

## Edebiyat ve Tarih Dünyasından Fizyoloji ve Tıp Alanındaki Nobel Ödülüne: Eric Richard Kandel\*

From the All World of Letters and History to the Nobel Prize in Physiology or Medicine: Eric R. Kandel

Leyla Şahin<sup>i</sup>, Neriman Ezgin<sup>ii</sup>, Özge Selin Çevik<sup>iii</sup>

<sup>i</sup>Yrd Doç Dr, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, orcid.org/0000-0003-2840-1116

<sup>ii</sup>Aras Gör, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji AD, orcid.org/0000-0002-7016-2334

<sup>iii</sup>Aras Gör, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji AD, orcid.org/0000-0002-2211-7600

### Öz

Eric Richard Kandel 7 Kasım, 1929 Viyana'da dünyaya geldi. Sigmund Freud'dan aldığı motivasyonla; psikanaliz, bilinç kaybı, öğrenme ve bellek biyolojisine derin bir ilgi duydu ve Harvard Üniversitesi'nde edebiyat ve tarih eğitimini tamamladıktan sonra 1952'de New York Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladı. Amacı; algıyı, hareketi, hissetmeyi, düşünceyi ve anıların nasıl hatırlandığını, zihnin işleyiş mekanizmasını anlamaktı. Bu nedenle Columbia Üniversitesi'nde nöroloji profesörü olan Harry Grundfest'in laboratuvarında sinir sistemi çalıştı. Kandel, anılarımızın sinir hücreleri tarafından nasıl depolandığını inceledi. *Aplysia Californica*'nın öğrenme mekanizmasında kimyasal sinyallerin, sinapsların yapısını değiştirdiğini keşfetti. Kısa süreli ve uzun süreli anıların, farklı sinyallerle oluştuğunu açıklamak için deneylerini sürdürdü. "Sinir sisteminde sinyal iletimi ile ilgili keşifleri"nden dolayı 2000 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne layık görüldü.

Kandel'in çalışmaları sadece fizyolojik bir soruyu cevaplamakla kalmamış sonraki pek çok multidisipliner çalışmanın da temelini oluşturmuştur. Bu nedenle gelecekteki araştırmalara ışık tutan bu bilim insanının tanıtılması amaçlanmıştır.

Kandel, hala Columbia Üniversitesi'nde profesördür. Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nde araştırmalarına devam ettirmektedir. Nörobiyoloji ve Davranış Merkezi'nin kurucuları arasındadır. Fransa, Avusturya, Yunanistan, Almanya Ulusal Bilim Akademileri ve ABD Ulusal Bilimler Akademisi'nin bir üyesidir. Kandel, 20'nin üzerinde onursal derece almıştır. Bilimin yanı sıra sanatla da ilgilenmekte ve kitapları yayınlanmaktadır. Belleğin Peşinde: Yeni Bir Zihin Biliminin Doğuşu adlı kitabı, 2006 Los Angeles Times Kitap ve Bilim Ödülü'ne layık görülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** *Aplysia Californica*, Eric Richard Kandel, Öğrenme ve Bellek

### ABSTRACT

Eric Richard Kandel arrived in Vienna on November 7, 1929. With the motivation of Sigmund Freud; he had interest towards psychoanalysis, loss of consciousness, learning and memory biology, and after completing his literature and history studies at Harvard University, he started the New York University Medical Faculty in 1952. His aimed to understand the mechanism of perception, movement, emotion, thought, memories and mind. That's why he worked the nervous system in the laboratory of Harry Grundfest, professor of neurology at Columbia University. Kandel studied how our memories are stored by nerve cells. He discovered that in the *Aplysia Californica*'s learning mechanism, chemical signals changed the structure of synapses. He continued his experiments to explain that short-lived term and long-lived term memories were caused by different signals. In 2000, he was awarded the Nobel Prize in Physiology and Medicine "for his discoveries concerning signal transduction in the nervous system".

His studies have solved not only physiological questions, but also have been the basis for many subsequent multidisciplinary workshops. For this reason, we aimed to introduce the precious scientist who lead the future researches.

Kandel is still a professor at Columbia University. He is continuing his researches at Howard Hughes Medical Institute. He is among the founders of the Neurobiology and Behavior Center. He is a member of France, Austria, Greece, Germany, the National Academies of Sciences and the US National Academy of Sciences. Kandel has received an honorary degree above 20. Kandel is interested in art as well as science, and his books are published.

**Key words:** *Aplysia Californica*; Eric Richard Kandel; Learning and Memory

\* *Lokman Hekim Dergisi*, 2018; 8 (1): 13-22

Geliş Tarihi – Received: 06.09.2017 ; Kabul Tarihi - Accepted: 05.11.2017

İletişim - Correspondence Author: Leyla Şahin <leyladrm@gmail.com>

## Ailesi ve Viyana'daki Hayatı

Eric Richard Kandel'in annesi Polonyalı Charlotte Zimels Ashkenazi, babası Avusturyalı Hermann Kandel ve kardeşi: Ludwig Kandel'dir. Charlotte Zimels Ashkenazi 1897'de Ukrayna'nın bir parçası ve geniş Yahudi kültürüne sahip Kolomiya kasabasında dünyaya geldi. Hermann Kandel, 1898'de Ukrayna'nın bir parçası ve Lemberg yakınlarındaki Olesko kasabasında fakir bir Yahudi ailenin çocuğu olarak dünyaya geldi.<sup>1</sup> Lise öğrencisiyken Avusturya-Macaristan ordusuna alınarak Birinci Dünya Savaşı'nda savaştı. Hermann Kandel 1923'te küçük bir oyuncak mağazası kurduktan sonra Charlotte Zimels Ashkenazi ile evlendi. İlk çocukları Ludwig 14 Kasım 1924'te, ikinci çocukları Kandel ise Avusturya-Macaristan İmparatorluğu'nun dağılmasından 11 yıl sonra 7 Kasım 1929'da Viyana'da dünyaya geldi.<sup>2</sup>

Savaştan sonra Avusturya popülasyonundaki düşüşe rağmen; siyasi öneme sahip başkent Viyana'da entelektüel yapılanmalar devam etti. Bir buçuk milyonluk nüfusa sahip olan başkent Viyana; Sigmund Freud,<sup>3</sup> Robert Musil,<sup>4</sup> ve Arnold Schoenberg'in<sup>5</sup> de içinde olduğu dahilere ev sahipliği yaptı. Özellikle opera, edebiyat ve sanat kültürünün yoğun ilgi gördüğü dönemlerden geçen Viyana'da; Gustav Mahler, Arnold Schönberg, Mozart, Beethoven ve Haydn müzikleri büyük yankı uyandırdı.<sup>6</sup> Max Reinhardt Avusturya'da Salzburg Festivalini yönetirken; Viyana Operası'nı Bruno Walter yönetti.<sup>7</sup> 1981'de Elias Canetti Nobel Edebiyat Ödülü'nü kazanırken,<sup>8</sup> 1930 yılında ise Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü ikisi Yahudi kökenli olan Avusturyalı ekip aldı.<sup>9</sup>

Viyana 1930'larda bilimsel ve kültürel anlamda gelişmiş olmasının yanı sıra baskıcı ve otoriter bir siyasi sistemin başkentiydi. Amerikan tarihçisi George Berkley, Yahudiler ve Viyana arasındaki ilişkiyi "Yahudilere duyduğu derinlere kök salmış nefretini yıllar boyunca sergileyen bu şehre, onca Yahudinin ateşli bir bağışıklık göstermesi en kasvetli ironidir"<sup>10</sup> şeklinde aktardı. Bin dokuz yüz otuz dörtte Nazi Partisi'ni yasaklayan Avusturya şansölyesi Engelbert Dollfuss'a Avusturyalı Naziler tarafından yapılan suikastı Kandel "Yavaş yavaş olgunlaşan politik duyarlılığıma kaydettiğim ilk siyasi fırtına" olarak nitelendirmektedir.

Engelbert Dollfuss'tan sonra Kurt von Schuschnigg'in iktidara gelmesiyle Avusturya Nazi Partisi neredeyse elimine oldu. Hitler 1938'de ayakları yere sağlam basınca retorik seviyesini yükseltti "Alman olan Avusturya, büyük Alman vatanına katılmalıdır. Avusturya'yı Almanya sınırları içinde görmek, benim en aziz emellerimden biridir. Bu emelim çok yakında gerçekleşecektir" sözleriyle meydan okudu. Hitler "Askerlerinizin Alman Ordusuna yarım saat dayanacağını mı sanıyorsunuz? Kim bilir belki de bir gece Viyana'ya gelmeye niyet ederim. Avusturya kısa bir ilkbahar kasırgasına benzer bir hal geçirir. O takdirde başınıza gelecekleri siz düşünün. Ben bir defa karar verdikten sonra kimse yolumu kesemez. Bana kim mani olacak?" sözlerinden sonra Almanya ve Avusturya'yı birleştirme girişimine başladı.<sup>11</sup>

Hitler'in Viyana işgali, Viyana'ya yaptığı zafer yürüyüşü ve halkın ezilmesi Kandel'de silinmez bir izlenim bıraktı. Viyana çeteleri, Yahudilerin mallarını imha etti, acımasızca dövdü, işten çıkardı ve evlerinden attı. Kandel'in belleğinde o günler, hayatının ilk dönemlerine ait en güçlü anıdır. Nazi çetelerinin kapıyı "güm güm" sesiyle yumruklaması, annesi ve abisiyle birlikte geçici süreliğine Yahudi bir ailenin yanına yerleştirilmesi, yüzlerce Yahudi erkeğinin içinde bulunduğu askeri kışlada babasının hapsedilmesi, eve döndüğünde mücevherlerin, kıyafetlerin, oyuncak arabasının ve daha birçok kişisel eşyalarının Nazi çeteleri tarafından alınması... Naziler Viyana'daki sinagogları yaktı, ev ve iş yerlerinin camlarını kırıp döktü. Yahudi ev, iş yeri ve sinagoga 10 Kasım 1938 günü yapılan kanlı saldırı; caddeleri bir örtü gibi kapatan cam kırıklarının ışıltılarından esinlenilerek "Kristalnacht-Kristal Gece" olarak anıldı.<sup>12</sup> Almanya'daki Nazi

hareketlerine uzun zamandır alışkın olan yabancı yorumcular ve Alman Nazileri de dahil olmak üzere; Avusturyalı Nazilerin vahşi Viyana saldırısının acımasızlığı karşısında şaşkına döndü. Hitlerden kaçmak için 1933'te Avusturya'ya gelen Alman oyun yazarı Carl Zuckmayer, Viyana'yı "Hieronymus Bosch'un kabus resimlerinden biri" şeklindeki benzetmesinden sonra Avusturya'nın ilhak edildiği günleri:

"Hades kapılarını açmış, en alçak, en adi, en korkunç cinlerini kusmuş gibiydi. Hayatımın akışında, insanların yaşadığı dizginsiz dehşeti ve endişeyi gördüm. Birinci Dünya Savaşı'nda on-on beş çarpışmaya katıldım; toplu taarruzları, gaz bombası saldırılarını, tepe taarruzlarını yaşadım. Savaş sonrası dönemin karmaşasına, bastırılan isyanlara, sokak çatışmalarına, mitinglerdeki ağız dalaşlarına tanıklık ettim. Bin dokuz yüz yirmi üçte Münih'te Hitler'in başarısız darbe girişimi sırasında olayları izleyenler arasında ben de vardım. Berlin'deki Nazi yönetiminin erken dönemini gördüm; fakat bunlardan hiçbiri Viyana'daki günlerle karşılaştırılmazdı. Viyana'da dizginleri serbest bırakılan şeyin, Almanya'da iktidarı elinde tutmakla hiçbir ilgisi yoktu... Viyana'da zincirlerinden sıyrılan şey, hasis, kıskanç, acı, kör, habis bir intikam arzusunun seliydi... Tüm iyi içgüdüler susturulmuştu... Sadece uyuşuk kitleler zincirlerinden boşanmıştı... Bu güruhun cadılar bayramı yaşıyordu sanki. İnsan olmanın kıymetini oluşturan her şey ayaklar altına alınmıştı" şeklinde aktardı.<sup>13</sup>

Bu dönemlerinde henüz çocuk yaşta olmasına rağmen Kandel, Viyana kültürünün içinde büyüdü ve İkinci Dünya Savaşı'nın başında artan Nazi etkisi ile anti-Semitizmi bir Yahudi olarak yaşadı. Hitler'in iktidarı ve Yahudi karşıtı yasalar gittikçe artıyordu. Kandel'in ailesi, Avusturya'dan kaçmak için hareketlendi. Yıllar önce New York'a göç eden dayısı Berman Zimels'in yanına göç etme planları yaptı. Berman Zimels'tan gelen beyanlara rağmen, göç sürecinin başlatılması bir yıl kadar sürdü. Göç yasalarına göre önce Kandel'in anneanesi ve dedesi göç etti. Ardından 1939'da Dünya Savaşı başlamadan önce; Kandel ve kardeşi Ludwig Viyana'dan ayrılırken bir yıl sonra da anne ve babası Avusturya'yı terk etti.<sup>1</sup>

### **Amerika'daki Hayatı ve Eğitim Dönemleri**

Amerika Birleşik Devletleri'ne 1939 yılının Nisan ayında gelen Kandel, Brooklyn'de dedesi Hersch Zimels ile yaşamaya başladı. Abisi Luwding adını Lewis olarak değiştiren Erich, Eric olarak değiştirdi. Amerika'ya gittiği ilk dönemlerde oraya adapte olma ve kendini ifade etme konusunda güçlük çekti. Kandel 12 hafta geçirdiği PS 217 ilkokuluna başlayarak kendini anlatabilecek kadar İngilizce konuşmayı öğrendi. En sevdiği Erich Kastner'in Emil and Dedective kitabını İngilizce okuyarak bununla gururlandı.<sup>1</sup> Dedesinin isteği üzerine İbranice öğrendi. Hem laik hem de dini çalışmaları önemli ölçüde sunan Flatbush'taki Yeshiva ilkokuluna 1939 yılında başladı. Mezun olduğunda İbraniceyi en az İngilizce kadar iyi konuşuyordu. Musa'nın Beş Kitabı, Krallar Kitabını, Peygamberler kitabını ve kimi Talmud metinlerini İbranice okudu. Lise eğitimine 1944'te Brooklyn'de akademik anlamda güçlü olan Erasmus Hall Lisesi'nde devam etti.<sup>2</sup> Edebiyat ve Tarih'e ilgi duymaya başladı; okul gazetesi The Ductchman'da spor haberleri müdürü oldu. Harvard Üniversitesi mezunu ve Tarih öğretmeni olan John Campagna'nın aracılığıyla Harvard Üniversitesi'ne başvurarak burslu öğrenciler arasındaki yerini aldı.

### **Psikanalize İlgisi**

Kandel Harvard'da XIX. ve XX. yüzyıl Avrupa Tarihi ve Edebiyatı bölümünü okudu. Lisansını "Üç Alman Yazarın Nasyonal Sosyalizmi'ne Karşı Tutumu: Carl Zuckmayer, Hans Carossa ve Ernst Junger" teziyle tamamladı. Lisans tez çizgisinin devamında Avrupa'nın Entelektüel Tarihi'ni çalışmayı düşünüyordu. Ancak o dönem; yıllar önce Viyana'dan göç eden, Freud'un etkisindeki psikanalist Ernst ve Marianne Kris'in kızı

Anna Kristan ile arkadaşlık kurdu. Anna ve ailesi ile sık sık etkileşim halinde olan Kandel, bir süre sonra psikanalize karşı ilgi duymaya başladı. Psikanalizin içine girdikçe; bilinçaltının, bilinçli ve bilinçsiz belleği kapsayan zihnin büyüleyici doğasını anlamak için tek yaklaşımın psikanaliz olabileceğini düşündü. Psikanalizin bu can alıcı noktaları ona Avrupa Edebiyatı ve Entelektüel Tarih'inden daha ilginç geliyor, heyecan duyuyordu. Bunun üzerine Kandel, iyi bir psikanalizci olmak için tıp fakültesinden ders alıp psikiyatrist olarak bu yolda devam etmeyi amaçladı.

### **Edebiyat ve Tarih'ten Tıp Fakültesine Geçiş**

Kandel, 1952'de Harvard Üniversitesi'nden mezun oldu. Psikanaliz üzerine yoğun çalışmalar yapan New York Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladı. Tıptaki son senesinde zihnin biyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinmek için Columbia Üniversitesi'nde bölgedeki en entelektüel nörobiyolog olan Harry Grundfest'ten seçmeli bir ders aldı. Grundfest ile çalışmaya başladığında Columbia'da Tıbbi Sosyoloji'de doktora eğitimi alan Fransız asıllı ve Yahudi Denise Bystry'n ile tanıştı. Kandel 1956'da tıp fakültesini bitirdikten sonra Bystry'n'le evlendi. Montefiore Hastanesi'nde stajyer doktor olarak bir yıl kaldı.

### **Nöroloji Araştırmaları**

Grundfest'in tavsiyesi üzerine; beyin korteksinde dokunma ve görmenin duyuşal simgelerini haritalandıran ilk bilimci Wade Marshall'ın<sup>14</sup> Ulusal Akıl Sağlığı Kurumu Laboratuvarı'nda 1956-1960 yıllarında çalışmaya başladı. Beyin hücrelerinde öğrenmenin ve belleğin nasıl gerçekleştiğini, beyindeki doğasını ve basamaklarını anlamak için geniş çaplı araştırmalar yaptı. Ona göre; öğrenme ve belleğin psikanaliz ve psikoterapi için merkezi konumda olduğu, bazı ruşsal bozuklukların öğrenme edimiyle ortaya çıktığı, öğrenme ve belleğin kimliğimizin merkezini oluşturduğu açıldı. Brenda Miller'in çocukken bisiklet kazası geçirip sara olan hastası HM ile ilgili makalelerini okuyup bellek depolama araştırmalarının derinlerine indi.<sup>15</sup>

Kandel, belleğin en karmaşık ve en ilginç yönüyle uğraşmaya niyetliydi. HM'nin yeni bilgiler edinmemesi, insanları, mekanları ve nesnelere tanıyıp öğrendikten kısa süre sonra unutması ilgisini çekiyor, uzun süreli belleğin doğasını anlamak istiyordu. "Bellek depolama işine katılan sinir hücreleri, diğer hücrelerden ayırt edilebilecek özelliklere sahip mi? Omuriliğin motor nöronlarından fizyolojik bakımdan farklı mı?" sorularıyla hipokampüse odaklandı. Alden Spencer'la çalışmasının sonucunda; motor nöronların aksine hipokampüsteki belirli nöronların duyuşal nöronlardan talimat almadan kendiliğinden sinyal atışlediğini, hipokampüsün pirimidil piramidil hücrelerinde aksiyon potansiyelinin dendritlerde de oluştuğunu buldu. Aynı zamanda enthorinal korteksten pirimidil hücrelere doğrudan sinaps getiren perforant yolağın uyarılmasına cevaben doğabildiğini ortaya koydu.<sup>16,17,18</sup> Ancak; hipokampüste sinir ağlarının öğrenilmiş bilgiyi nasıl işlediğini ve bellek depolamanın o sinirsel ağları nasıl değıştirdiğini bulmak için uzun bir süreç gerekiyordu. Bellek depolamanın işleyişini açıklayabilmek için basit ama değışime açık davranışları, çok az sayıda sinir hücresinden oluşmuş basit sinir devresine sahip bir hayvan arayışına girdiler. Solucan, sinek ya da salyangoz...

Kandel; öğrenme edinimi için basit bir hayvanın en basit davranışına odaklanırsa bu yaklaşımın başarı getirebileceğine inanıyordu. Bazı nörobiyologlar ve psikologlar, Kandel'in kariyerine zarar verecek bir hata yaptığını düşünüyordu. Kandel, öğrenmenin hücre biyolojisi hakkında hiçbir şey bilinmediğini için herhangi bir görüşün son derece bilgilendirici olacağını düşünüyordu. Angeliqe Arvanitaki- Chalazonitis ve Ladislav Tauc'un deniz salyangozu (Aplysia) ile ilgili seminerlerine katıldı. Bu seminerler onu Aplysia ile çalışmaya itti.

İnsan beyninde milyarlarca sinir hücresi bulunurken, deniz salyangozu yalnızca 20.000 hücreye sahipti. Kandel, Paris'te Aplysia ile çalışan biyofizikçi Ladislav Tauc'la görüşüp 1962'de birlikte çalışmak için anlaştı.

Massachusetts Harvard Tıp Fakültesi Akıl Sağlığı Merkezi'nde 1960 yılında psikiyatri ihtisasına başladı. İlk çocuğu Paul 1961'de dünyaya geldi. Paul'un doğumunun ardından Kandel, 1962'de ailesi ile birlikte Paris'e gitti.

### **Ladislav Tauc ve Aplysia Çalışmaları**

Tauc, Aplysia'nın karın gangliyonundaki en büyük hücreyi araştırıp bu nöron içinde aksiyon potansiyelinin üretildiği R2 hücresini belirlemiştir. Tauc, Kandel'in Aplysia'da tekil hücreler üzerinde öğrenme edimini araştırma tasarısından büyük heyecan duyuyordu. Kandel Aplysia'nın karın gangliyonunu ayırdı ve Pavlov'un köpeklerle çalışmasını baz alarak öğrenme edimini için; alışma, duyarlılaştırma ve klasik koşullanma haritası kullandı.<sup>19</sup> Bu deneyler R2 hücresine giden sinaps patikasına bir uyarın verildiğinde sinaps kuvvetlerinin sabit olmadığını, aynı sinapsın farklı uyarma biçimleriyle kuvvetlendirilebilir ya da zayıflatılabilir olduğunu gösterdi.<sup>20</sup>

### **Massachusetts Akıl Sağlığı Merkezi**

Kandel 1963'te Paris'ten ayrıldı ve Massachusetts Akıl Sağlığı Merkezi'ne okutman olarak geri döndü. Paris'te geçirdiği 14 ay sonunda Kandel henüz 36 yaşındayken Boston Beth İsrail Hastanesi'nin Psikiyatri Bölüm Başkanlığı'na geçmesi için davet aldı. Ancak; temel araştırmaları klinik uygulamalarla birlikte yürütmek, akademik hayatını arka plana atmaya sebep olabiliirdi. Eşi Denise'in uyarısıyla psikanalist olmaktan da vazgeçip bütün zamanını Biyoloji araştırmalarına vermeye karar verdi. Psikanalizde temel araştırmayı ve klinik uygulamaları düşündüğünün aksine başarılı bir şekilde birleştiremeyecekti. Bunun üzerine 1965'te Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda öğretim üyeliğini ve klinik ortamı bıraktı. Aynı yıl New York Üniversitesi (NYU) Tıp Fakültesi Temel Bilimler Fizyoloji Bölümü'nde doçent olduktan sonra küçük bir araştırma ekibi kurdu. NYU'ya geçtiğinde eşi Denise Columbia Üniversitesi'ne başladı Hekim ve Cerrah Doktorluğuna getirildi ve burada yavaş yavaş profesör rütbesine yükseldi. Aynı yıl New York'a taşındı ve kızı Minouche dünyaya geldi.

### **Genişletilmiş Aplysia Deneyleri ile Öğrenme ve Belleğin Hücresel Biyolojisi**

Kandel Tauc'un laboratuvarında, farklı uyarma biçimlerinin sinir hücrelerinde oluşturduğu değişiklikleri bulmuştu. Ancak; belirli bir davranış sergileyen hayvanda, öğrenme ile sinaps etkinliğinin değiştiğini gösteren doğrudan bir bulguya erişememişti. Davranış sergileyen bir hayvanın sinir devrelerinde öğrenme ve bellek edimlerini araştırmaya başlaması gerekiyordu. Böylece hangi davranışların öğrenmeyle değişebileceğini belirleyecek, öğrenme aracılığıyla değişmeye açık bir davranış seçip, bu davranışla ilgili sinir devrelerinde öğrenmenin nasıl gerçekleştiğini, anıların nasıl depolandığını keşfetmek için o davranıştan faydalanacaktı. Böylece 1968'de en basit davranış eylemi üzerine yoğunlaştı: solungaç geri çekme.

Solungaç, Aplysia'nın solunum fonksiyonu için kullandığı dışsal organıdır. Kabuk pervazı denilen deri tabakasıyla kaplıdır. Kabuk pervazı sifona kadar uzanır. Sifona hafifçe dokunmak, hem sifonun hem de kabuk girintisinin çekilmesine neden olur. Geri çekme refleksi solungacı olası hasarlardan korur. Kandel ve Irving Kupffermann solungaç geri çekme refleksinin iki öğrenme şekliyle; alışma ve duyarlılaştırma ile değiştirilebileceğini ve her öğrenme biçiminin birkaç dakika süren kısa süreli bellek yarattığını gösterdi. Sifona hafifçe dokunmak, solungacın hızlı bir biçimde geri çekilmesiyle sonuçlandı. Tekrarlayan hafif

dokunuşlar, alışmayla hayvana uyarıcının önemsiz olduğunu öğretti ve refleksi gittikçe zayıfladı. Duyarlılaştırma, hayvanın kafasına ya da kuyruğuna güçlü bir şok uygulanarak elde edildi.

Kandel ve arkadaşları basit bir davranışsal refleksi ve basit öğrenme biçimlerini inceleyip, refleksin zihinsel devresini hücre hücre betimledi. O devrede değişikliğin gerçekleştiği yere odaklanarak öğrenme ve bellek hücre biyolojisinin 3 temel ilkesini

- Bir davranışı öğrenmenin zeminini oluşturan sinaps kuvvetindeki değişiklikler, bir sinir ağını ve onun bilgi işleme yetisini yeniden biçimlendirecek kadar büyük olabilir.

- İki nöron arasında bulunan belirli sinaps bağlantısı, farklı öğrenme biçimleri sayesinde birbirine zıt şekillerde değişebilir- zayıflar ya da güçlenir.

- Kısa süreli bellek depolama süresinin, sinapsın zayıflatıldığı ya da güçlendirildiği sürenin uzunluğuna bağlı olduğunu keşfetti.<sup>21</sup>

Kandel 1971'de çalışma grubuna uzun süreli bellek araştırmaları için Tom Carew'i dahil etti. Carew'le birlikte *Aplysia*'daki uzun süreli belleğin insanlardaki gibi araya dinlenme dönemleri giren ve tekrarlayan alıştırmalara ihtiyaç duyduğunu keşfetti. Kupfermann, Carew ve Kandel basit bir refleksin kısa ve uzun süreli bir bellek yarattığını ispatladı. En basit öğrenme biçimleri olan alışma ve duyarlılaştırmanın, tekrarlayan alıştırmalarla uzun süre sürdürülebildiğini buldu.<sup>22</sup> Peki, öğrenme esnasında hayvanın beyinde neler olup bitiyordu? Özellikle beyinde kısa süreli bellek, uzun süreli belleğe nasıl dönüşüyordu? Çok geçmeden *Aplysia*'da uzun süreli duyarlılaştırmaya eşlik eden hücresel değişikliklerin memeli beyindeki uzun süreli belleğin alt yapısını oluşturan değişikliklere benzediği keşfedildi. Ardından kısa süreli alışma ve duyarlılaştırma olaylarında değişen duysal ve motor nöronlar arasındaki aynı sinaps bağlantılarının, uzun süreli alışma ve duyarlılaştırma olaylarında da değiştiği bulundu. İki durumda da değişen oluşan sinaps değişiklikleri, gözlemledikleri davranışsal değişikliklerle aynıydı. Uzun süreli alışmada sinaps, haftalarca süren bir dönem boyunca baskılanırken, uzun süreli duyarlılaştırmada güçlenmiş halini haftalarca sürdürüyordu. Bu bulgu; en basit davranışlarda aynı alanın, hem kısa hem de uzun süreli belleği depolayabildiğini ve bu işi farklı öğrenme biçimleri için de yapabildiğini gösteriyordu. Peki, kısa süreli ve uzun süreli belleğin mekanizmaları aynı mıydı? Öyleyse; uzun süreli belleğin sağlamaştırıldığı sürecin doğası neydi?

Kandel Craig Bailey'i 1973'te ekibine alarak; uzun süreli belleğin, kısa süreli bellek uzantısı olmadığını ortaya koydu.<sup>23</sup> Kısa süreli bellek işlevsel değişiklikler sonucunda oluşurken; uzun süreli bellek anatomik değişikliklere sahipti. O zaman belleği sağlamaştırın şey neydi? Bu sorunun cevabı için hücre içine girerek hücrenin içeriğini deşifre etmeye karar verdi.

Harry Grundfest 1974'te emekli olduktan sonra Kandel Columbia Üniversitesi'nde onun yerini aldı. Columbia'da Nöroloji ve Davranış Merkezi'nin kurucu direktörü olarak görev yaptı. Aynı zamanda 1974'de önce Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilimler Akademisi ardından; Almanya ve Fransa Ulusal Bilim Akademileri, Amerikan Sanat ve Bilim Akademisi, Amerikan Felsefe Topluluğu, Ulusal Tıp Enstitüsü ve en son olarak Almanya'nın Orden Pour Le Mérite für Wissenschaften und Künste'ye üye oldu.

Alden Spencer, 1977'de Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığından hayatını kaybetti. Kandel anısını yaşatmak için 1978'de Alden Okutmanlık Ödülü'nü başlattı. Aynı yıl babası Herman Kandel'i, 1981'de de abisi Lewis'i kaybetti.

Columbia Üniversitesinde 1983'te Profesör olduktan sonra 1984'te Columbia'da yeni kurulan Howard Hughes Tıbbi Araştırma Enstitüsünde kıdemli araştırmacı olmak için merkez müdürü olarak görevden ayrıldı.

Kandel ve arkadaşları; kısa süreli alışmada duyu nöronunun daha az glutamat salgıladığını; kısa süreli duyarlılaştırmada daha fazla glutamat salgıladığını keşfetti.<sup>24</sup> *Aplysia*'nın kuyruğuna uygulanan şokla glutamat salgısının ve sinaps iletiminin dakikalarca sürdüğünü buldu. *Aplysia*'ya uygulanan şok; ara nöronlardan serotonin salgıladı. Ara nöronların; hem duysal nöronlarla hem de sinaps önü terminallerle bağlantı kurarak duyu hücresinin, motor hücre üzerine salgıladığı glutamat miktarını arttırdığı ortaya çıktı.<sup>25</sup> Bu mekanizmaya eriştikten sonra Kandel Jimmy Schwartz ile belleğin biyokimyasal deneylerine başladı. Uzun süreli belleğin yeni protein sentezine bağlı olduğunu keşfetti. Schwartz ile birlikte duyarlılaştırma sırasında serotonin aracılığıyla Siklik adozin monofosfat (cAMP: Cyclic Adenosine Monophosphate) ikinci haberci patikasının, devreye girdiğini keşfetti.<sup>26</sup> cAMP glutamat salgılamasını arttırarak sinaps bağlantısını kuvvetlendiriyordu. *Aplysia*'nın kuyruğuna uygulanan şok, serotonin salgılayan nöronları harekete geçirdi. Serotonin duyu nöronlarının sinaps önü presinaptik terminallerinde cAMP üretimini arttırdı. Kandel bu deneyle; cAMP ve kısa süreli bellek arasındaki bağlantıyı kurdu.<sup>27</sup> Öğrenmenin molekül mekanizması ile ilgili ilk fikirleri oluşmaya başladı. Ekibiyle birlikte ilerleyen çalışmalarında hem Adenosine Monophosphate'ın (AMP) hem de protein kinaz A'nın glutamat salgısını arttırdığını, duysal ve motor nöronlar arasındaki bağlantıları kuvvetlendirmek için gerekli olduğunu buldu. Glutamat; kısa süreli belleğin oluşmasında kilit unsurdur. Steven Siegelbaum serotonine tepki veren bir S kanalı keşfetti ve AMP ile protein kinaz A'nın sinaps keseciklerini boşaltan mekanizma üzerinde doğrudan etkili olduğunu ortaya koydu. Kandel ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmalar Seymour Benzer'in *Drosophila*'yı kullanarak yaptığı farklı öğrenme biçimleri ve cAMP incelemeleriyle birbirini destekliyordu.<sup>28</sup> Bu durum; basit örtük belleğin alt yapısını oluşturan moleküler mekanizmaların insanlar da dahil olmak üzere pek çok hayvan türünde öğrenme biçiminin aynı olduğunu açığa çıkardı.

Craig Bailey, *Aplysia*'da uzun süreli belleğin kalıcı olmasının sebebini; duyu nöronlarının motor nöronlarla sinaps bağlantılarını kuvvetlendiren yeni akson terminalleri kurması olduğunu bulmuştu. Yine de uzun süreli bellek biçimini devreye sokan şeyin ne olduğu gizemini koruyordu. Uzun süreli duyarlılaştırmayı üreten öğrenme biçimi, belirli düzenleyici genlerle mi faaliyete geçiyor ve o genlerin şifrelediği proteinler, yeni akson terminallerinin oluşumunu yönlendirmek üzere efektör genleri mi harekete geçiriyordu?<sup>29</sup>

Kandel sonraki çalışmalarında doku kültürü ortamında serotonin duyarlılaştırma sinyali olarak kullandı. Kültür ortamına 1 serotonin atımı hücreyi harekete geçirir, gelen uyarıcının kısa süreli bir etkisi olduğunu bildirir. Fakat 5 serotonin atımı kalıcı ve daha uzun süreli etki yaratır. Kandel, duyu nöronu içine AMP verdiğinde sinaps kuvvetinde uzun süreli bir artış olduğunu gözlemledi. Tek serotonin atımının sinapsta cAMP ve protein kinaz A'yı arttırdığını, tekrarlayan serotonin atımının yüksek derişimli cAMP ürettiğini, protein kinaz A'nın hücre çekirdeğinden genleri etkinleştirdiğini buldu.<sup>30</sup> Sonraki çalışmalar protein kinaz A'nın, Mitojenle aktifleşen protein kinazı (MAP: Mitogen-Activated Protein Kinase) devreye soktuğunu gösterdi. Aynı zamanda protein kinaz A, cAMP'ye bağlanan proteini (CREB: cAMP Response Element Binding) faaliyete geçirir. Bu durum; CREB'in sinaps bağlantılarının kısa süreli pekişmesini uzun süreli pekiştirmeye dönüştüren geçişte ve yeni bağlantıların oluşmasında kilit bir bileşen olduğunu ortaya çıkardı. 1990'da Kandel, Paramod Das ile Benjamin Hochner'in ekibe katılmasıyla CREB'in *Aplysia*'nın duyu nöronlarında olduğunu, duyarlılaştırma ediniminde sinaps bağlantılarının güçlenmesinde kilit unsur olduğunu keşfetti.<sup>31</sup> Dusan Basrtsch, 1995'te CREB proteininin; gen anlatımını etkinleştiren CREB-1 ve gen

anlatımını baskılayan CREB-2'yi ortaya koydu. Mekanizmada; tekrarlayan uyarıcılar, protein kinaz A ile MAP kinazın hücre çekirdeğine girmesini sağlar; protein kinaz A, CREB-1 proteinini, MAP kinaz ise CREB-2 proteinini aktifleştirir. Molekül düzeyinde düzenleyici CREB proteinlerinden biri gen anlatımına izin verirken, diğeri gen anlatımını baskılar.<sup>32</sup> İki CREB düzenleyicisi birlikte, zıt etkileri bütünleştirerek bellek depolanması için bir eşik oluşturur. Bunun temel sebebi hayatımızdaki önemli deneyimlerin öğrenilmesini sağlamaktır. Bu öğrenme edinimi insanlarda yeni bir enstrüman çalmak için alıştırmalar yapmayı gerektirirken, *Aplysia*'da da kuyruğuna tekrar eden şok uyarılarının verilmesi öğrenme edinimini yansıtmaktadır. Yani uzun süreli bellek için tekrarlar şarttır. Ancak; trafik kazasının neden olduğu duygusal bir durumda MAP kinaz molekülü, çekirdeğe o kadar hızlı gönderilir ki tüm CREB-2 molekülleri etkisiz hale gelir. Böylece protein kinaz A'nın CREB-1'i etkinleştirilmesi ve o deneyimi doğrudan uzun süreli belleğe çevirmesi kolaylaşabilir. Kandel'in çocukluğundaki anıların belleğinde ilk günkü kadar canlı olmasının temel sebebi de budur.

İlerleyen çalışmalar uzun süreli belleğe geçişte CREB'in etkisinin bazı hayvan türlerinde aynı olduğu ve CREB şalterinin çeşitli canlı türlerinde önemli olduğunu kanıtladı.<sup>33,34</sup> Süregelen çalışmalar sonunda Kandel ve arkadaşları hüresel sinir bilim ve moleküler biyolojiyle temel zihinsel süreçlerin moleküler biyolojisinin altyapısını aydınlatmayı başardı.

Kandel, Nobel Ödüllü ve Harvard Üniversitesi'nden moleküler genetik uzmanı Dr. Walter Gilbert'le birlikte 1996'da Memory Pharmaceuticals'i kurdu. Columbia Üniversitesi ile anlaşma imzalayan şirket, hafıza bozukluklarına yönelik ilaç tedavilerini günümüzde hala araştırmaktadır.

Kandel; Paul Greengard ve Arvin Carlsson ile paylaşmak üzere 2000 yılında "Sinir sisteminde sinyal iletimi ile ilgili keşifleri"nden dolayı Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne layık görüldü.<sup>2</sup>

Kandel; çocukluk ve ergenlik dönemine özgü tecrübelerimizin izini, yetişkinlik hayatımızın birçok alanına ve eylemine kadar sürdürmenin zor olduğunu söylüyor ve ekliyor: "İleride zihne duyduğum ilgiyi, Viyana'da geçirdiğim son yıllar bağdaştıramadan edemiyorum. İnsanların nasıl davrandığı, güdülerin belirsiz doğası, belleğin sürekliliği gelecekte ilgileneceğim konular arasında olacaktı. Soykırım sonrası Yahudiliğin ana ilkesi - Asla Unutma!- oldu. Gelecek nesiller, Yahudi düşmanlığına, ırkçılığa, nefrete karşı ihtiyatlı olmaları için böyle tembihlenir. Çünkü Nazi'lerin gaddarlıklarını bu zihniyetler mümkün kılmıştı. Bilimsel çalışmalarım, bu sloganın biyolojik temelini inceliyor: Hatırlamamızı sağlayan beyin süreçlerini araştırıyorum".<sup>1</sup>

## Kaynaklar

1. Kandel ER. Belleğin Peşinde, Yeni Bir Zihin Biliminin Doğuşu Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi 2. Baskı. 2017.
2. Nobel-Prize.org [Internet]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000. Available from: [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2000/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2000/).
3. Freud S. Some early unpublished letters of Freud. The International Journal of Psycho-Analysis 1969; 50: 419-27.
4. Musil R, Sophie W. The man without qualities. Vol. 1: A sort of introduction and pseudoreality prevails. London: Vintage 1996.
5. Gur G. Arnold Schoenberg and the Ideology of Progress in Twentieth-Century Musical Thinking. Search: Journal for New Music and Culture 2009; 5.
6. Schoenberg A., Leonard S. Style and Idea: selected writings of Arnold Schoenberg. Univ of California Press 1975.



7. Wellesz E, Bruno W. 1962; (1876-1962): 201-205.
8. Beardsmore HB. Multilingualism, cognition and creativity. *International CLIL Research Journal* 2008; 1(1): 4-19
9. Michel V, Bakovic M. *Choline and Brain Function* 2012; 69-69.
10. Berkley GE. *Vienna and its Jews: the tragedy of success, 1880s-1980s*. Madison Books 1988.
11. Hamann B. *Hitler's Vienna: a dictator's apprenticeship*. Oxford University Press, USA 2000.
12. Young JE. Reconstructions of history: From Jewish memory to nationalized commemoration of Kristallnacht in Germany. *Jews, Germans, Memory: Reconstructions of Jewish Life in Germany* 1996; 179.
13. Zuckmayer CA. *Part of Myself*. Translated from the German by Richard and Clara Winston 1966.
14. Blakemore C. *Mechanics of the Mind*, Cambridge University Press, Cambridge, 1977.
15. Milner B, Corkin S, Teuber HL. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of HM. *Neuropsychologia* 1968; 6(3): 215-234.
16. Kandel ER, Spencer WA, Brinley FJ. Electrophysiology of hippocampal neurons: I. Sequential invasion and synaptic organization. *Journal of Neurophysiology* 1961; 24(3): 225-242.
17. Kandel ER, Spencer WA. Electrophysiology of hippocampal neurons: II. After-potentials and repetitive firing. *Journal of Neurophysiology* 1961; 24(3): 243-259.
18. Spencer WA, Kandel ER. Electrophysiology of hippocampal neurons: IV. Fast prepotentials. *Journal of Neurophysiology* 1961; 24(3): 272-285.
19. Pavlov IP, Gleb VA. *Conditioned reflexes*. Courier Corporation 2003.
20. Kandel ER, Tauc L. Heterosynaptic facilitation in neurones of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*. *The Journal of Physiology* 1965; 181(1): 1-27.
21. Castellucci V. Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 1970; 167(3926):1745-8.
22. Pinsker HM, Hening WA, Carew TJ, Kandel ER. Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 1973; 182(4116): 1039-1042.
23. Bailey CH, Chen M. Long-term memory in *Aplysia* modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1988; 85(7): 2373-2377.
24. Castellucci V, Kandel ER. Presynaptic facilitation as a mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia*. *Science* 1976; 194(4270): 1176-1178.
25. Siegelbaum SA, Camardo JS, Kandel ER. Serotonin and cyclic AMP close single K<sup>+</sup> channels in *Aplysia* sensory neurones. *Nature* 1982; 299(5882): 413-417.
26. Kistler HB, Hawkins RD, Koester J, Steinbusch HW, Kandel ER, Schwartz JH. Distribution of serotonin-immunoreactive cell bodies and processes in the abdominal ganglion of mature *Aplysia*. *Journal of Neuroscience* 1985; 5(1):72-80.
27. Schwartz JH, Castellucci VF, Kandel ER. Functioning of identified neurons and synapses in abdominal ganglion of *Aplysia* in absence of protein synthesis. *Journal of Neurophysiology* 1971; 34(6): 939-953.
28. Benzer S. Behavioral mutants of *Drosophila* isolated by countercurrent distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1967; 58(3): 1112-1119.

29. Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER. The long and the short of long-term memory: a molecular framework. *Nature* 1986; 322(6078):419-22.
30. Bacskai BJ et al. Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons. *Science-New York Then Washington* 1993; 260: 222-222.
31. Dash PK, Hochner B, Kandel ER. Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of *Aplysia* sensory neurons blocks long-term facilitation. *Nature* 1990; 345(6277): 718-721.
32. Bartsch D et al. *Aplysia* CREB2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell* 1995; 83(6): 979-992.
33. Tully T, Preat T, Boynton SC, Del Vecchio M. Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila*. *Cell* 1994; 79(1): 35-47.
34. Yin JCP et al. Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*. *Cell* 1994; 79(1): 49-58.