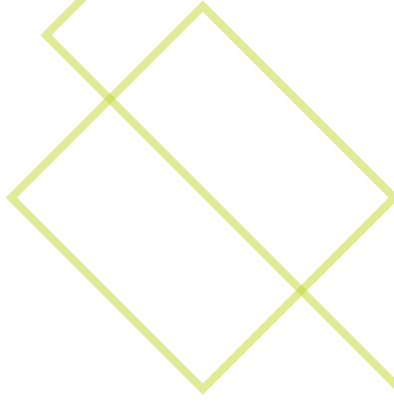




**İŞLEYEN BELLEĞİN HÜCRESEL TEMELİNİ
KEŞFEDEN ÖNCÜ NÖROBİLİMCİ:
PATRICIA SHOER GOLDMAN-RAKIC**

(1937–2003)



Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

PATRICIA SHOER GOLDMAN-RAKIC, PRIMAT PREFRONTAL ASSOSİYASYON KORTEKSİNDEKİ (PFC) YENİ EVRİMLEŞMİŞ NÖRONAL DEVRELERİN NASIL ZİHİNSEL TEMSİLLER OLUŞTURABİLDİĞİNE DAİR ÇIĞIR AÇAN BİR KEŞİF YAPTI.

BU SOYUT DÜŞÜNCENİN TEMELİNİ, İNSAN BEYNİNDE DORUK NOKTASINA ULAŞTIRAN BİR SÜREÇTİR. MULTİDİSİPLİNER ARAŞTIRMASI, PFC'DEKİ NÖRONAL DEVRELERİN KİŞİSEL ANILARA DAYALI OLARAK EYLEM İÇİN HEDEFLERİ NASIL OLUŞTURDUĞUNU VE SÜRDÜRDÜĞÜNÜ AÇIKLADI.

Bu, dikkate değer dikkat dağıtıcı unsurlar karşısında bile meydana gelebilir, böylece daha basit merkezi sinir sistemlerine sahip hayvanlarda olduğu gibi, karar verme sürecimizi ve davranışlarımızı çevreden gelen duyuşsal uyarıma bağımlı olmaktan kurtarır. Başlangıçta "temsili bilgi" olarak adlandırdığı bu temel kavram, daha sonra "işleyen bellek" olarak yeniden adlandırıldı. Keşifleri, yeni bilişsel sinirbilim alanı için ve daha önce bilimsel araştırma alanlarının ötesinde olduğu düşünülen şizofreni gibi bilişsel bozuklukların etiolojisini anlamak için biyolojik temel oluşturdu. Bu nörobiyolojik çerçeve, şu anda yaygın kullanımda olan bilişsel bozukluklar için yeni tedavi stratejilerine de ilham verdi. Öncü araştırması sinirbilimde devrim yarattı ve her yerdeki kadınlar için ileriye giden yolu aydınlatı.

KİŞİSEL YAŞAM

Patricia Shoer, 22 Nisan 1937'de Salem, Massachusetts'te Yahudi bir ailenin çocuğu olarak dünyaya geldi. Annesi Jennie Pearl, şu anda Ukrayna'da olan Ostroh kentinden bir göçmendi ve babası Irving Shoer, Michigan'da Letonyalı göçmen bir ailenin çocuğu olarak dünyaya gelen toptan kümes hayvanları ve yumurta satıcısıydı. Pat ve kız kardeşi Ruth tek yumurta ikizleriydi ve onu beş yıl sonra üçüncü bir kız kardeş olan Linda takip etti. Irving cana yakın, eğlenceyi seven ve uyumlu biriydi; Jennie ise aksine ciddi, keskin zekâlı ve mükemmeliyetçiydi. Ebeveynlerinin resmi eğitimi çok az olmasına veya hiç olmamasına rağmen, kızlarını başarılı olmaları için teşvik ettiler. Kadınların ev hanımı olmasının beklendiği bir çağda, üç kızı da sonunda büyük üniversitelerden bilim alanında doktora derecesi aldı. Pat, küçük yaşlardan itibaren çok yetenekliydi. Mükemmel bir sanatçıydı ve hem piyano hem de kemanı çok iyi çalıyordu. Kız kardeşi Ruth'un dediği gibi: El becerisinin ve kararlı elinin bilimsel çalışmalarına taşındığına ve rahimde bile hassas ve karmaşık beyin ameliyatları gerçekleştirmesine olanak sağladığına inanıyorum. Ve dergiler için yaptığı kapak resimlerinde, slaytlarında ve birçok makalesinde yer alan

ve diğer bilim adamlarının kendi yayınlarında kullanmak üzere ödünç aldığı nöronal etkileşim şemalarında estetik anlayışı açıkça görülüyordu. Lawrence Goldman ile ilk kısa evliliği boşanmayla sonuçlandı. O sıralarda, bilimsel bir toplantıda, Harvard Tıp Fakültesi'nde primat beyninin gelişimi ve evrimi üzerinde çalışan bilim adamı meslektaşısı Dr. Pasko Rakiç ile tanıştı. Uzakta flört ettiler, hafta sonları Washington ve Boston arasında seyahat ettiler ve yaklaşık dört yıl boyunca Pasko Nobel Ödüllü George Palade tarafından Yale Tıp Okulu'na yeni Bölüm'ü oluşturmak üzere işe alınana kadar uzun, günlük telefon görüşmeleri yaptılar. Pat, bir yıl sonra kendisine katılmak üzere New Haven'a taşındı ve 1979'da evlendiler. Sonraki 24 yıl boyunca, Yale Tıp Okulu'nda 1995'te dünyanın en iyi nörobiyoloji bölümü olarak derecelendirilen bir bölüm kurmak için birlikte çalıştılar. Ayrıca,

Dominick Purpura'nın bir zamanlar ifade ettiği gibi, oldukça başarılı bir dergi olan Cerebral Cortex'i de yarattılar. Bu dergi Pat ve Pasko'nun adeta çocuğuydu. Dünyanın dört bir yanından binlerce bilim insanının katıldığı anma töreninde de belirttiği gibi Pat, büyük keşifler yaparken aynı zamanda dışıl sezgilerini işyerinin kişisel dinamiklerine de taşıdı. Eşi Pasko'nun sözleriyle : Pat'im güçlüydü ve nazik ve kadınsı olduğu kadar kararlıydı. Bilim adamı arkadaşı Rita Levi-Montalcini'nin beyni incelemenin zorluklarıyla ilgili bir gözleminden özellikle etkilenmişti. Rita Levi-Montalcini, beyni anlamının ne kadar zor olduğunu bilseydi asla buna kalkışmazdı yorumunu yapmıştı. Pat bunun ne kadar zor olduğunu biliyordu ve hâlâ evrendeki en karmaşık sorunun, düşüncenin biyolojik temelinin peşinden gidiyordu. Hem zeki hem de cesurdu. Genel olarak Pat'in bilimde kadınlar için yeni yollara öncülük ettiği kabul edilir.



EĞİTİM VE KARIYER

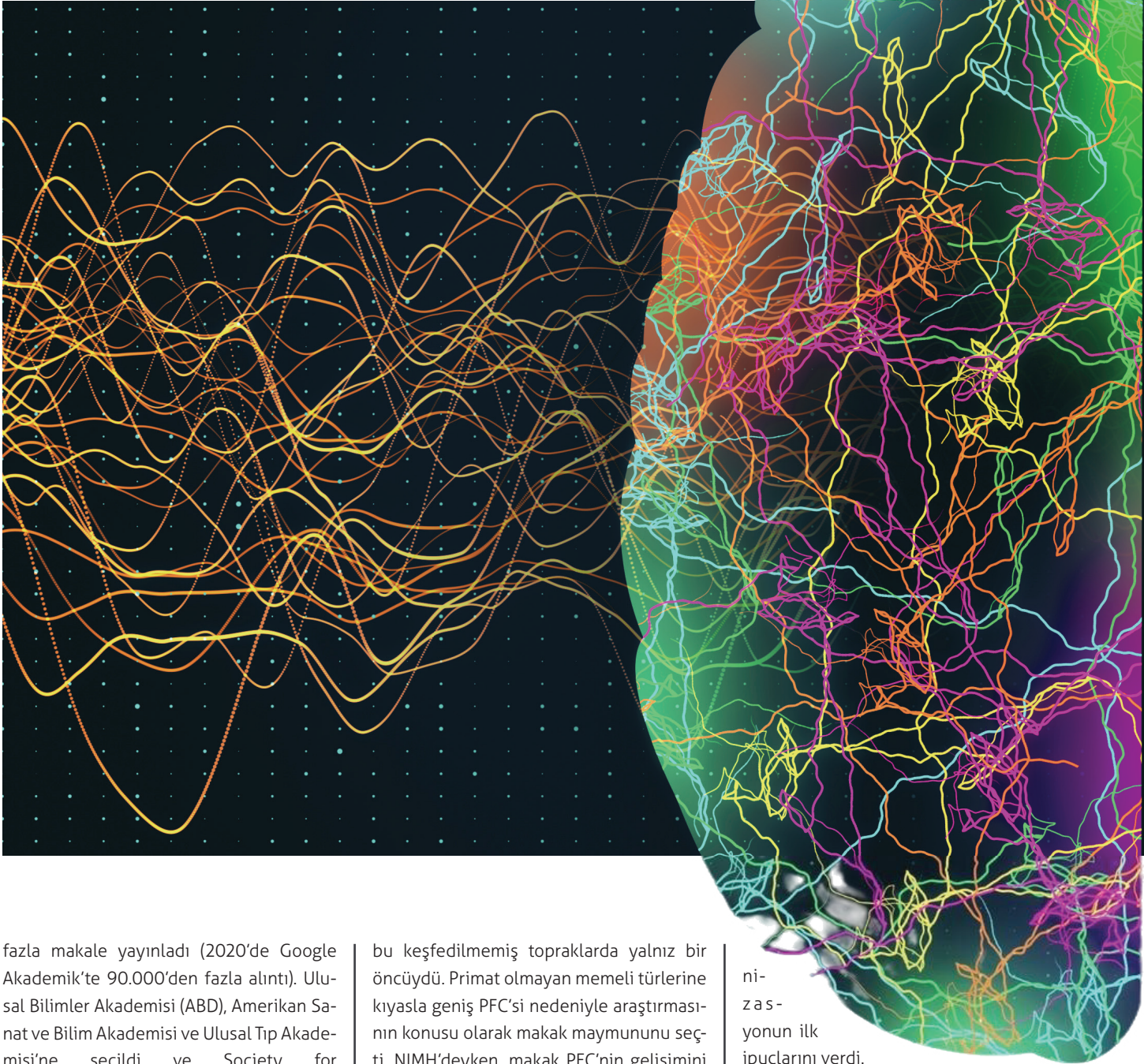
Pat, Peabody Lisesi'nden gıpta ile bakılan George Peabody Madalyası (en iyi öğrenciler için ayrılmış) ile mezun olduktan sonra, 1955'te seçkin (ancak o zamanlar yalnızca kadınlar için olan) Vassar Koleji'ne kaydoldu. Los Angeles'taki California Üniversitesi'nde (UCLA) Gelişim Psikolojisi programı doktora programına yazıldı. Mezun olduktan sonra UCLA'da ve New York'taki Amerikan Doğa Tarihi Müzesi'nde doktora sonrası görevlerde bulundu. 1965'te Pat, Maryland, Bethesda'daki Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü'ne (NIMH) Nöropsikoloji Bölümü'ne Üye olarak katıldı. Bu nedenle, büyük kurumlarda mükemmel bir eğitim deneyimine sahipti, ancak çoğu büyük bilim adamı gibi, kendi kendini yetiştirmişti, bir takipçi değil, bir öncüydü. 1974'te Pat, Cambridge'deki Massachusetts Institute of Technology'de Dr. Walle Nauta'nın laboratuvarında bir yıl geçirdi ve burada yeni multidisipliner nörobilim alanını yaratan bir nesil bilim insanı ile tanıştı. Özellikle, kariyerini değiştirecek yeni nöroanatomik izleme tekniklerini öğrendi. NIMH'ye döndükten sonra, Gelişimsel Nörobiyoloji Bölüm Şefi olarak görev



yapmak üzere atandı. 1979'da Yale Üniversitesi'ne taşındıktan sonra araştırmasının kapsamını hücre ve moleküler biyoloji de dâhil olmak üzere en yeni ve en gelişmiş yöntemleri içerecek şekilde genişletti. Ayrıca Yale'de Nörobiyoloji doktorasına başladı. Pat'in laboratuvarı başlangıçta küçüktü ama birçok genç kadını içeriyordu. Yeni gelişmiş teknikler ekledikçe ve farklı uz-

manlıklara sahip araştırmacılar gerektiren frontal lob yapısı, fizyolojisi ve işlevi hakkında her zamankinden daha zorlayıcı soruları ele aldıkça hızla genişledi. Öldüğü sırada, çeşitli araştırma hibelerinin yanı sıra büyük program projeleriyle Yale'de en çok finanse edilen bilim insanlarından biriydi. Patricia Goldman-Rakic, herhangi bir standartta son derece etkili olan 300'den



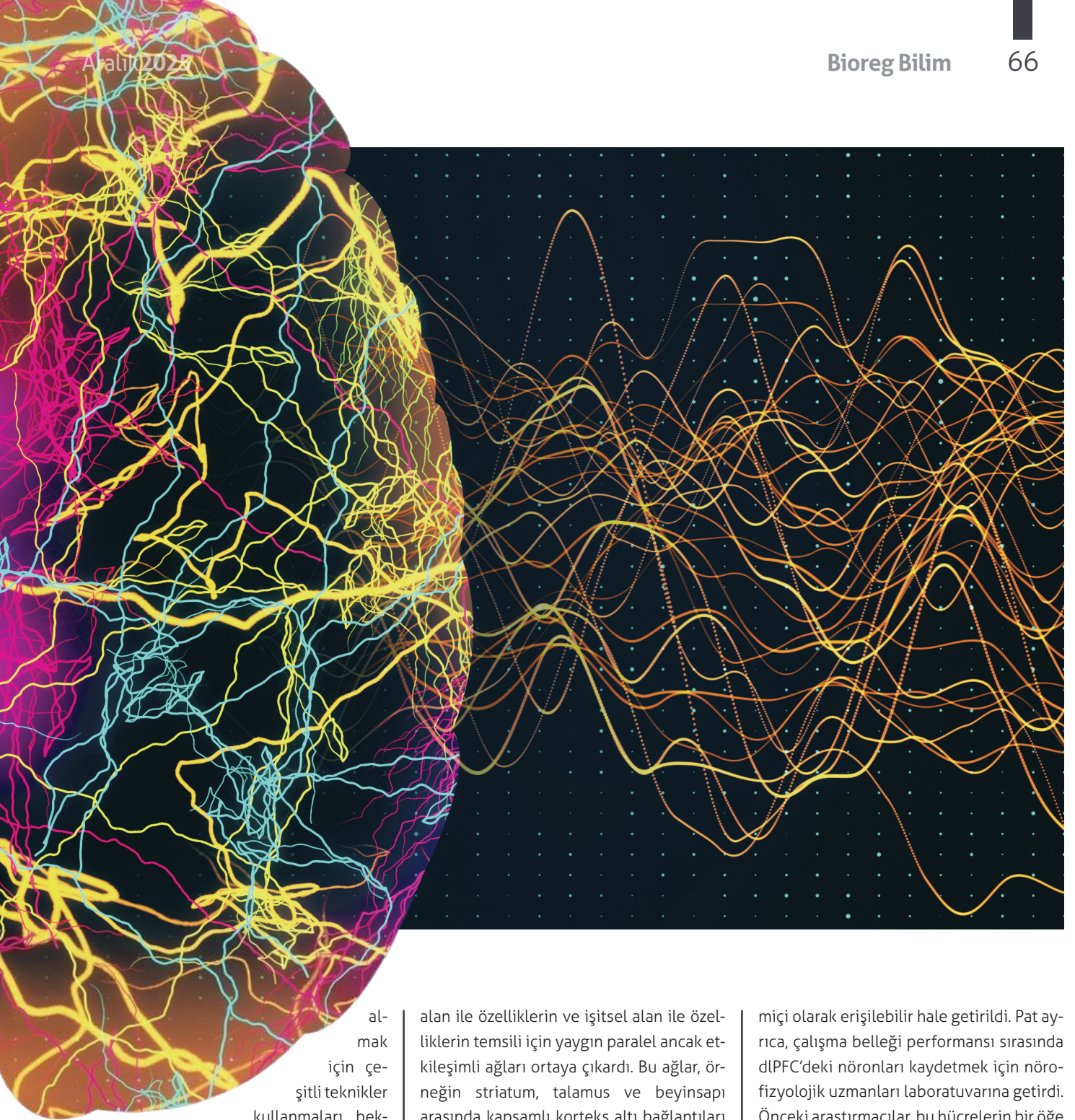


fazla makale yayınladı (2020'de Google Akademik'te 90.000'den fazla alıntı). Ulusal Bilimler Akademisi (ABD), Amerikan Sanat ve Bilim Akademisi ve Ulusal Tıp Akademisi'ne seçildi ve Society for Neuroscience'ın başkanlığını yaptı. Çok sayıda prestijli ödül aldı ve 2001'de CNN onu "Amerika'nın En İyi Nörobilimcisi" seçti. Prefrontal Korteks Pat Üzerine Çığır Açan Araştırma, popüler bir konu olmadığı bir zamanda PFC üzerinde çalışmaya başladı. Görsel korteks üzerine araştırmaların gelişmesine ve bilim adamlarının kendilerine tahsis edilmiş NIH Enstitüsüne (NEI) hibe başvurusunda bulunmalarına rağmen, yalnızca primatlarda daha büyük olmakla kalmayıp aynı zamanda bizi insan yapan yapı olan PFC'ye adanmış bir enstitü yoktu. Pat,

bu keşfedilmemiş topraklarda yalnız bir öncüydü. Primat olmayan memeli türlerine kıyasla geniş PFC'si nedeniyle araştırmasının konusu olarak makak maymununu seçti. NIMH'deyken, makak PFC'nin gelişimini araştırmaya başladı ve görsel-mekansal çalışma belleği için gerekli olan ana sulkus boyunca PFC'nin (dlPFC) dorsolateral alt bölgesi olduğunu belirledi. Ana sulkusun kaudal üçte ikisini çevreleyen korteksin uzamsal çalışma belleği için gerekli olduğunu ve başlıca sulkal lezyonları olan maymunların bellek gerektirmeyen görsel uzamsal görevleri veya görsel uzamsal bilgiyi kullanan ancak gerçekleştiremeyen bellek görevlerini yerine getirebildiklerini saptadı. Bu bilgi uzamsal çalışma belleğinin gelecekteki çalışmaları için ve altta yatan paralel orga-

ni-
zas-
yonun ilk
ipuçlarını verdi.

Aynı zamanda, dlPFC işlevinde dopaminin önemini ilk kez keşfettiği zaman, bu alanda onlarca yıl ileride olan bir atılımdı. Yale'e taşındıktan sonra, işleyen belleğin hücresel temelini belirlemek için bir dizi anatomik, fizyolojik ve davranışsal teknik kullandı; önemli bir sorunun üstesinden gelmek için çok spektrumlu bir yaklaşım kullanan ilk sinirbilimcilerden biriydi. Bu çok boyutlu yaklaşım, nörobilimsel araştırma paradigmasını yeniden şekillendirdi; öyle ki, artık bilim adamlarının bir sorunun birçok yönünü ele



al-
mak
için çe-
şitli teknikler
kullanmaları bek-
leniyor. Pat, biliş hizmet
eden beyin ağlarını ortaya çıkarmak
için en gelişmiş anatomik izleme teknikle-
rinde ustalaştı. Araştırmadan önce, PFC
gibi daha yüksek ilişkilendirme korteksle-
rinde çok az topografik organizasyon oldu-
ğu düşünülüyordu. Ancak Pat, PFC’de birin-
cil duyuşal korteksle benzer bir sütunsal
organizasyon keşfetti, bu da yüksek dere-
celi olduğunu gösteriyordu. dLPFC ile ilgili
trakt-izleme çalışmaları, al yanaklı maymun
dLPFC’de bir dorsal uzamsal bölge ve daha
karına ait bir özellik alanı yaratan, görsel

alan ile özelliklerin ve işitsel alan ile özel-
liklerin temsili için yaygın paralel ancak et-
kileşimli ağları ortaya çıkardı. Bu ağlar, ör-
neğin striatum, talamus ve beyinsapı
arasında kapsamlı korteks altı bağlantıları
içeriyordu. Bu ayrıntılı bağlantı çalışmaları,
daha yüksek biliş için koordineli, uzun
menzilli devreler ortaya çıkardı; örneğin,
dLPFC ve parietal beyin arasında paylaşılan
bir uzamsal biliş ağı ilişkilendirme korteksi.
Daha yüksek bilişsel işlemler için nöral ağ-
ları keşfi, insan beyni görüntüleme çalış-
malarında doğrulandı; örneğin, fonksiyon-
el bağlantı bağıntılı analizler, rhesus
maymun beyninden elde ettiği bulguların
çoğunu kopyalar. Bu geniş çalışmayı özet-
leyen 1987 tarihli dikkat çekici bölümü,
gelecek nesillerin okuması için artık çevri-

miçi olarak erişilebilir hale getirildi. Pat ay-
rıca, çalışma belleği performansı sırasında
dLPFC’deki nöronları kaydetmek için nöro-
fizyolojik uzmanları laboratuvarına getirdi.
Önceki araştırmacılar, bu hücrelerin bir öge
hatırlanırken gecikme süresi boyunca ateş-
lemeyi sürdürme yeteneğine sahip oldu-
ğunu göstermiş olsalar da, onun çalışması
bu araştırmaları bu nöronların duyuşal
uyarı olmadan görsel uzayda bir konumu
temsili edebildiğini gösterecek şekilde ge-
nişletti. Çalışması, bu “hücreleri geciktirdi-
ğini” gösterdi. Görsel alanda belirli bir ko-
numu hatırlamak için diğer konumları
değil, ateşlemeyi yükseltebilir ve sürdüre-
bilir; yani tercih ettikleri bir yer/yön vardı.
Pat, görsel alanın doğru bir temsiliyi oluş-
turma ve sürdürme yeteneğinin iki temel



özelliğe dayandığını fark etti: öge hatırlanırken gecikme süresi boyunca sürekli ateşleme ve ateşlemenin diğerleri için değil yalnızca bir konum için meydana gelmesi için uzamsal ayarlama. Birlikte, bu nöral işlemler, işleyen bellek için hüresel temeli oluşturdu. Pat daha sonra, kalıcı, uzamsal olarak ayarlanmış nöronal ateşleme oluşturan dLPFC içindeki mikrodevreleri ortaya çıkarmak için fizyolojik ve anatomik çalışmaların bir karışımını kullandı. Bu çalışma, kalıcı ateşlemenin, "tekrarlayan uyarım" olarak adlandırılan, gecikme süresi boyunca ateşlemeyi sürdürmek için birbirini heyecanlandıran benzer uzamsal ayarlama sahip piramidal hücre kümelerinden kaynaklandığını ortaya çıkardı. Bu devrelerin, primat beyninin evriminde en çok genişleyen kortikal katman olan derin katman III'e odaklandığını gösterdi. Tersine, uzamsal ayarlama, yanlı inhibisyon kullanmak için piramidal hücreler tarafından aktive edilen parvalbumin içeren GABAerjik internöronlar (sepet ve avize hücreleri) tarafından ra-

fine edildi. Örneğin, 90 dereceyi tercih eden gecikme hücreleri, 90 derece olmayan nöronların ateşlenmesini engellemek için ara nöronları etkinleştirir ve böylece çalışan bellekte 90 derecenin temsili keskinleştirir. Bu çalışma, 1995 yılında Neuron9'daki incelemesinde Şekil 8C'de gösterilen modelde özetlenmiştir. Pat, kariyerinin ilk aşamalarından itibaren monoaminlerin ve özellikle dopaminin dLPFC fizyolojisi ve işlevi üzerindeki güçlü etkisini keşfetti. İlk dönüm noktası niteliğindeki çalışması, dLPFC'den katekolaminlerin tükenmesinin, korteksin kendisini ortadan kaldırmak kadar işleyen bellek için yıkıcı olduğunu gösterdi. Daha sonra D1 reseptörlerindeki dopamin eylemlerinin çalışma belleğini geliştirmedeki kilit rolünü gösterdi. D1 reseptörlerinin dLPFC'nin III. katmanındaki dendritik dikenler üzerinde yoğunlaştığını ve dopamin terminallerinin bazen aynı omurga üzerinde bir glutamaterjik sinaps ile bir sinaptik triad oluşturduğunu gösterdi. Bir D1R antagonistinin infüzyonu-

nun dLPFC'ye geçiş çalışma belleğini büyük ölçüde bozdu ve hücre ateşleme gecikmesini azalttı. Şizofreni hastaları gibi dLPFC bilişsel eksiklikleri olanlara yardım etmek için bir D1R agonistinin geliştirilebileceğini umuyordu; bu, bu yazının yazıldığı sırada hala takip edilen bir hedefti. Pat ve Pasko, nörobilimin farklı alt alanlarında çalışmış olsalar da, birlikte birkaç yayınları var. Örneğin, insan olmayan primatlarda doğum öncesi gelişim sırasında kortiko-kortikal bağlantıların cerrahi olarak manipüle edilmesinin, doğumdan sonra serebral kıvrımların modelini önemli ölçüde değiştirebileceğine dair kanıt sağladılar. Bu çalışma, rahimde nöronal bağlantılar arasındaki rekabetçi etkileşimler için deneysel kanıtlar sağladı. Bu durumun doğumdan sonra da sonuçları vardır. Ayrıca nöronların, bunların aksonlarının, dendritik dikenlerinin ve sinapslarının yanı sıra nörotransmitter reseptörlerinin sayısının doğumdan hemen sonra çok daha fazla olduğunu ve insanlar da dahil olmak üzere primatlarda ergenlik

döneminde yetişkin seviyelerine düştüğünü gösterdiler. Pat her zaman temel ve translasyonel sinirbilimi ilişkilendirmeye çalışmak ve klinik önemi aramaktan yanaydı. Örneğin, o ve işbirlikçileri, şizofrenide dLPFC'nin, düşünce üreten derin katman III mikrodevrelerinden nöropil kaybıyla değiştiğini gösteren ilk kişilerdi. Bu çalışma, David Lewis tarafından onaylandı ve genişletildi. dLPFC'nin III. derin katmanındaki dikenlerin kaybı, işleyen bellek için gereken tekrarlayan uyarımı ve gerçekten de şizofreni hastalarında görülen işleyen bellekteki derin eksiklikleri azaltacaktır. Beyin görüntüleme sırasında hipofrontalite ve düşünce bozukluğu semptomları ile ilişkili-

dir. Böylece Pat'in araştırması, daha önce bilimin kapsamı dışında olduğu düşünülen karmaşık bir bilişsel bozukluğun hücresel temelini sağladı. Pat, Amy Arnsten ile işbirliği içinde, çeşitli bozukluklarda prefrontal semptomların tedavisi için karmaşık ilaç geliştirme sürecine de dahil oldu. Örneğin Guanfacine (Intuniv), Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun (ADHD) tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır ve ayrıca çocuk istismarı/travma, Tourette sendromu, otizm dahil olmak üzere bilgisayar bağlantısını güçlendirmekten fayda sağlayan bir dizi bozukluk için kullanılmaktadır. Bu keşifler, insan olmayan primat PFC üzerinde araştırma ve test yapılmadan gerçek-

leşemezdi. Özetle, Patricia Shoer Goldman-Rakic, soyut düşüncenin temelini oluşturan ve zihinsel bozukluklarda yaranmanın odak noktası olan işleyen bellek işlevleri için ilk hücresel temeli sağlayarak nörobilimde yeni bir manzara yarattı. Goldman'ın araştırması hakkında ek okuma için -Rakic, lütfen Arnsten'e bakılabilir. Önde gelen birçok sinirbilimcinin olağanüstü keşifleri hakkında yaptığı alıntılar da dahil olmak üzere bilgilendirici ölüm ilanları, diğer birkaç övgüde bulunabilir.

