaptik uyarılabilirliği modüle ederek NMDA-reseptör fonksiyonunu dolaylı olarak etkileyebilir (Ben-Ari ve ark., 1992). Düzenlemenin diğer varsayılan yerleri NMDA reseptörlerinin kendileri ve bunları aktive etmekten kaynaklanan postsinaptik  $Ca^{++}$  dinamiklerini içerir (Gold ve Bear, 1994). Bu bağlamda perforant yolun uyarılması, dentat girusta yüksek afiniteli  $Ca^{++}$  bağlayıcı protein olan kalbindin-D28K sentezinde önemli bir artışa neden olabilir (Lowenstein ve ark., 1991). Modelleme çalışmaları  $Ca^{++}$  tamponlamasındaki aktiviteye bağlı değişikliklerin veya dendritik dikenlerdeki yapısal değişikliklerin bile fizyolojik olarak yeterli olacak kadar  $Ca^{++}$  difüzyonunu değiştirebileceğini göstermektedir (Holmes ve Levy, 1990; Gold ve Bear, 1994). Literatürde, sinaptik plastisiteyi modüle etmede  $Ca^{++}$  bloke edici proteinlerin rolünün, kalbindin-D28K'yi eksprese eden transfekte edilmiş kültürlenmiş hipokampal piramidal hücrelerdeki post tetanik potansiyonu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (Chard ve ark., 1995). UDG ve UDB'nin benzer şekilde etkilenip etkilendiği test edilmeye açıktır.

Son olarak, önceki uyarım,  $Ca^{++}$  kanallarını veya endoplazmik retikulumdaki pompaları modüle ederek afferent stimülasyona yanıt olarak  $Ca^{++}$ 'nın depolanmasını veya salınmasını modifiye edebilir. NMDA reseptörlerinin veya kanallarının uzun süreli regülasyonu daha fazla yorum yapılmasını gerektiriyor. Halihazırda NMDA yanıtlarının, nonNMDA yanıtların UDG'sini üreten tetanizasyonlar tarafından kalıcı olarak yukarı doğru düzenlenebilir olduğuna dair önemli kanıtlar vardır (Bashir ve ark.,

1991; Clark ve Collingridge, 1995). Tersine, NMDA reseptör aracılı cevapların depresyonu da UDB üreten düşük frekanslı uyarım sonrasında gözlenmiştir (Gean ve Lin, 1993; Xiao ve ark., 1994). NMDA-reseptör fonksiyonundaki bu değişimler, daha açık bir şekilde incelenmemesine rağmen, daha sonra sinaptik plastisite indüklenme yeteneğinde değişiklikler olacağı anlamına gelebilir. Açıkça, NMDA reseptör fonksiyonu, metaplastisite mekanizmaları çalışmalarını için primer hedefler arasında olmalıdır.



## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. DENEY HAYVANLARI**

Bu çalışmada konu ile ilgili literatür bilgileri ve konunun amacı dikkate alınarak 2 aylık Wistar albino türü 20 adet erkek sıçanlar kullanıldı. Kullanılan hayvanlar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde üretildi. Oda ısı, nemi ve günlük bakımına özen gösterilerek hayvanların refahı sağlanmıştır. Beslenmelerinde sınırlama olmaksızın çeşme suyu ve standart sıçan yemi kullanıldı. Deney gruplarını belirlemek için istatistik hesaplamaları yapılarak gruptaki deney hayvanı sayısı minimum düzeyde tutuldu. Bu tez çalışması 5 Hz ve 2 Hz priming stimülasyon ile indüklenen deney grubu (n=8, her bir grup için) olmak üzere iki grup şeklinde gerçekleştirildi. Çalışmada hayvanlara acı çektirmemek ve gereksiz hayvan kullanımını önlemek için etik kurallar dikkatle uygulandı. Kayıtlar alındıktan sonra hayvanlar kurallara uygun şekilde ötenazi edildi. Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 14.02.2018 tarih ve 18/024 sayılı kararı ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen TYL-2018-8210 nolu proje ile yapıldı.

### **3.2. ELEKTROFİZYOLOJİ**

#### **3.2.1. Metaplastisite Kayıtlarının Alınması**

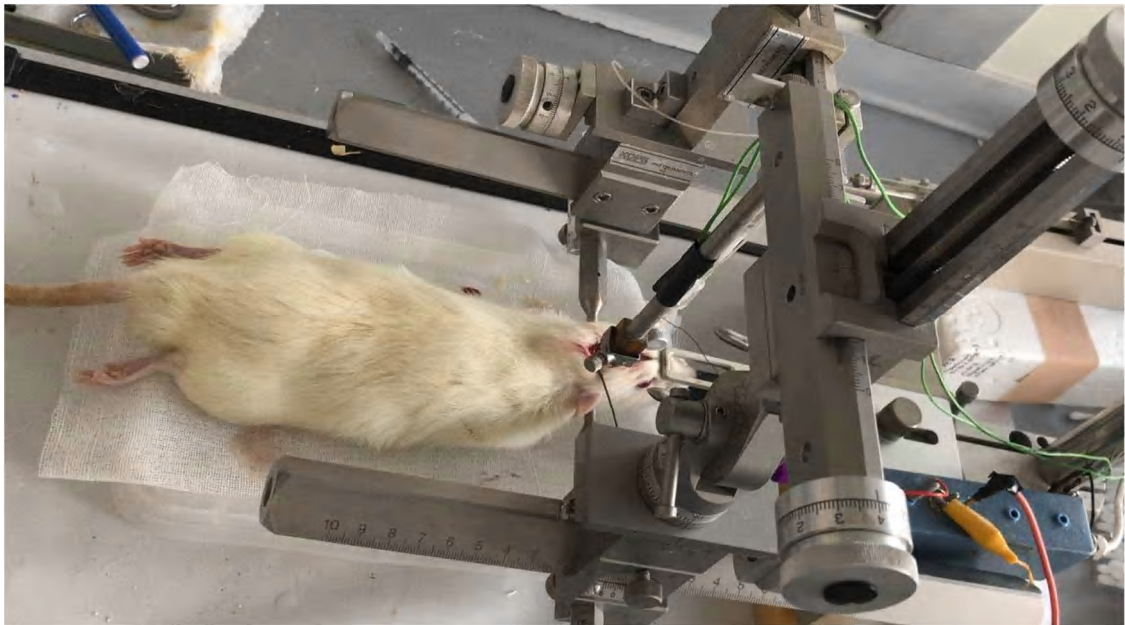
Çalışma kapsamında deneylerde kullanılacak olan sıçanlarda metaplastisite yanıtları, hipokampal formasyonun dentat girusunda gerçekleştirildi. Bu deneylerde sıçanlar ürethan (1.2 g/kg) ile anestezi altına alındıktan sonra stereotaksi çantasına, kulak ve ağız çubukları vasıtasıyla sabitlenerek yerleştirildi. Daha sonra saçlı deri tıraşlanıp cerrahi prensiplere uyularak orta hat kesisi ile kafatasına ulaşıldı. Kraniyuma ulaştıktan sonra bregma işaretlenerek ve sağ hemisferin kraniumunda delici matkap yardımıyla oval şekilde bir pencere açılarak ilgili bölgedeki kafatası kemiği çıkarıldı. Bregma referans alınarak Lambda ve bregma 'düzlem ayarlama çubuğu'yla (Rat Alignment Tool) aynı hatta getirildikten sonra uyarıcı elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 µm çaplı,



ucunun yüzeyi izole edilmiş) Anterior-Posterior (AP):6.5; Medial-Lateral (ML):3.8 mm koordinatlarına, kayıt elektrodu ise AP:-3.5 mm ML:2.15 mm koordinatlarına yerleştirilerek uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA,) bağlandı. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan borosilikat kapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, Sutter Instrument Co, USA) ile hazırlanan ve içi 3 M NaCl ile doldurulmuş iki kanallı cam mikropipetle tipik yanıt görülene kadar dokunun içine doğru indirildi. Referans elektrot olarak ise Ag-AgCl bir disk kullanıldı ve boyun bölgesinde deri altına konuldu. Kayıt ve referans elektrotları elektrodu bir head-stage kullanılarak tek kanal epitelyal voltaj/akım kısaç yükselticine (VCC600, Physiological Instruments) bağlandı. Bu sistem Faraday kafesiyle korunarak topraklandı.

### 3.2.2. Tipik Elektiriksel Yanıtın Elde Edilmesi

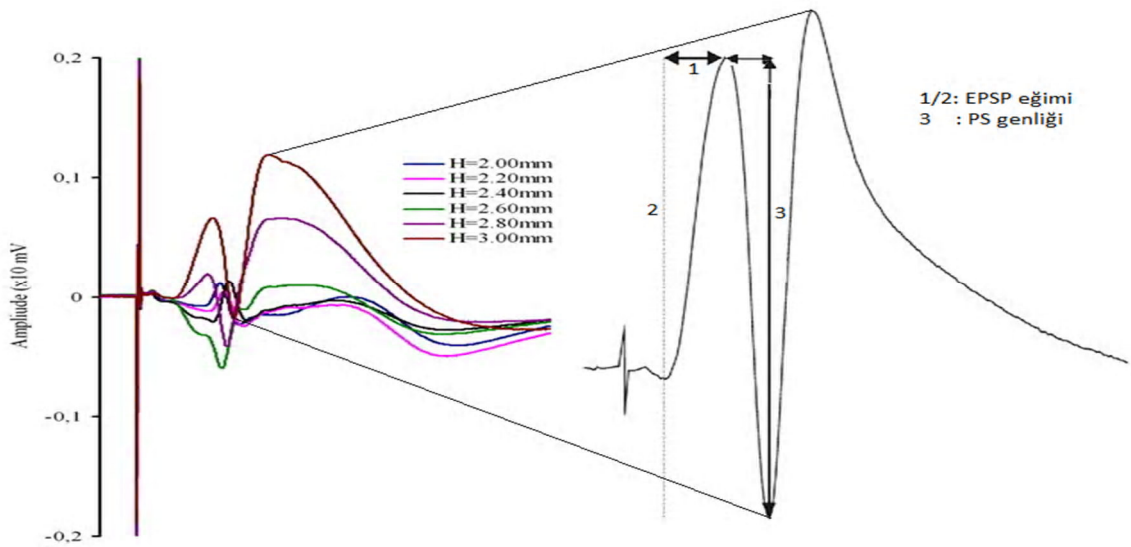
Uyarıcı elektrot ve kayıt elektrodu, pozitif yönlü bir sapma (EPSP) ve takiben negatif yönlü bir sapma (PS) alınana kadar elektrotlar proksimale indirildi. Granül hücre tipik yanıtı alınmaya başlandığında elektrot derinlikleri 0.1 mm artırılarak maksimal yanıt alındı. Tüm deneylerin sonunda ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2.5 mm, kayıt elektodu için 3 mm olarak ayarlandı. Tipik kaydın elde edilmesi sırasında deney hayvanının durumu Şekil 3.1.'de görülmektedir.



**Şekil 3.1.** Elektrofizyolojik kayıtlama için stereotaksik çatıya sabitlenmiş sıçanın görüntüsü.

### 3.2.3 Veri Kazanımı ve Uyarım

Veri kazanımı ve uyarım işlem kontrolü “Scope” yazılımı (ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) ile yapıldı. A/D çevirici (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) vasıtasıyla tek fazlı 10 V 0.175-ms süreli pulslar oluşturuldu, uyarı izolatörünün tetiklenmesinde kullanıldı. Kaydedilen biyolojik sinyaller 0.1-10 kHz band-genişliğinde bir yükselticide 1000x kez yükseltildi. Aktivite 20 ms için 40 kHz hızında çevrimiçi olarak rakamsallaştırıldı.



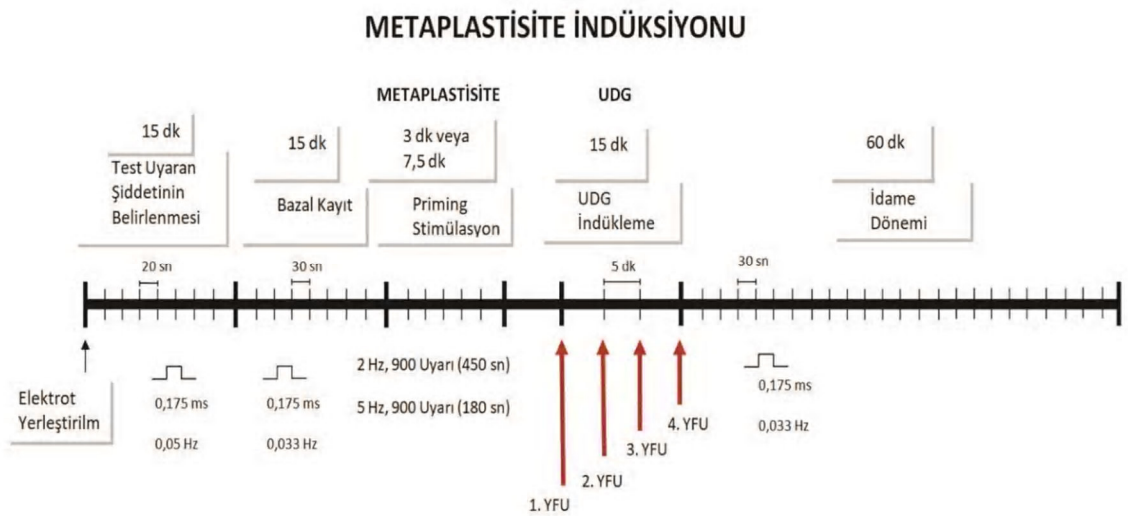
Şekil 3.2. Deneyler sırasında EPSP eğimi ve PS genişliğini gösteren örnek amplitüd kaydı.

### 3.2.4. Girdi-Çıktı Eğrileri “Input/output(i/o) curve”

Elektrotların kayıt alınacak uygun bölgeye yerleştirilmesinden ardından ilk 15 dakika boyunca test uyarın şiddetini belirlemek amacıyla hipokampusün dentat girus bölgesi 0.033 Hz frekanslı 0.5 mA şiddetinde 175  $\mu$ s süreli tek-fazlı sabit akım palsları her 20 saniyede bir verilerek I/O eğrileri elde edildi. Bu sırada akım şiddeti 0.1 mA'den 1.5 mA'e kadar 0.2 mA adımlarla artırıldı. Her akım şiddeti için kaydedilen 3 ardıl yanıtın ortalaması akım şiddetine karşı grafiklendirildi. En yüksek PS genişliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyarın şiddeti olarak belirlendi ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanıldı.

### 3.2.5. Metaplastisitenin İndüklenmesi

Girdi çıktı eğrileri kaydedildikten sonraki 15 dakika boyunca da bazal kayıt alındı. Bazal kayıt süresince perforant yolak bu belirlenen uyarı şiddeti ile her 30 saniyede bir uyarılıp dentat girus yanıtları kaydedildi. Bazal kaydın ardından priming stimülasyon ile metaplastisite indüklemesi yapıldı. Metaplastisiteyi indüklemek için iki farklı priming stimülasyon protokolü (2 Hz, 900 uyarı (450 saniye) ya da 5 Hz, 900 uyarı (180 saniye)) kullanıldı. Priming stimülasyonu takiben 5 dakika boyunca her 30 saniyede bir uyarı verilerek, yanıtlarda meydana gelen değişiklikler kaydedildi. Sonrasındaki 15 dakika boyunca 5'er dakika aralıklarla 4 defa YFU (100Hz) ile UDG yanıtları indüklendi. Daha sonra idame dönemine geçilip 1 saat boyunca her 30 saniyede bir uyarı verilerek oluşan değişiklikler kaydedildi. YFU sonrasındaki ilk 5 dakikalık yanıtların ortalaması post-tetanik potansiyalizasyon, idame döneminin son 5 dakikalık kısmı ise idame dönemi yanıtları olarak belirlendi (Andersen ve ark., 1971). Metaplastisite kaydı deney protokolü Şekil 3.2.'de sunulmuştur.



Şekil 3.3. Metaplastisite kaydının alınmasında deney protokolü şeması.

### 3.3. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK

EPSP dalgasının eğimi, dalganın başlangıcı ve PS dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20–80'si arasında olarak hesaplanmıştır. PS genliği ilk pozitif yükseltiden sonraki negatif yönlü dalga arasındaki farktan hesaplandı. Başlangıçtaki 15 dakikalık sürede tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'lerinden oluşan ortalama

eğim ve genlik değerleri 100 kabul edildi; YFU sonrasındaki her EPSP ve PS bunun yzdesi cinsinden hesaplandı. UDG'nin değerlendirilmesi için oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alındı. İstatistik karşılaştırmalar için, uygun olduklarında tek örneklem t-testi, tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testleri, iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için t testi, normal olmayan dağılım gösteren veriler için non parametrik Mann Withney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak seçildi.

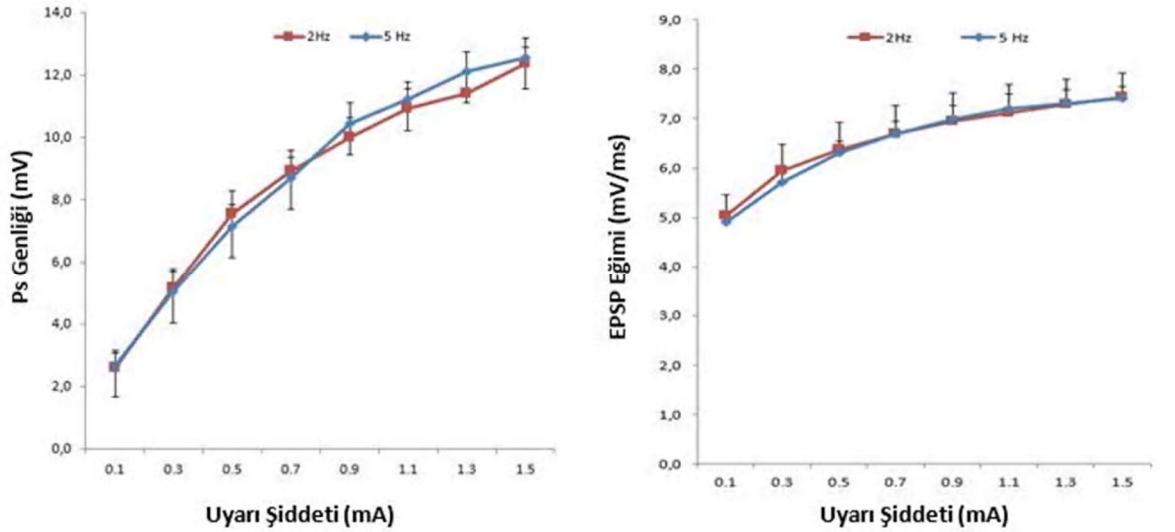


## 4. BULGULAR

### 4.1. Metaplastisite Bulguları

#### 4.1.1. Input-Output Eğri Bulguları

Deney gruplarının dentat girus bölgesindeki nöronlardan bazal kayıt döneminde 0,1 Ma-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında PS genliklerinin ve EPSP eğimi değerlerinin değişimleri Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.** Deney gruplarının dentat girus nöronlarından 0,1 mA -1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi değerlerinin değişimleri.

Verilerin tekrarlayan ölçümlerinin ANOVA testi ile değerlendirilmesiyle uyarı şiddetinin artmasıyla PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin arttığı ( $p < 0,001$ ) bulundu. Fakat frekans değişiminin bu durumu etkilemediği ( $p > 0,05$ ) görüldü. PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin değerleri rakamsal olarak Tablo 4.1.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Grupların 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin değerleri. Değerler, ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir. Farklı uyarın şiddeti değerleri için karşılaştırıldığında deney gruplarının PS genlikleri ve EPSP eğimleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Uyarın Şiddeti (mA)	Populasyon Spike Genliği (Mv)		EPSP Değişimi Eğim Değerleri (Mv/ms)	
	2 Hz	5 Hz	2 Hz	5 Hz
0,1 mA	2,6 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,5	5,0 $\pm$ 0,4	4,9 $\pm$ 0,2
0,3 mA	5,1 $\pm$ 0,7	5,0 $\pm$ 0,7	6,0 $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,2
0,5 mA	7,6 $\pm$ 0,7	7,1 $\pm$ 0,7	6,4 $\pm$ 0,6	6,3 $\pm$ 0,2
0,7 mA	8,9 $\pm$ 0,7	8,7 $\pm$ 0,7	6,7 $\pm$ 0,6	6,7 $\pm$ 0,3
0,9 mA	10,0 $\pm$ 0,6	10,4 $\pm$ 0,7	6,9 $\pm$ 0,6	7,0 $\pm$ 0,3
1,1 mA	10,9 $\pm$ 0,6	11,2 $\pm$ 0,6	7,1 $\pm$ 0,6	7,2 $\pm$ 0,3
1,3 mA	11,4 $\pm$ 0,6	12,1 $\pm$ 0,6	7,3 $\pm$ 0,5	7,3 $\pm$ 0,3
1,5 mA	12,4 $\pm$ 0,5	12,6 $\pm$ 0,6	7,4 $\pm$ 0,5	7,4 $\pm$ 0,2

#### 4.2.2. Metaplastisite Yanıtlarının Post Tetanik Potansiyalizasyon ve İdame Dönemlerine Ait PS Genliği ve EPSP Eğim Değerleri

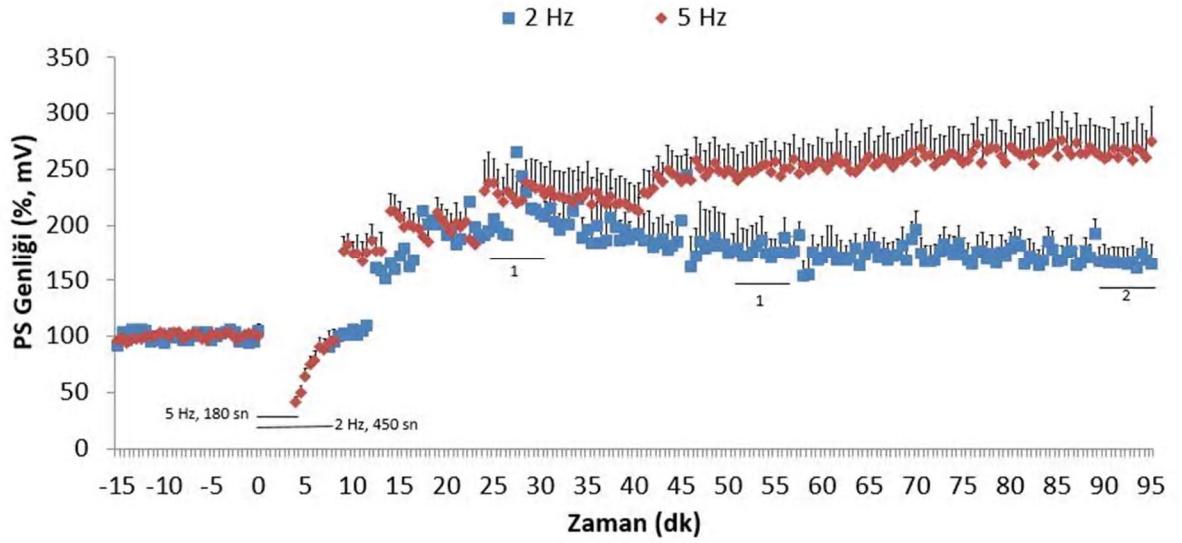
Metaplastisite kayıtları süresince alınan PS genlikleri Şekil 4.2.'de ve EPSP eğimleri ise Şekil 4.3.'de sunulmuştur. Deney süresince PS genliği ve EPSP eğimi post tetanik potansiyalizasyon ve idame döneminde meydana gelen değişimlere ait değerler Tablo 4.2.'de verilmiştir

**Tablo 4.2:** PS genliği dört YFU'nun verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminin ardından post tetanik potansiyalizasyon döneminde, 2 Hz uygulanan grup sıçanlarda %222,94 ± 37,09 oranında, 5 Hz uygulanan grup sıçanlarda %228,20 ± 23,8 oranında potansiyelize olmuştur. \* p <0,001 gruplar arası karşılaştırmalarda.

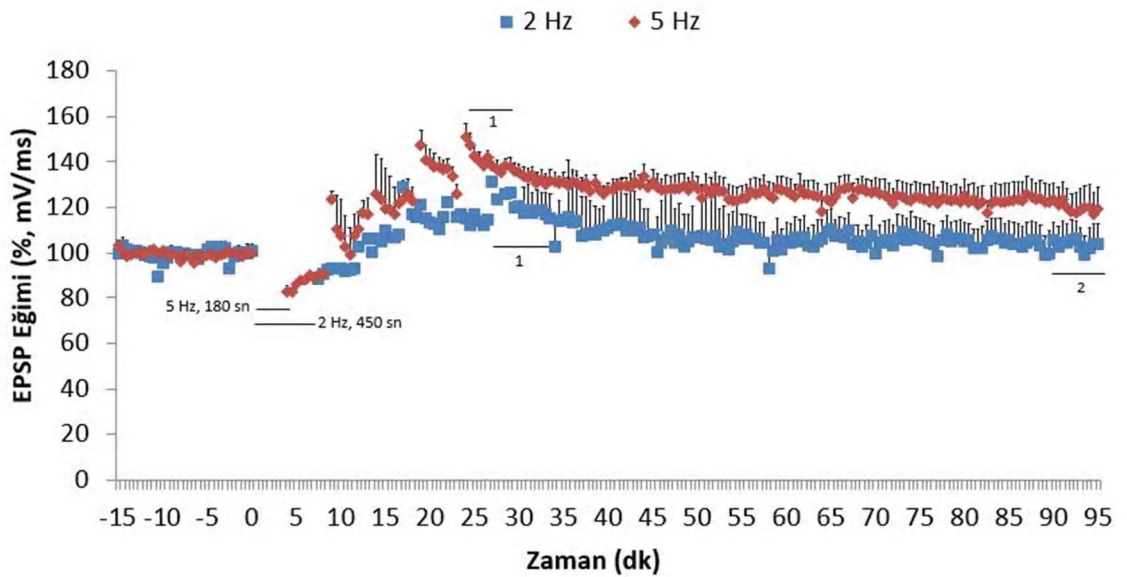
		2 Hz ( n=8 )	5 Hz ( n=8 )
Ortalama PS Genliği (mV)	Post Tetanik Potansiyalizasyon dönemi	222,94 ± 37,09	228,20 ± 23,8*
	İdame dönemi	144,75 ± 33,74	265,4 ± 25,4*
Ortalama EPSP Eğimi (mV/ms)	Post Tetanik Potansiyalizasyon dönemi	121,35±10,22	141,3 ± 3,7
	İdame dönemi	103,46±9,73	119,6 ± 8,5

Tek örneklem t-testi ile yapılan analizler sonucunda; Hipokampal sinapslar 2 Hz ile prime edildiğinde post tetanik potansiyalizasyon döneminde PS genliklerinin bazal kayıtlara göre potansiyelize olduğu (p=0,013), ancak EPSP eğimlerinin potansiyelize olmadığı bulundu (p=0,075). İdame döneminde ise hem PS genliğinde hem de EPSP eğiminde anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

Hipokampal sinapslar 5 Hz ile prime edildiğinde, PS genliklerinde post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemlerinin bazal kayıtlara göre potansiyelize olduğu görüldü (p<0,001). EPSP eğimlerinde ise bazal kayıtlara göre post tetanik potansiyalizasyon döneminde (p<0,001) potansiyalizasyon görülürken, idame döneminde (p>0,05) potansiyalizasyon görülmedi (Şekil 4.2.). Bu da sinapsların 5 Hz ile prime edildiğinde kısa süreli geçici bir potansiyalizasyon gösterdiğini ifade eder.



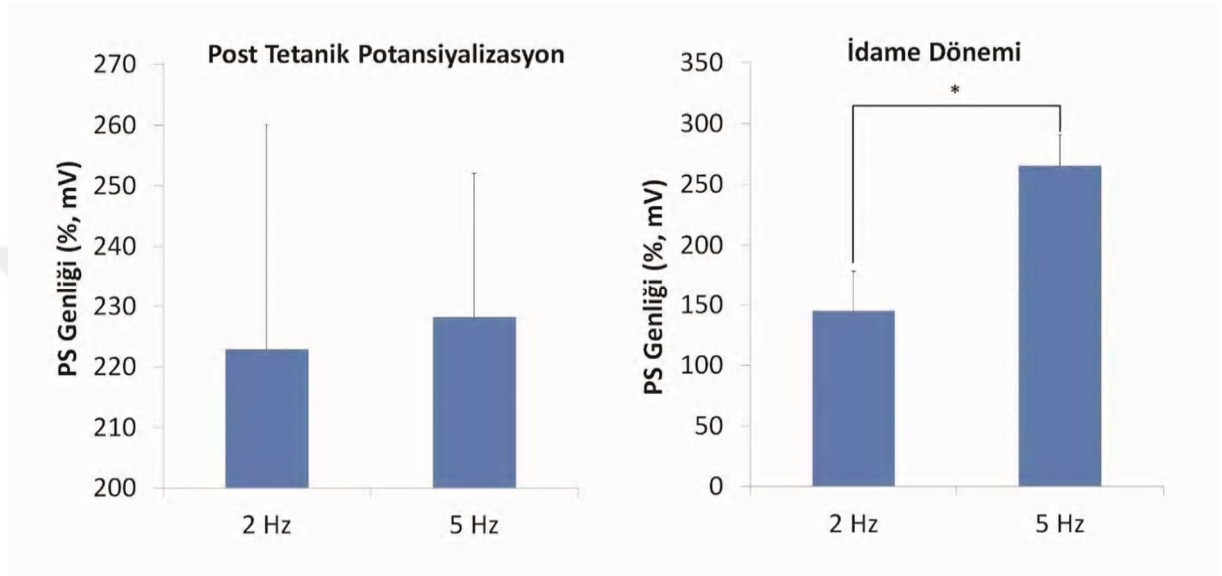
**Şekil 4.2.- Metaplastisite Populasyon Genlikleri:** Hipokampal sinapslar 2 Hz ve 5 Hz olmak üzere iki farklı değerle prime edildiğinde posttetanik potansiyalizasyon ve idame döneminin PS genliklerinde potansiyalizasyon gözlemlendi. PS genliği için gruplar arası anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,001$ ). ( 1: Posttetanik potansiyalizasyon 2: İdame dönemi )



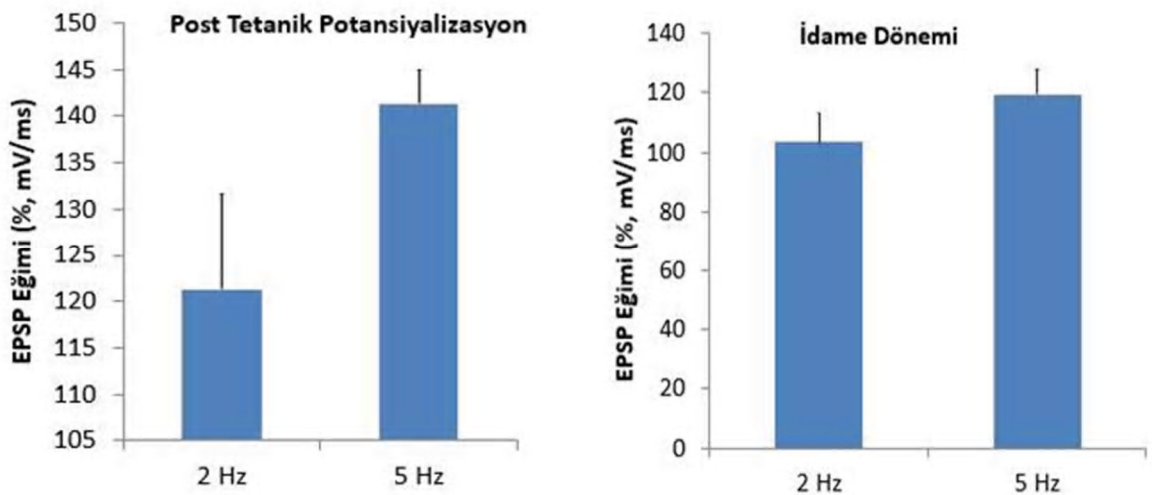
**Şekil 4.3.- Metaplastisite EPSP Eğimleri:** Hipokampal sinapslar 2 Hz ile prime edildiğinde posttetanik potansiyalizasyon ve idame döneminin EPSP eğimlerinde potansiyalizasyon göstermediği görüldü. 5 Hz ile prime edildiğinde EPSP eğimlerinde post tetanik potansiyalizasyonda potansiyalizasyon görülürken idame döneminde potansiyalizasyon görülmedi. ( 1: Post tetanik potansiyalizasyon 2: İdame dönemi )



Non-Parametrik Mann-Whitney U Testi ile yapılan gruplar arası karşılaştırmalar sonucunda; PS genlikleri için 2 Hz ve 5 Hz ile prime edilen gruplar arasında idame döneminde anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,001$ ), fakat post tetanik potansiyalizasyon döneminde anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ). EPSP eğimleri için ise, post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemlerinde anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 4.4.** 2 Hz ve 5 Hz ile prime edilen sıçanlarda post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemi populasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri (%'lerinin ortalamaları). \*  $p < 0,001$  gruplar arası karşılaştırmalarda.



**Şekil 4.5.** 2 Hz ve 5 Hz ile prime edilen sıçanlarda post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemi ortalama EPSP eğimi değerleri (%'lerinin ortalamaları).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Öğrenme ve bellek insanın doğuştan gelen mirasıdır. İnsan yaşadığı süre boyunca öğrenir. Öğrendiklerini daha sonra tekrar kullanmak üzere depolar. Bu durumda öğrenme ile depolanan bilgi belleğin bir parçası haline gelir. Bellek deneyimler için hayati öneme sahiptir, gelecekteki eylemleri etkilemek amacıyla zaman içinde bilginin saklanmasıdır (Sherwood, 2015). Bu süreçte gereksiz veya kalıcı olmaması gereken bilgiler ile kalıcı ve sonra tekrar hatırlanması gereken bilgilerin ayrışması gerekmektedir. Bunun için bilgilerin sınıflandırılmasına ve kalıcı ya da geçici olup olmadığına karar verilmesi gerekir. Bu durumda bellek, genel olarak kısa süreli ve uzun süreli bellekten oluşan açık ve örtülü işleve sahip bir bilgi işlem sistemi olarak sınıflanır. Kısa süreli bellekte aracılık eden süreçleri destekleyen yapılar prefrontal korteks ve angüler girusu da içeren pariyetal kortekstir. Ayrıca kısa süreli belleğin, nöronlar arasında yansımali elektrik devreleri şeklinde var olduğu düşünülmektedir. Kısa süreli belleğin bilgilerin daha kalıcı hale gelmesi için uzun süreli belleğe çevrilmesinde; yani geçici olarak belleğe alınan bilgilerin kalıcılığının sağlanmasında hipokampus önemli bir rol oynar. Bu süreçte oluşan mekanizmalar ve kullanılan yollar henüz tam olarak bilinmese de hipokampusün işlevsiz kalması durumunda kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe bilgi geçişinin kalıcılığı mümkün olmamaktadır. Ek olarak sağ hipokampus görsel bellekte, sol hipokampus de sözel bellekteki bilişsel işlevlerde baskın aktivasyon sağlar ve buralardaki oluşan herhangi bir anomalide o bölüme ait bellek kaybı görülmektedir (Markowitsch ve Calabrese, 1999). Çalışmamızın da odağı olan öğrenme ve bellekte bilgilerin işlenmesinde hipokampusü de içeren limbik sistemin sadece bellek işlevi değil heyecan, korku, emosyon gibi duygusal süreçlerin de alt yapısını oluşturduğu, hayvanlarda ceza ve ödül mekanizmasında rol aldığı bilinmektedir. Ayrıca dianeşfalonda bulunan talamusun bazı çekirdek gruplarının (anterior nucleus ve dorsolateral nucleus) lezyonununun, hipokampal lezyonlardaki gibi,

yeni bilgilerin uzun süreli bellekte kodlanmasının zorlaştığı ve mekanizmasının bozulduğu görülmektedir. Fakat talamus ya da diencefalon lezyonlarında yalnızca bilginin belleğe kayıt mekanizması bozukken, hipokampal bölge lezyonlarında hem yeni bilgilerin belleğe alınması hem de bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe alınmasında yani sağlamlaştırılmasındaki süreçte bozukluk olduğu bilinmektedir (Markowitsch, 2000). Dolayısıyla öğrenme ve bellekte sadece hipokampus tek başına rol almaz.

Literatürde, sinapslardaki nörofizyolojik değişimlerin sonucundaki UDG cevaplarının, uzamsal öğrenmede ve belleğin açıklanmasında incelendiği görülmektedir. Terje Lømo ve Tim Bliss (Bliss ve Lømo, 1973) tarafından tavşan hipokampusu üzerinde dentat girus ve perforant yol arasındaki sinapslarda yapılan deneyle birlikte ilk kez tanımlanan UDG ve oluşturduğu sinaptik uzun dönemli artan değişimler hipokampusu özel ilgi alanı yapmıştır. Dolayısıyla uzamsal öğrenmede ve bellekte oluşan mekanizmaların anlaşılması için genelde hipokampus ve DG de sinaptik plastisitede oluşan YFU ile tetiklenen UDG cevaplarının rolü üzerinde önemle durulmuştur. Çalışmamız da fizyolojik koşullar altında hipokampal nöronların sinaptik aktivitedeki değişiklikleri nedeniyle girdi / çıktı özelliklerini nasıl adapte ettiklerini ve YFU uyarım sonrası oluşan UDG cevaplarını gösteren elektrofizyolojik mekanizmalar üzerine odaklandı.

Sinaptik plastisite, beyindeki öğrenme mekanizmalarının önemli bir bileşenidir. Bu sürecin doğru zamanda uygun ölçüde gerçekleşmesi için sıkıca düzenlenmesi hayati önem taşımaktadır. Toplu olarak metaplastisite olarak adlandırılan aktiviteye bağlı mekanizmalar, bu temel hesaplama kısıtlamalarının uygulanmasına önemli bir rol sahibidir. Çeşitli hücreler arası sinyal yollarındaki elektrofizyolojik ve kimyasal değişiklikler, sinapsların plastisitesini ifade etme kabiliyetindeki kalıcı değişiklikleri tetikleyebilir. Bu durumun oluşmasını sağlayan etki mekanizmaları; metaplastisitenin öğrenme ve bellekteki etkisinin kalıcılığının sağlanması sürecini nasıl etkileyebileceği göz önünde bulundurulmuş ve öğrenme ve bellek sürecinde metaplastisitenin altında yatan nörofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve priming stimülasyon protokollerinin optimize edilmesi için, yaygın olarak kullanılan 5 Hz priming stimülasyon protokolüne ek olarak; metaplastisite indüklenmesinde EPSP eğimi ve PS genlikleri parametrelerine göre posttetanik potansiyalizasyon ve idame dönemlerini

karşılaştırdığımız alternatif olarak belirlenen 2 Hz priming stimülasyonunun etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Bu bağlamda rol oynayan metaplastisite, işlevsel plastisitenin farklı formlarını etkileyen ve sinaptik plastisitenin plastisitesi yani bir üst düzey paterni olarak tanımlanan UDG / UDB kalıcılığını belirleyen bir formdur (Abraham ve Bear, 1996). Metaplastisite bir başka deyişle, aynı postsinaptik nöron veya nöron ağının önceki aktivitesiyle plastisite indüksiyonunun (yön, büyüklük, süre) modifikasyonunu ifade eder. Çeşitli metaplastisite çalışmaları, metaplastisitenin indüklenmesinin, plastisitenin kendisinin indüklenmesine belirgin bir şekilde öncülük ettiği paradigmalara odaklanmıştır. Metaplastisitenin varlığını tespit etmek ve sinaptik plastisiteyi destekleyen izolasyon mekanizmalarını araştırmak öğrenme ve bellek sürecinde önemlidir (Hulme ve ark., 2013).

Sinaptik plastisite etkinliği uyarlanabilir, yani stabil değildir, birçok nöronun gösterdiği yoğun aktivite ile dinamiklik sağlar (Abraham ve Tate, 1997). Nöronlarda tekrarlayan AP sonrası hücreler daha büyük postsinaptik potansiyeller oluştururlar. Presinaptik nöronun yüksek frekanslı uyarılması (500-1000 AP/sn) tetanik stimülasyon oluşturur. Tetanik stimülasyon oluşması sırasında postsinaptik potansiyel şiddetinin artması potensiyasyon, sonrasında bir süre daha devam etmesi sonucu oluşan genlik artışı ise posttetanik potensiyasyon olarak tanımlanır. Bu artan yönde güçlenme genelde birkaç dakika sürmesine rağmen 60 dakika ve üzeri sürdüğü de yapılan çalışmalarda görülmektedir (Kandel ve ark., 2000).

Yapılan elektrofizyolojik kayıtlar sırasında, eğitimdeki değişiklikler alan EPSP ve PS genliği olarak iki kriter şeklinde kaydedildi. EPSP alanının eğimi, potansiyelin ilk negatif sapmasının en dik yükselişinde ölçüldü. PS genliği, uyarılmış potansiyelin ilk pozitif sapmasının zirvesinden aşağıdaki negatif sapmanın zirvesine ölçüldü. EPSP, eksitator nörotransmitterin presinaptik salınımı nedeniyle pozitif yüklü iyonların postsinaptik hücreye akmasından kaynaklanan geçici postsinaptik membran depolarizasyonudur. Tek bir nöronun hücre dışı EPSP'sini kodlamak, bir tek nöron aktivitesinden gelen sinyal çok küçük olduğu için pek mümkün değildir. Bununla birlikte, hipokampüsteki nöronlar, aynı alanda sinaptik girdiler aldıkları şekilde aynı yönde sıkıca toplanırlar. Bu nedenle, bir hipokampal nöron popülasyonunu aynı anda uyarırken, kendi EPSP'leri, bir alan kaydı elektrotu ile hücre dışı olarak

kaydedilebilecek alan EPSP (fEPSP) olarak adlandırılan bir sinyal vermek üzere bir araya getirebilir. PS ise, eylem potansiyellerinin oluşması ve yayılmasıyla ilgili iyonların hareketinin bir sonucu olarak elektrik potansiyelindeki değişimdir. PS genellikle sinaptik olarak indüklenen ateşlemeyi yansıtır ve bu nedenle bir alan uyarıcı postsinaptik potansiyel olarak sınıflandırılabilir. Hipokampus gibi beynin bazı bölgelerinde, nöronlar hepsi aynı bölgede sinaptik girdiler alacak şekilde düzenlenir. Bu nöronlar aynı oryantasyonda oldukları için, aksiyon potansiyellerinin oluşumundan gelen hücre dışı sinyaller iptal edilmez, daha ziyade bir alan elektrotuyla kolayca kaydedilebilecek bir sinyal vermek için toplanır. PS genellikle nöral hücre gövdelerine veya aksonlarına yakın yerleştirilmiş hücre dışı bir elektrotla kaydedilir. Hipokampal alan potansiyellerinin ilk yorumu Per Andersen tarafından geliştirilmiştir. Kullanılan uyaran parametrelerinin daha iyi karakterizasyonu ve farklı hayvanlar arasında kullanılan uyaran yoğunluğunun karşılaştırılması (standardizasyon) için, EPSP'nin yanı sıra PS genliğinin kaydedilmesi önemlidir. Tek başına EPSP'nin bir asimptotik seviyeye ulaşmadığı, böylece maksimum bir EPSP'nin belirli bir miktarı için uyaran yoğunluğunun tam olarak belirlenmesi imkânsız olduğu bilinmektedir. Bu sınırın üstesinden gelmek için, popülasyonun spike genliğinin de kaydedilmesi gerekli görünmektedir, çünkü bu parametre daha yüksek uyaran yoğunluklarında asimptotik, maksimum bir düzeye ulaşır, böylece uyaran yoğunluklarının daha iyi bir standardizasyonunu / normalizasyonunu garanti eder (Scherf ve ark., 2010).

Kimyasal sinapsların etkinliği kısa ve uzun süreli olarak düzenlenebilir. Sinaptik plastisite, nöron içinde oluşan, istirahat potansiyeli ve aksiyon potansiyellerinin ateşleme seviyesini değiştiren intrinsik süreçler ve diğer nöronlardan gelen sinaptik "input" gibi ekstrinsik faktörler ile iki şekilde modüle edilebilir. İntrinsik hücresel mekanizmalar serbest kalsiyum düzeylerini düzenlerler. Transmitter salınması intrasellüler  $Ca^{++}$  düzeylerine büyük ölçüde bağımlılık gösterir. Bazı membranlarda presinaptik sonlanmaya sürekli spontan  $Ca^{++}$  girişi vardır. Bu giriş, depolarizasyon ile artar, hiperpolarizasyon ile azalır. Bu durumda, membran depolarizasyonundaki hafif bir artış, bazal  $Ca^{++}$  girişini ve bunu takiben AP'inde salınan transmitter miktarını artırabilir. Aksine hiperpolarizasyonda da azalma olacaktır.

Sonuç olarak akson terminale giren  $Ca^{++}$  miktarı üzerinden istirahat membran potansiyelindeki oluşan küçük değişiklikler ile, bir nöronun sinaps etkinliğinin

modülasyonu mümkündür. Deneysel olarak uygulanan elektrofizyolojik uyarılar ile modülasyon sağlanabilir. Deneysel hayvanlarında UDG ve UDB gibi sinaptik etkinlikteki uzun süreli değişiklik süreçleri, deneysel olarak hücre dışı alan potansiyellerinin kaydedilmesi ile sıkça araştırılmaktadır. UDG yeni sinaptik bağlantıların kurulmasında rol oynarken, UDB ise belirli bir süre boyunca kullanılmamış sinaptik girdilerin silinmesine neden olur (Lynch, 2004; Massey ve Bashir, 2007). Priming stimülasyonu ise, sinaptik aktivitede direkt bir değişiklik oluşturmaksızın, sonraki UDG cevaplarının aktivitesinde değişikliklere sebep olur.

Perforant yolun kısa süreli yüksek frekans uyarımı, birkaç gün hatta haftalarca sürebilen sinaptik etkinlikte uzun süreli bir gelişime neden olabilir (Abraham ve Williams, 2008). Hipokampusun CA1 bölgesinde farklı sinaptik plastisite formlarının araştırılmasında genellikle EPSP alanını kaydetmek için ipsilateral stratum radiatumuna bir kayıt elektrodu yerleştirilir. Stimülasyon elektrotları, ilişkisel girdiyi uyarmak için ipsilateral CA3'e veya kontralateral CA1 veya CA3 bölgesine implante edilir (Leung ve ark., 1995). CA1 bölgesinde kaydedilen alan potansiyeli, yani alan EPSP, afferentlerin uyarılmasından sonra, stimülasyon elektrodunun yerine bağlı olarak tipik bir dalga formu ile olarak karakterize edilir. Bu tür bir priming, UDG ve UDB gibi sinaptik plastisiteyi araştırmak için yapılan birçok çalışmada kullanılmıştır (Kemp ve Manahan-Vaughan, 2004; Dorralp ve Leung, 2008). Çalışmada hem alan EPSP'si hem de PS genliği, deneylerden önce alınan bir girdi-çıkışı (I / O) ilişkisinde tanımlanan farklı test yoğunluklarında incelenmiştir. Uyarın yoğunluğu, EPSP alanının normalleştirilmiş eğimine ve PS genliğine göre seçildi.

Hücre bazda, ilişkisel uzun süreli hafıza, "sinaptik etiketleme ve yakalama" (STC) adı verilen bir süreç olan zayıf ve kuvvetli aktive olmuş sinapsların belirli bir zaman diliminde sinerjetik birleşmesi nedeniyle oluşturulur veya korunur. STC, kısa süreli belleğin zamana bağlı bir şekilde uzun süreli belleğe nasıl dönüştürüldüğüne dair kavramsal bir temel sağlar.

Ryanodin reseptörü (RyR) aktivasyonu veya metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluR'ler) sinaptik aktivasyonu tarafından indüklenen metaplastisite, büyük ölçüde sinaptik etiketin dayanıklılığını uzatır, böylece uzun süreli belleğin depolanmasına aracılık eden etkileşimler için zaman penceresini uzatır. Dolayısıyla, zayıf sinapsların, ilişkisel bellek oluşumunun "geç" safhasındaki güçlü sinapslarla birleşmesi, yalnızca

metaplastisite süreçleriyle gerçekleşir. Örneğin, önceki grup 1 mGluR aktivasyonu, UDG indüksiyonu için eşiği azaltır, böylece sonraki UDG'nin indüksiyonunu ve kalıcılığını kolaylaştırır (Raymond ve ark.,2000). Bazı yapılan çalışmalarda, ryanodin veya kafein gibi RyR agonistinin ventral hipokampüste (VH) UDG'yi kolaylaştırabildiği, ancak dorsal hipokampüste (DH) kolaylaştırmadığı ve bu farklılıkların RyR'lerin farklı dağılımından kaynaklandığı bildirilmiştir (Grigoryan ve ark., 2012).

Grup 1 mGluR'lerin önceden aktivasyonu, hipokampüste UDG'nin hem indüklenmesini hem de kalıcılığını kolaylaştırır. Kolaylaştırılmış indüksiyon, muhtemelen, sonradan hiperpolarizasyonların (AHP'ler) depresyonunu ve AMPA reseptörlerinin ekstrasinaptik zara taşınımını içerirken, kolaylaştırılmış kalıcılık da lokal protein sentezini gerektirir. Sinapslar arasında heterosinaptik metaplastisite de oluşabilir. Protein sentezinin bir sinaps kümesinde aktivite ile uyarılması, zayıf bir şekilde aktive edilmiş sinapsların ikinci bir setinde çalışan sinaptik bir etiketleme ve yakalama işlemi yoluyla UDG'nin kalıcılığını kolaylaştırabilir. Sinaptik plastisitede uzun süren değişikliklerin farklı biçimlerinin indüksiyonu için stimülasyon kuvveti, sadece uygulanan paterne, sıklığına ve uyarın sayısına değil, aynı zamanda uyarın şiddetine da bağlıdır (Reymann ve Frey, 2007; Sajikumar ve ark., 2008)

Çalışma bulgularına göre deney gruplarının dentat girus bölgesindeki nöronlardan bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında uyarı şiddetinin artmasıyla PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin arttığı bulundu. Fakat frekans değişiminin (2Hz, 5Hz) bu durumu etkilemediği görüldü. Bu durum bazal kayıt döneminde frekans değişimlerinin YFU olmadığı UDG cevaplarını etkilenmediği şeklinde yorumlandı. Ayrıca uyarın şiddetinin belli bir seviyeye kadar artırılmasının (PS genliği ve EPSP eğimi ile uyarı şiddeti grafiği değerlerinde plato durumuna geçişine kadar) bazal kayıt döneminde potansiyalizasyon sağladığı yani bilginin alınmasında aktif nöron sayısı ve sinaptik potansiyellerin arttığı görüldü ve bu durumun bilginin kalıcılığının sağlanmasında uyarın şiddetinin önemli olduğu şeklinde yorumlandı.

Hipokampal sinapslar 2 Hz ile prime edildiğinde post tetanik potansiyalizasyon döneminde PS genliklerinin bazal kayıtlara göre potansiyelize olduğu, ancak EPSP eğimlerinin potansiyelize olmadığı bulundu. İdame döneminde ise hem PS genliğinde

hem de EPSP eğiminde anlamlı farklılık bulunmadı. Hipokampal sinapslar 5 Hz ile prime edildiğinde, PS genliklerinde post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemlerinin bazal kayıtlara göre potansiyelize olduğu görüldü. EPSP eğimlerinde ise bazal kayıtlara göre post tetanik potansiyalizasyon döneminde potansiyalizasyon görülürken, idame döneminde potansiyalizasyon görülmedi. Bu da sinapsların 5 Hz ile prime edildiğinde kısa süreli geçici bir potansiyalizasyon gösterdiğini ifade eder.

Gruplar arası karşılaştırmalar sonucunda ise; PS genlikleri için 2 Hz ve 5 Hz ile prime edilen gruplar arasında idame döneminde anlamlı farklılık bulundu, fakat post tetanik potansiyalizasyon döneminde anlamlı farklılık bulunmadı. EPSP eğimleri için ise, post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemlerinde anlamlı farklılık bulunmadı. Hem 5 Hz hem de 2 Hz priming stimülasyonunun sonraki UDG yanıtlarında meydana getireceği değişiklikler, sıçan hipokampal dentat girusta in vivo olarak araştırmak üzere gerçekleştirilen çalışma bulgularına göre; her iki frekansın da PS genliklerinde sinaptik güçlenmeye yol açtığı gözlemlendi. Ancak, 2 Hz priming protokolü uygulanan sinapslarda meydana gelen güçlenme 5 Hz ile prime edilen sinapslardaki gibi güçlü değildi. Bu bulgu, metaplastisitenin frekansa bağlı olarak indüklenebileceği hakkında bir kanıt sunmaktadır. Ayrıca yaygın kullanılan 5 Hz priming protokolüne ek olarak 2 Hz priming protokolünün de metaplastisite çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Son yıllarda, hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, metaplastisitenin ağ işlevi ve davranışına önemli ölçüde katkıda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar metaplastisitenin insan beyinde de etkili olduğu ve doğada çoğunlukla homeostatik olduğu, yani ağ aktivitesinin fizyolojik bir aralık içinde tutulduğu fikrini desteklemektedir. Ancak, kortikal uyarılabilirlik veya öğrenme üzerindeki etkileri artırabilen homeostatik olmayan metaplastisite de tarif edilmiştir. Mevcut kanıtlar anormal metaplastisitenin bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların altında olabileceğini göstermektedir. Metaplastisite mekanizmalarını kullanma yeteneği, nörolojik bozukluğu olan bireylerde bilişi geliştirmeyi amaçlayan tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Metaplastisite paradigmaları iskemik önkoşullama ile ortak noktaları da paylaşır, bu nedenle risk altındaki bireylerde inmeyi önlemek için hedefler sunabilir (Müller-Dahlhaus ve Ziemann, 2015).



Sonuç olarak, metaplastisite, plastisite eşiklerinin ana düzenleyicisidir ve bu nedenle sinapsların plastisitenin tam ifadesine izin verecek bir aralıkta çalışmasını sağlamada kilit bir role sahiptir. Bu da bilgi işlem ve depolama için ağların uygun bir seviyede çalışmasına yardımcı olur (Abraham, 2008). Farklı metaplastisite biçimlerinin temelini oluşturan mekanizmaları ve bunların ağ dinamikleri ve davranışsal öğrenmeye katkılarını netleştirmek için hala önemli araştırmalara ihtiyaç vardır.



## **6.KAYNAKLAR**

- Abraham WC. How long will long-term potentiation last? *Philos T Roy Soc B*, 2003;358(1432): 735-744.
- Abraham WC. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 2008;9(5): 387.
- Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 1996;19(4): 126-130.
- Abraham WC, Logan B, Greenwood JM, Dragunow M. Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J Neurosci*, 2002;22(21): 9626-9634.
- Abraham WC, Tate WP. Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*, 1997;52(4): 303-323.
- Abraham WC, Williams JM. LTP maintenance and its protein synthesis-dependence. *Neurobiol Learn Mem*, 2008;89(3): 260-268.
- Abrahams S, Morris RG, Polkey CE, Jarosz JM, Cox TC, Graves M, Pickering A. Hippocampal involvement in spatial and working memory: a structural MRI analysis of patients with unilateral mesial temporal lobe sclerosis. *Brain Cogn*, 1999;41(1): 39-65.
- Ahi J, Radulovic J, Spiess J. The role of hippocampal signaling cascades in consolidation of fear memory. *Behav Brain Res*, 2004;149(1): 17-31.
- Allen JW, Ivanova SA, Fan L, Espey MG, Basile AS, Faden AI. Group II metabotropic glutamate receptor activation attenuates traumatic neuronal injury and improves neurological recovery after traumatic brain injury. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999;290(1): 112-120.
- Amaral DG. Hippocampal formation. *The Human Nervous System*. Paxinos G (Edt) P. California, Academic Press. 1990:1240.

- Ambrosini A, Bresciani L, Fracchia S, Brunello N, Racagni G. Metabotropic glutamate receptors negatively coupled to adenylate cyclase inhibit N-methyl-D-aspartate receptor activity and prevent neurotoxicity in mesencephalic neurons in vitro. *Mol Pharmacol*, 1995;47(5): 1057-1064.
- Andersen P, Bliss T, Skrede KK. Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Exp Brain Res*, 1971;13(2): 222-238.
- Andersen PE, Morris RE, Amaral DE, Bliss T, O'Keefe JE. "The hippocampus book." New York, NY, USA: Oxford University Press 2007:832.
- Artis AS, Bitiktas S, Taskin E, Dolu N, Liman N, Suer C. Experimental hypothyroidism delays field excitatory post-synaptic potentials and disrupts hippocampal long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampal formation and Y-maze performance in adult rats. *J Neuroendocrinol*, 2012;24(3): 422-433.
- Asztély F, Gustafsson B. Ionotropic glutamate receptors. *Mol Neurobiol*, 1996;12(1): 1.
- Baddeley A. Working memory, thought, and action, OUP Oxford 2007.
- Bannerman DM, Grubb M, Deacon RM, Yee BK, Feldon J, Rawlins JN. Ventral hippocampal lesions affect anxiety but not spatial learning. *Behav Brain Res*, 2003;139(1-2): 197-213.
- Bannerman DM, Yee BK, Good MA, Heupel MJ, Iversen SD, Rawlins JN. Double dissociation of function within the hippocampus: a comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions. *Behav Neurosci*, 1999;113(6): 1170-1188.
- Bashir ZI, Alford S, Davies SN, Randall AD, Collingridge GL. Long-term potentiation of NMDA receptor-mediated synaptic transmission in the hippocampus. *Nature*, 1991;349(6305): 156.
- Baskys A, Fang L, Bayazitov I. Activation of neuroprotective pathways by metabotropic group I glutamate receptors: a potential target for drug discovery? *Ann Ny Acad Sci*, 2005;1053(1): 55-73.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain, Lippincott Williams & Wilkins 2007:857.
- Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol*, 1994;4(3): 389-399.

- Behnisch T, Reymann KG. Thapsigargin blocks long-term potentiation induced by weak, but not strong tetanisation in rat hippocampal CA1 neurons. *Neurosci Lett*, 1995;192(3): 185-188.
- Bekkers JM. Pyramidal neurons. *Curr Biol*, 2011;21(24): R975.
- Ben-Ari Y, Aniksztejn L, Bregestovski P. "Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction." *Trends Neurosci*, 1992;15(9): 333-339.
- Bennett IJ, Rivera HG, Rypma B. Isolating age-group differences in working memory load-related neural activity: assessing the contribution of working memory capacity using a partial-trial fMRI method. *Neuroimage*, 2013;72: 20-32.
- Bi GQ, Poo MM. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 1998;18(24): 10464-10472.
- Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993;361(6407): 31.
- Bliss TV, Lømo T. Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973;232(2): 331-356.
- Bonfanti L, Peretto P. Adult neurogenesis in mammals--a theme with many variations. *Eur J Neurosci*, 2011;34(6): 930-950.
- Bonnevie T, Dunn B, Fyhn M, Hafting T, Derdikman D, Kubie JL, Roudi Y, Moser EI, Moser MB. Grid cells require excitatory drive from the hippocampus. *Nat Neurosci*, 2013;16(3): 309-317.
- Bonsi P, Cuomo D, De Persis C, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P, Pisani A. Modulatory action of metabotropic glutamate receptor (mGluR) 5 on mGluR1 function in striatal cholinergic interneurons. *Neuropharmacology*, 2005;49: 104-113.
- Boulter J, Hollmann M, O'Shea-Greenfield A, Hartley M, Deneris E, Maron C, Heinemann S. Molecular cloning and functional expression of glutamate receptor subunit genes. *Science*, 1990;249(4972): 1033-1037.
- Bozon B, Kelly A, Josselyn SA, Silva AJ, Davis S, Laroche S. MAPK, CREB and zif268 are all required for the consolidation of recognition memory. *Philos T Roy Soc B*, 2003;358(1432): 805-814.

- Bruce D. Fifty years since Lashley's In search of the Engram: refutations and conjectures. *J Hist Neurosci*, 2001;10(3): 308-318.
- Bruno V, Copani A, Knöpfel T, Kuhn R, Casabona G, Dell'Albani P, Condorelli D, Nicoletti F. Activation of metabotropic glutamate receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis amplifies NMDA-induced neuronal degeneration in cultured cortical cells. *Neuropharmacology*, 1995;34(8): 1089-1098.
- Buisson A, Yu SP, Choi DW. DCG IV selectively attenuates rapidly triggered NMDA-induced neurotoxicity in cortical neurons. *Eur J Neurosci*, 1996;8(1): 138-143.
- Bukalo O, Lee PR, Fields RD. BDNF mRNA abundance regulated by antidromic action potentials and AP-LTD in hippocampus. *Neurosci Lett*, 2016;635: 97-102.
- Calverley R, Jones D. Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity. *Brain Res Rev*, 1990;15(3): 215-249.
- Camina E, Güell F. The neuroanatomical, neurophysiological and psychological basis of memory: Current models and their origins. *Front Pharmacol*, 2017;8: 438.
- Castellucci V, Carew T, Kandel E. Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia californica*. *Science*, 1978;202(4374): 1306-1308.
- Cave CB, Squire LR. Intact verbal and nonverbal short-term memory following damage to the human hippocampus. *Hippocampus*, 1992;2(2): 151-163.
- Chard PS, Jordán J, Marcuccilli CJ, Miller RJ, Leiden JM, Roos RP, Ghadge GD. "Regulation of excitatory transmission at hippocampal synapses by calbindin D28k." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1995;92(11): 5144-5148.
- Christie BR, Abraham WC. Priming of associative long-term depression in the dentate gyrus by  $\theta$  frequency synaptic activity. *Neuron*, 1992;9(1): 79-84.
- Christie BR, Stellwagen D, Abraham WC. Reduction of the threshold for long-term potentiation by prior theta frequency synaptic activity. *Hippocampus*, 1995;5(1): 52-59.
- Chu Z, Hablitz JJ. Quisqualate induces an inward current via mGluR activation in neocortical pyramidal neurons. *Brain Res*, 2000;879(1-2): 88-92.
- Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacol*, 2008;33(1): 18.
- Clark KA, Collingridge GL. Synaptic potentiation of dual component excitatory postsynaptic currents in the rat hippocampus. *J Physiol*, 1995;482(1): 39-52.

- Coan E, Irving A, Collingridge G. Low-frequency activation of the NMDA receptor system can prevent the induction of LTP. *Neurosci Lett*, 1989;105(1-2): 205-210.
- Cowansage KK, Shuman T, Dillingham BC, Chang A, Golshani P, Mayford M. Direct reactivation of a coherent neocortical memory of context. *Neuron*, 2014;84(2): 432-441.
- Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 2001;11(3): 327-335.
- Davies CH, Starkey SJ, Pozza MF, Collingridge GL. GABA<sub>B</sub> autoreceptors regulate the induction of LTP. *Nature*, 1991;349(6310): 609.
- Davis S, Vanhoutte P, Pages C, Caboche J, Laroche S. The MAPK/ERK cascade targets both Elk-1 and cAMP response element-binding protein to control long-term potentiation-dependent gene expression in the dentate gyrus in vivo. *J Neurosci*, 2000;20(12): 4563-4572.
- Debanne D, Daoudal G, Sourdet V, Russier M. Brain plasticity and ion channels. *J Physiol-Paris*, 2003;97(4-6): 403-414.
- Delghandi MP, Johannessen M, Moens U. The cAMP signalling pathway activates CREB through PKA, p38 and MSK1 in NIH 3T3 cells. *Cell Signal*, 2005;17(11): 1343-1351.
- Dickinson BA, Jo J, Seok H, Son GH, Whitcomb DJ, Davies CH, Sheng M, Collingridge GL, Cho K. A novel mechanism of hippocampal LTD involving muscarinic receptor-triggered interactions between AMPARs, GRIP and liprin- $\alpha$ . *Mol Brain*, 2009;2(1): 18.
- Dingledine R, Conn PJ. Peripheral glutamate receptors: molecular biology and role in taste sensation. *J Nutr*, 2000;130(4): 1039S-1042S.
- Doralp S, Leung LS. Cholinergic modulation of hippocampal CA1 basal-dendritic long-term potentiation. *Neurobiol Learn Mem*, 2008;90(2): 382-388.
- Dubinsky JM. Intracellular calcium levels during the period of delayed excitotoxicity. *J Neurosci*, 1993;13(2): 623-631.
- Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *How We Learn; How We Remember: Toward An Understanding Of Brain And Neural Systems: Selected Papers of Leon N Cooper*, World Scientific. 1995: 200-204.

- Ebert DH, Greenberg ME. Activity-dependent neuronal signalling and autism spectrum disorder. *Nature*, 2013;493(7432): 327.
- Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, Fried I. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 2003;425(6954): 184-188.
- Endoh T. Characterization of modulatory effects of postsynaptic metabotropic glutamate receptors on calcium currents in rat nucleus tractus solitarius. *Brain Res*, 2004;1024(1-2): 212-224.
- Eysenck M. Attention and arousal: Cognition and performance, Springer Science & Business Media 2012:214.
- Flexner JB, Flexner LB, Stellar E. Memory in mice as affected by intracerebral puromycin. *Science*, 1963;141(3575): 57-59.
- Foerde K, Knowlton BJ, Poldrack RA. Modulation of competing memory systems by distraction. *Proc Natl Acad Sci, USA* 2006;103(31): 11778-11783.
- Fujii S, Sasaki H, Mikoshiba K, Kuroda Y, Yamazaki Y, Taufiq AM, Kato H. A chemical LTP induced by co-activation of metabotropic and N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in hippocampal CA1 neurons. *Brain Res*, 2004;999(1): 20-28.
- Fukunaga K, Stoppini L, Miyamoto E, Muller D. Long-term potentiation is associated with an increased activity of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Biol Chem*, 1993;268(11): 7863-7867.
- Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature*, 2005;438(7065): 185.
- Gabriel L, Lvov A, Orthodoxou D, Rittenhouse AR, Kobertz WR, Melikian HE. The acid-sensitive, anesthetic-activated potassium leak channel, KCNK3, is regulated by 14-3-3 $\beta$ -dependent, protein kinase C (PKC)-mediated endocytic trafficking. *J Biol Chem*, 2012;287(39): 32354-32366.
- Gean P-W, Lin J-H. D-2-amino-5-phosphonovalerate blocks induction of long-term depression of the NMDA receptor-mediated synaptic component in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 1993;158(2): 170-172.
- Giese KP, Fedorov NB, Filipkowski RK, Silva AJ. Autophosphorylation at Thr286 of the  $\alpha$  calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. *Science*, 1998;279(5352): 870-873.

- Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER. The long and the short of long-term memory--a molecular framework. *Nature*, 1986;322(6078): 419-422.
- Gold JJ, Bear MF. "A model of dendritic spine  $Ca^{2+}$  concentration exploring possible bases for a sliding synaptic modification threshold." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994;91(9): 3941-3945.
- Gomez-Lira G, Lamas M, Romo-Parra H, Gutierrez R. Programmed and induced phenotype of the hippocampal granule cells. *J Neurosci*, 2005;25(30): 6939-6946.
- Govindarajan A, Kelleher RJ, Tonegawa S. A clustered plasticity model of long-term memory engrams. *Nat Rev Neurosci*, 2006;7(7): 575.
- Graf P, Scahner DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn*, 1985;11(3): 501.
- Gray JA, McNaughton N. *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry Into the Function of the Septo-hippocampal System*, Oxford University Press 2003:424.
- Grayson DR. Laboratory of molecular neurobiology (1988–1994). *Pharmacol Res*, 2011;64(4): 339-343.
- Grigoryan G, Korkotian E, Segal M. Selective facilitation of LTP in the ventral hippocampus by calcium stores. *Hippocampus*, 2012;22(7): 1635-1644.
- Gross R. *Psychology: The science of mind and behaviour*. 7th edition, Hodder Education Hachette UK, 2015:1000.
- Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 2005;436(7052): 801-806.
- Harris EW, Cotman CW. Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. *Neurosci Lett*, 1986;70(1): 132-137.
- Hartley T, Burgess N, Lever C, Cacucci F, O'Keefe J. Modeling place fields in terms of the cortical inputs to the hippocampus. *Hippocampus*, 2000;10(4): 369-379.
- Harvey CD, Svoboda K. Locally dynamic synaptic learning rules in pyramidal neuron dendrites. *Nature*, 2007;450(7173): 1195.
- Hebb D. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. Oxford, England: Wiley, 1949:214.
- Hernandez RV, Navarro MM, Rodriguez WA, Martinez JL, LeBaron RG. Differences in the magnitude of long-term potentiation produced by theta burst and high



- frequency stimulation protocols matched in stimulus number. *Brain Res Protoc*, 2005;15(1): 6-13.
- Hinoi E, Ogita K, Takeuchi Y, Ohashi H, Maruyama T, Yoneda Y. Characterization with [3H] quisqualate of group I metabotropic glutamate receptor subtype in rat central and peripheral excitable tissues. *Neurochem Int*, 2001;38(3): 277-285.
- Holmes WR, Levy WB. Insights into associative long-term potentiation from computational models of NMDA receptor-mediated calcium influx and intracellular calcium concentration changes. *J Neurophysiol*, 1990;63(5): 1148-1168.
- Honoré T, Lauridsen J, Krogsgaard-Larsen P. The binding of [3H] AMPA, a structural analogue of glutamic acid, to rat brain membranes. *J Neurochem*, 1982;38(1): 173-178.
- [Http://spinwarp.ucsd.edu/NeuroWeb/Text/br-800epi.htm#anchor68761](http://spinwarp.ucsd.edu/NeuroWeb/Text/br-800epi.htm#anchor68761) (Erişim tarihi: 10.07.2019)
- Huang YY, Colino A, Selig DK, Malenka RC. The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation. *Science*, 1992;255(5045): 730-733.
- Hulme SR, Jones OD, Abraham WC. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci*, 2013;36(6): 353-362.
- Jiang W, Zhang Y, Xiao L, Van Cleemput J, Ji SP, Bai G, Zhang X. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J Clin Invest*, 2005;115(11): 3104-3116.
- Josselyn SA, Kohler S, Frankland PW. Finding the engram. *Nat Rev Neurosci*, 2015;16:521-534.
- Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 2001;294(5544): 1030-1038.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science*. 4th edition McGraw-hill Medical, New York 2000:1414.
- Kandel ER, Tauc L. Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*. *J Physiol*, 1965;181(1): 28-47.
- Kaptan Z, Üzümlü G. Erişkin Hipokampal Nörogenezin Öğrenme ve Hafıza Fonksiyonlarındaki Rolü. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2016;22(4).

- Katsuki H, Kaneko S, Tajima A, Satoh M. Separate mechanisms of long-term potentiation in two input systems to CA3 pyramidal neurons of rat hippocampal slices as revealed by the whole-cell patch-clamp technique. *Neurosci Res*, 1991;12(3): 393-402.
- Keinanen K, Wisden W, Sommer B, Werner P, Herb A, Verdoorn TA, Sakmann B, Seeburg PH. A family of AMPA-selective glutamate receptors. *Science*, 1990;249(4968): 556-560.
- Kemp A, Manahan-Vaughan D. "Hippocampal long-term depression and long-term potentiation encode different aspects of novelty acquisition." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2004;101(21): 8192-8197.
- Kim DY, Kim SH, Choi HB, Min C-k, Gwag BJ. High abundance of GluR1 mRNA and reduced Q/R editing of GluR2 mRNA in individual NADPH-diaphorase neurons. *Mol Cell Neurosci*, 2001;17(6): 1025-1033.
- Kjelstrup KG, Tuvnes FA, Steffenach HA, Murison R, Moser EI, Moser MB. Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proc Natl Acad Sci, USA* 2002;99(16): 10825-10830.
- Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*, 2015;25(23): R1116-1121.
- Koehl M, Abrous DN. A new chapter in the field of memory: adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*, 2011;33(6): 1101-1114.
- Komatsu Y. Age-dependent long-term potentiation of inhibitory synaptic transmission in rat visual cortex. *J Neurosci*, 1994;14(11): 6488-6499.
- Korte M, Kang H, Bonhoeffer T, Schuman E. A role for BDNF in the late-phase of hippocampal long-term potentiation. *Neuropharmacology*, 1998;37(4-5): 553-559.
- Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res*, 1986;368(2): 347-350.
- Lashley KS. In search of the engram. In *Society for Experimental Biology, Physiological mechanisms in animal behavior*. Oxford, England: Academic Press, 1954: pp. 454-482.
- Laube B, Kuhse J, Betz H. "Evidence for a tetrameric structure of recombinant NMDA receptors." *J Neurosci*, 1998;18(8): 2954-2961.

- Lea PM, Custer SJ, Vicini S, Faden AI. Neuronal and glial mGluR5 modulation prevents stretch-induced enhancement of NMDA receptor current. *Pharmacol Biochem Be*, 2002;73(2): 287-298.
- Lechner HA, Squire LR, Byrne JH. 100 years of consolidation remembering Muller and Pilzecker. *Learn Mem*, 1999;6(2): 77-87.
- Lee HK, Barbarosie M, Kameyama K, Bear MF, Huganir RL. Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature*, 2000;405(6789): 955.
- Lee HK, Kameyama K, Huganir RL, Bear MF. NMDA induces long-term synaptic depression and dephosphorylation of the GluR1 subunit of AMPA receptors in hippocampus. *Neuron*, 1998;21(5): 1151-1162.
- Leung LS, Roth L, Canning KJ. Entorhinal inputs to hippocampal CA1 and dentate gyrus in the rat: a current-source-density study. *J Neurophysiol*, 1995;73(6): 2392-2403.
- Li F, Tsien JZ. Memory and the NMDA receptors. *New Engl J Med*, 2009;361(3): 302.
- Li M, Zhong N, Lu S, Wang G, Feng L, Hu B. Cognitive Behavioral Performance of Untreated Depressed Patients with Mild Depressive Symptoms. *PLoS One*, 2016;11(1): e0146356.
- Lisman J. "A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1989;86(23): 9574-9578.
- Lisman J. The CaM kinase II hypothesis for the storage of synaptic memory. *Trends Neurosci*, 1994;17(10): 406-412.
- Lisman J. Long-term potentiation: outstanding questions and attempted synthesis. *Philos T Roy Soc B*, 2003;358(1432): 829-842.
- Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci*, 2002;3(3): 175.
- Liu X, Ramirez S, Pang PT, Puryear CB, Govindarajan A, Deisseroth K, Tonegawa S. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*, 2012;484(7394): 381-385.
- Liu Y, Zhang J. Recent development in NMDA receptors. *Chinese Med J-Peking*, 2000;113(10): 948-956.

- Lowenstein DH, Miles MF, Hatam F, McCabe T. Up regulation of calbindin-D28K mRNA in the rat hippocampus following focal stimulation of the perforant path. *Neuron*, 1991;6(4): 627-633.
- Lu WY, Man HY, Ju W, Trimble WS, MacDonald JF, Wang YT. Activation of synaptic NMDA receptors induces membrane insertion of new AMPA receptors and LTP in cultured hippocampal neurons. *Neuron*, 2001;29(1): 243-254.
- Lu Y, Ji Y, Ganesan S, Schloesser R, Martinowich K, Sun M, Mei F, Chao MV, Lu B. TrkB as a potential synaptic and behavioral tag. *J Neurosci*, 2011;31(33): 11762-11771.
- Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*, 2004;84(1): 87-136.
- Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*, 1998;280(5365): 921-924.
- Malenka RC. Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*, 1991;6(1): 53-60.
- Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 2004;44(1): 5-21.
- Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation--a decade of progress? *Science*, 1999;285(5435): 1870-1874.
- Mamad O, Stumpp L, McNamara HM, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Reilly RB, Tsanov M. Place field assembly distribution encodes preferred locations. *PLoS Biol*, 2017;15(9): e2002365.
- Mammen AL, Kameyama K, Roche KW, Huganir RL. Phosphorylation of the  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole4-propionic acid receptor GluR1 subunit by calcium/calmodulin-dependent kinase II. *J Biol Chem*, 1997;272(51): 32528-32533.
- Manabe T, Wyllie D, Perkel DJ, Nicoll RA. "Modulation of synaptic transmission and long-term potentiation: effects on paired pulse facilitation and EPSC variance in the CA1 region of the hippocampus." *J Neurophysiol* 1993;70(4): 1451-1459.
- Markowitsch HJ. Memory and amnesia. *Principles of cognitive and behavioral neurology* 2000; 257-293.
- Markowitsch HJ, Calabrese P. Neuroanatomy of memory. *Neuronal Bases and Psychological Aspects of Consciousness*, World Scientific. 1999: 17-40.

- Massey PV, Bashir ZI. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci*, 2007;30(4): 176-184.
- Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature*, 2004;429(6993): 761.
- Mayer ML. Glutamate receptor ion channels. *Curr Opin Neurobiol*, 2005;15(3): 282-288.
- McGaugh JL. Memory a century of consolidation. *Science*, 2000;287(5451): 248-251.
- Meldrum B, Garthwaite J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol Sci*, 1990;11(9): 379-387.
- Messaoudi E, Bårdsen K, Srebro B, Bramham CR. Acute intrahippocampal infusion of BDNF induces lasting potentiation of synaptic transmission in the rat dentate gyrus. *J Neurophysiol*, 1998;79(1): 496-499.
- Molnar E. Long-term potentiation in cultured hippocampal neurons. *Semin Cell Dev Biol*, 2011;22(5): 506-513.
- Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol*, 1989;29(1): 365-402.
- Morgado-Bernal I. Learning and memory consolidation: linking molecular and behavioral data. *Neuroscience*, 2011;176: 12-19.
- Morgan S, Teyler T. Electrical stimuli patterned after the theta-rhythm induce multiple forms of LTP. *J Neurophysiol*, 2001;86(3): 1289-1296.
- Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. *Nature*, 1991;354(6348): 31.
- Muir GM, Bilkey DK. Instability in the place field location of hippocampal place cells after lesions centered on the perirhinal cortex. *J Neurosci*, 2001;21(11): 4016-4025.
- Müller-Dahlhaus F, Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist*, 2015;21(2): 185-202.
- Nabavi S, Fox R, Proulx CD, Lin JY, Tsien RY, Malinow R. Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*, 2014;511(7509): 348.
- Nguyen PV, Abel T, Kandel ER. Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science*, 1994;265(5175): 1104-1107.

- O'Keefe J, Burgess N. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature*, 1996;381(6581): 425-428.
- O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, 1971;34(1): 171-175.
- O'Leary OF, Cryan JF. A ventral view on antidepressant action: roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis. *Trends Pharmacol Sci*, 2014;35(12): 675-687.
- Ohashi H, Maruyama T, Higashi-Matsumoto H, Nomoto T, Takeuchi Y. A Novel Binding Assay For Metabotropic Glutamate Receptors Using [3H]  $\alpha$ -Quisqualic Acid And Recombinant Receptors. *Z Naturforsch C*, 2002;57(3-4): 348-355.
- Palmer M, Irving A, Seabrook G, Jane D, Collingridge G. The group I mGlu receptor agonist DHPG induces a novel form of LTD in the CA1 region of the hippocampus. *Neuropharmacology*, 1997;36(11-12): 1517-1532.
- Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*, 2007;7(1): 39-47.
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neuro Psychiatr*, 1937;38(4): 725-743.
- Penfield W, Jasper H. "Epilepsy and the functional anatomy of the human brain." Oxford, England: Little, Brown & Co, 1954.
- Pérez-Otaño I, Ehlers MD. Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trends Neurosci*, 2005;28(5): 229-238.
- Perez Y, Chapman C, Woodhall G, Robitaille R, Lacaille JC. Differential induction of long-lasting potentiation of inhibitory postsynaptic potentials by theta patterned stimulation versus 100-Hz tetanization in hippocampal pyramidal cells in vitro. *Neuroscience*, 1999;90(3): 747-757.
- Perkinton MS, Sihra TS, Williams RJ.  $Ca^{++}$  permeable AMPA receptors induce phosphorylation of cAMP response element-binding protein through a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent stimulation of the mitogen-activated protein kinase signaling cascade in neurons. *J Neurosci*, 1999;19(14): 5861-5874.
- Petroff OA. Book review: GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist*, 2002;8(6): 562-573.

- Platt SR. The role of glutamate in central nervous system health and disease a review. *The Vet J*, 2007;173(2): 278-286.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. *Circuits within the basal ganglia system*. Neuroscience, 2nd edition, Sinauer Associates Sunderland. 2001.
- Quirk GJ, Muller RU, Kubie JL. The firing of hippocampal place cells in the dark depends on the rat's recent experience. *J Neurosci*, 1990;10(6): 2008-2017.
- Ramirez S, Liu X, Lin P-A, Suh J, Pignatelli M, Redondo RL, Ryan TJ, Tonegawa S. Creating a false memory in the hippocampus. *Science*, 2013;341(6144): 387-391.
- Raymond CR. LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the 'long' in long-term potentiation. *Trends Neurosci*, 2007;30(4): 167-175.
- Raymond CR, Redman SJ. Spatial segregation of neuronal calcium signals encodes different forms of LTP in rat hippocampus. *J Physiol*, 2006;570(1): 97-111.
- Raymond CR, Thompson VL, Tate WP, Abraham WC. Metabotropic glutamate receptors trigger homosynaptic protein synthesis to prolong long-term potentiation. *J Neurosci*, 2000;20(3): 969-976.
- Redondo RL, Kim J, Arons AL, Ramirez S, Liu X, Tonegawa S. Bidirectional switch of the valence associated with a hippocampal contextual memory engram. *Nature*, 2014;513(7518): 426.
- Reijmers LG, Perkins BL, Matsuo N, Mayford M. Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science*, 2007;317(5842): 1230-1233.
- Reymann KG, Frey JU. The late maintenance of hippocampal LTP: Requirements, phases, synaptic tagging, late-associativity and implications. *Neuropharmacology*, 2007;52(1): 24-40.
- Ryan TJ, Roy DS, Pignatelli M, Arons A, Tonegawa S. Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science*, 2015;348(6238): 1007-1013.
- Sadler TW. *Langman's medical embryology*, Lippincott Williams & Wilkins 2011.
- Sajikumar S, Navakkode S, Frey JU. Distinct single but not necessarily repeated tetanization is required to induce hippocampal late-LTP in the rat CA1. *Learn Memory*, 2008;15(2): 46-49.

- Sandman CA, Wadhwa P, Hetrick W, Porto M, Peeke HV. Human fetal heart rate dishabituation between thirty and thirty two weeks gestation. *Child Dev*, 1997;68(6): 1031-1040.
- Schacter D, Gilbert D, Wegner D, Hood BM. *Psychology: European Edition*, Macmillan International Higher Education 2011:808.
- Schacter D, Tulving E. *Memory systems*. Cambridge, MIT Press 1994.
- Schacter DL, Addis DR. The cognitive neuroscience of constructive memory: remembering the past and imagining the future. *Philos T Roy Soc B*, 2007;362(1481): 773-786.
- Schacter DL, Addis DR, Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci*, 2007;8(9): 657.
- Scherf T, Frey JU, Frey S. Simultaneous recording of the field-EPSP as well as the population spike in the CA1 region in freely moving rats by using a fixed “double”-recording electrode. *J Neurosci Meth*, 2010;188(1): 1-6.
- Schneggenburger R, Zhou Z, Konnerth A, Neher E. Fractional contribution of calcium to the cation current through glutamate receptor channels. *Neuron*, 1993;11(1): 133-143.
- Schoepp D, Bockaert J, Sladeczek F. Pharmacological and functional characteristics of metabotropic excitatory amino acid receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 1990;11(12): 508-515.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosur Ps*, 1957;20(1): 11.
- Sendrowski K, Sobaniec W. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep*, 2013;65(3): 555-565.
- Sherwood L. *Human physiology: from cells to systems*, Cengage learning 2015.
- Skeberdis VA, Lan JY, Opitz T, Zheng X, Bennett MV, Zukin RS. mGluR1 mediated potentiation of NMDA receptors involves a rise in intracellular calcium and activation of protein kinase C. *Neuropharmacology*, 2001;40(7): 856-865.
- Squire LR. *Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*. *Psychol Rev*, 1992;99(2): 195-231.
- Squire LR. The legacy of patient HM for neuroscience. *Neuron*, 2009;61(1): 6-9.
- Squire LR. *Memory and brain systems: 1969–2009*. *J Neurosci*, 2009;29(41): 12711-12716.



- Squire LR, Zola-Morgan JT. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci*, 2011;34: 259-288.
- Staubli U, Scafidi J. Studies on long-term depression in area CA1 of the anesthetized and freely moving rat. *J Neurosci*, 1997;17(12): 4820-4828.
- Stäubli U, Scafidi J, Chun D. GABA<sub>B</sub> receptor antagonism: Facilitatory effects on memory parallel those on LTP induced by TBS but not HFS. *J Neurosci*, 1999;19(11): 4609-4615.
- Steinhäuser C, Gallo V. News on glutamate receptors in glial cells. *Trends Neurosci*, 1996;19(8): 339-345.
- Stella F, Cerasti E, Si B, Jezek K, Treves A. Self-organization of multiple spatial and context memories in the hippocampus. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012;36(7): 1609-1625.
- Stevens CF. A million dollar question: does LTP= memory?. *Neuron*, 1998;20(1): 1-2.
- Sugiyama H, Ito I, Hirono C. A new type of glutamate receptor linked to inositol phospholipid metabolism. *Nature*, 1987;325(6104): 531.
- Sutherland RJ, Weisend MP, Mumby D, Astur RS, Hanlon FM, Koerner A, Thomas MJ, Wu Y, Moses SN, Cole C, Hamilton DA, Hoising JM. Retrograde amnesia after hippocampal damage: recent vs. remote memories in two tasks. *Hippocampus*, 2001;11(1): 27-42.
- Suzuki M, Hagino H, Nohara S, Zhou S, Kawasaki Y, Takahashi T, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi M. Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb Cortex*, 2005;15(2): 187-193.
- Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, Linden A-M, Monn JA, Schoepp DD. Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 2005;4(2): 131.
- Szpunar KK. Episodic Future Thought: An Emerging Concept. *Perspect Psychol Sci*, 2010;5(2): 142-162.
- Tanaka J, Horiike Y, Matsuzaki M, Miyazaki T, Ellis-Davies GC, Kasai H. Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. *Science*, 2008;319(5870): 1683-1687.
- Teichberg VI. Glial glutamate receptors: likely actors in brain signaling. *Faseb J*, 1991;5(15): 3086-3091.

- Teyler TJ, DiScenna P. Long-term potentiation. *Annu Rev Neurosci*, 1987;10(1): 131-161.
- Thiagarajan TC, Lindskog M, Tsien RW. Adaptation to synaptic inactivity in hippocampal neurons. *Neuron*, 2005;47(5): 725-737.
- Thiagarajan TC, Piedras-Renteria ES, Tsien RW.  $\alpha$ - and  $\beta$ CaMKII: inverse regulation by neuronal activity and opposing effects on synaptic strength. *Neuron*, 2002;36(6): 1103-1114.
- Thompson RF. In search of memory traces. *Annu Rev Psychol*, 2005;56: 1-23.
- Tien RD, Felsberg GJ, Crain B. Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high-resolution fast spin-echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *Am J Roentgenol*, 1992;159(6): 1309-1313.
- Tonegawa S, Liu X, Ramirez S, Redondo R. Memory Engram Cells Have Come of Age. *Neuron*, 2015;87(5): 918-931.
- Toyoda H, Li X-Y, Wu L-J, Zhao M-G, Descalzi G, Chen T, Koga K, Zhuo M. Interplay of amygdala and cingulate plasticity in emotional fear. *Neural Plast*, 2011;2011:813749.
- Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, Castellano JM, Mosher KI, Luo J, Smith LK, Bieri G, Lin K, Berdnik D. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med*, 2014;20(6): 659.
- Waddell S, Quinn WG. What can we teach *Drosophila*? What can they teach us?. *Trends Genet*, 2001;17(12): 719-726.
- Wagner J, Alger B. GABAergic and developmental influences on homosynaptic LTD and depotentiation in rat hippocampus. *J Neurosci*, 1995;15(2): 1577-1586.
- Walters ET, Carew TJ, Kandel ER. Associative learning in *Aplysia*: Evidence for conditioned fear in an invertebrate. *Science*, 1981;211(4481): 504-506.
- Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol*, Elsevier. 2002;213: 1-47.
- Weiler IJ, Greenough WT. "Metabotropic glutamate receptors trigger postsynaptic protein synthesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1993;90(15): 7168-7171.

- Wexler EM, Stanton PK. "Priming of homosynaptic long-term depression in hippocampus by previous synaptic activity." *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience* 1993;4(5), 591-594.
- Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, 2006;313(5790): 1093-1097.
- Williams P. *Gray's Anatomy*. London, Churchill Livingstone 1995.
- Xiao MY, Wigström H, Gustafsson B. Long term depression in the hippocampal CA1 region is associated with equal changes in AMPA and NMDA receptor-mediated synaptic potentials. *Eur J Neurosci*, 1994;6(6): 1055-1057.
- Yasuda H, Barth AL, Stellwagen D, Malenka RC. A developmental switch in the signaling cascades for LTP induction. *Nat Neurosci*, 2003;6(1): 15.
- Zhang WN, Pothuizen HH, Feldon J, Rawlins JN. Dissociation of function within the hippocampus: effects of dorsal, ventral and complete excitotoxic hippocampal lesions on spatial navigation. *Neuroscience*, 2004;127(2): 289-300.
- Zhu G, Liu Y, Wang Y, Bi X, Baudry M. Different patterns of electrical activity lead to long-term potentiation by activating different intracellular pathways. *J Neurosci*, 2015;35(2): 621-633.



T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(EÜHADYEK)



Tarih: 14.02.2018

Toplantı Sayısı: 02

Karar No:18/024

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 14.02.2018 tarihinde Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Serpil SARIÖZKAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Nalan Hakime NOĞAY	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	KATILMADI
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	KATILMADI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.'dan Prof. Dr. Nurcan DURSUN tarafından sunulan "Genç Sıçan Hipokampuslerinde 5 ve 2Hz'lik 'Priming Stimulation' Sonrası Yüksek Frekanslı (YFU) ve Düşük Frekanslı Uyarı (DFU) ile Gelişen Plastisitenin Karşılaştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 14.02.2018  
Etik kurul Başkanı : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA  
İmza :

## Genç Sıçan Hipokampuslarında 5 ve 2 Hz 'lik Priming Stimulation Sonrası Yüksek Frekanslı ve Düşük Frekanslı Uyarı İle Gelişen Plastisitenin Karşılaştırılması

### ORJİNALLIK RAPORU

% <b>5</b>	% <b>5</b>	% <b>2</b>	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://www.biraz.tk">www.biraz.tk</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	<a href="http://sagens.erciyes.edu.tr">sagens.erciyes.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	<a href="http://norosirurji.dergisi.org">norosirurji.dergisi.org</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<a href="http://www.nny.edu.tr">www.nny.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://manasbis.manas.edu.kg">manasbis.manas.edu.kg</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://dabad.org">dabad.org</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<a href="http://usktubas.org">usktubas.org</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Salih VAROL  
Uyruğu: Türkiye (TC)  
Doğum tarihi: 27.07.1993  
Doğum Yeri: NEVŞEHİR/TÜRKİYE  
Telefon: 05076355144  
E-mail: slhvr150@gmail.com  
Yazışma Adresi: KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri,  
Fizyoloji Anabilim Dalı, 42020, Karatay/KONYA

### EĞİTİM BİLGİLERİ

Yüksek Öğretim: Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve  
Rehabilitasyon Bölümü (2012-2016)  
Yüksek lisans: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim  
Dalı (2017- )

### YABANCI DİL

İngilizce

### MESLEKİ DENEYİM

Stajer Fzt. (2015) Nevşehir Devlet Hastanesi  
Stajer Fzt. (2016) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Arş. Gör. (2018-) KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri,  
Fizyoloji AB