

Греченко Татьяна Николаевна. Концепции Памяти

Публикуется с согласия автора — ведущего научного сотрудника ИП РАН, лаборатории нейрофизиологических основ психики имени В.Б. Швыркова, доктора наук, Греченко Татьяны Николаевны.

Содержание

- **Основные понятия.**
- Концепция временной организации памяти.
- Спонтанное восстановление памяти.
- Восстановление памяти методом напоминания.
- Восстановление памяти методом ознакомления.
- Ретроградная амнезия для реактивированных следов памяти.
- Концепция состояний памяти
- Организация активной памяти.
- Уровни существования энграммы.
- Концепция распределенности памяти
- Распределенность памяти по структурам мозга.
- Распределенность памяти по множеству элементов мозга.
- Реорганизация нейронной цепи.
- Нейрофизиологические механизмы распределенности энграммы.
- Концепция памяти по видам информации
- Процедурная память
- Декларативная память
- Заключение

Дополнение

- Следовые процессы
- Электрофизиология и биохимия.
- Синтез белков и обучение.
- Экспрессия генов и память.
- Терминологический словарь
- Литература

В современной психологии память изучают на разных уровнях — от поведенческого до молекулярного. Важно понимать, что собственно «память» существует только на феноменальном уровне, потому что она возникает как интегральное качество мозговой активности. Другой уровень — это уровень механизмов памяти, т.е. процессов слеодообразования, составляющих биологическую основу для осуществления памяти. В данном реферате представлены основные концепции, объясняющие память как свойство психики.

Основные понятия

Определение понятий, которыми пользуются, когда говорят о памяти, само по себе является проблемой (Горкин, 2001). Поэтому сразу остановимся на определениях. Память — процесс, характеризующийся приобретением, хранением и воспроизведением заученного. Энграмма — след памяти, сформированный в результате обучения. Описание памяти может быть выполнено по динамике развития процессов, приводящих к формированию энграммы, по состоянию памяти, характеризующему ее готовность к воспроизведению энграммы, по устройству, характеризующему состав энграммы. Наконец, еще один способ — это описание памяти по виду информации. Эти аспекты описания фактически соответствуют основным концепциям памяти.

Концепция временной организации памяти

В опытах по запоминанию слогов психологи Дж. Мюллер и А.Пильцекер (1911) обнаружили, что заучивание второго ряда ухудшает запоминание первого. Такое тормозящее влияние одного обучения на другое объясняли нарушением реверберации процессов, развившихся после первого заучивания. Дж.Мюллер и А.Пильцекер применили эту идею для объяснения ретроактивного торможения (Смирнов,1964), а позже она стала основой гипотезы консолидации следа памяти (Hebb, 1949). Временная концепция памяти возникла на основе этой гипотезы.

Предполагается, что след памяти в своем становлении проходит два этапа — этап кратковременной памяти и затем этап долговременной памяти. В кратковременной памяти след находится в течение ограниченного отрезка времени (предполагалось, что не более нескольких минут), а в долговременной в течение времени, соизмеримого с продолжительностью жизни данного живого существа. Физиологическим механизмом следа в кратковременной памяти является реверберация электрической активности по замкнутым цепям нейронов. Согласно Хеббу, в обучение вовлекаются определенные нейроны. При многократном действии одного и того же стимула происходит формирование замкнутого «клеточного ансамбля». По цепи нейронов многократно проходит — реверберирует — электрическая активность. Продолжаясь определенное время, реверберация приводит к морфофункциональным и биохимическим изменениям в синапсах. Это и есть консолидация, которая составляет основу долговременной памяти. Многократное использование одних и тех же синаптических контактов улучшает проведение импульсов и приводит к формированию специфических белков (Squire, 2000, Grzywacz, Burgi, 1998). Существование следа памяти в виде реверберирующих электрических импульсов является необходимым условием для перехода энграммы в долговременную память. Прерывание или предотвращение реверберации должно приводить к физическому разрушению следа памяти и его исчезновению.

Чтобы проверить правильность этой гипотезы, проводили опыты методами экспериментальной ретроградной амнезии — в первой фазе (кратковременной памяти) энграмма была неустойчива, ее можно было разрушить действием амнестического агента (например, электрошока). Эта ее неустойчивость и уязвимость объясняется тем, что реверберирующую активность легко прервать. Но тогда не произойдет и перехода следа в долговременную память. Предполагали, что переход следа из кратковременного в долговременное хранение осуществляется за несколько секунд или минут (см. Греченко,1979). Полученные результаты в целом подтвердили генеральную идею — действительно, амнестический агент (например, электрошок), примененный через короткое время после обучения вызывал нарушение памяти в форме ретроградной амнезии. Однако появились факты, которые не могли быть объяснены в рамках временной концепции. Самыми важными являются данные о восстановлении памяти, потому что они резко противоречат тезису о физическом уничтожении следа, если он до амнестического воздействия не прошел стадию консолидации. Спонтанное восстановление памяти. Факты о спонтанном восстановлении памяти после действия амнестического электрошока подтверждены как клиническими наблюдениями, так и экспериментами (С.Зинкин и А.Миллер, Р.Кохленберг и Т.Трабассо). Динамика восстановления памяти может быть чрезвычайно сложной. Например, в опытах Р.Кинга и Р.Гляссера тестирования состояния памяти проводили через 24, 48, 72 часа, через 1, 2, 4 и 6 недель Каждая группа животных подвергалась однократному тестированию. Через 48 часов, 1 и 4 недели обнаружено восстановление памяти, через 24, 72 часа и 2 и 6 недель показана ретроградная амнезия. Важно то, что после амнезии происходит спонтанное восстановление (см. Кругликов,1981, Греченко, 1979). Восстановление памяти методом напоминания. Были разработаны специальные методы, которые восстанавливали энграмму, депрессированную электрошоком (или другим амнестическим агентом). Метод «напоминания» заключается в том, что перед тестированием сохранения навыка животным предъявляли электрическое раздражение, сила которого значительно меньше силы «обучающего» раздражения —

напоминание не обладает самостоятельным обучающим эффектом (см. Р.И.Кругликов,1981, Греченко,1979). В результате у животных не обнаруживали ретроградной амнезии. Опыты показали, что подкрепление и «напоминание» могут иметь разную физическую природу. Предполагается, что амнестический агент (а может быть и естественное «забывание») переводит энграмму в латентное состояние. «Напоминание» выполняет функцию стимула, активирующего след памяти. Восстановление памяти методом ознакомления. Если перед обучением животное поместить в экспериментальную камеру и дать возможность свободно передвигаться по ней в течение нескольких минут, то после применения амнестического агента ретроградная амнезия не возникает (Миллер и А.Шпрингер,1968, см. Греченко, 1979). Влияние предварительного опыта на устойчивость следа памяти получило эффекта «ознакомления» (familiarization). Применение метода «ознакомления» — эффективный способ реконструкции энграммы после действия амнестических воздействий. Восстанавливающее действие ознакомления зависит от длительности пребывания животных в экспериментальной камере до обучения.

Все перечисленные методы восстановления доказывали, что физически след не разрушается после действия амнестического агента, а переходит в такую форму, которая не может быть считана и воспроизведена на поведенческом уровне в данный момент времени. Это приводит к идее о том, что причиной амнезий может быть не физическое уничтожение энграмм (их «стирание»), а временное подавление (депрессия). Ретроградная амнезия для реактивированных следов памяти. Результаты опытов заставили поставить следующий вопрос: существует ли вообще интервал времени, за пределами которого действие амнестического электрошока окажется неэффективным? Независимость нарушения памяти от «возраста» энграммы продемонстрирована при реактивации следа памяти (например, Шнейдер и Шерман, 1968). Исследования показывают, что применение специальных методов делает возможным развитие ретроградной амнезии для любого следа. Процедура реактивации следа оказывается эффективной для восстановления памяти у людей. Накопленные в экспериментах противоречия фактических данных с основными положениями временной теории привели к формулированию новых идей, оформившихся в концепцию состояний следа памяти.

Концепция состояний памяти

Основные положения концепции состояний памяти заключаются в следующем: память выступает как единое свойство, поэтому нет деления на кратковременную и долговременную. Память существует в активной форме, готовой к реализации в данный момент времени, и пассивной (или латентной) — не готовой к непосредственному воспроизведению. Активная память — совокупность активных энграмм. О состоянии памяти можно судить только по результатам воспроизведения. Воспроизведение может блокироваться (причиной блокады может быть, например, нарушение электрической активности определенных нейронов). Ретроградная амнезия возникает только для энграмм, находящихся в момент применения амнестического агента в активном состоянии. Организация активной памяти. Память организована в систему, в которой вновь приобретенный опыт занимает определенное место. Если новая энграмма вошла в систему памяти, то для ее актуализации достаточно не только ее непосредственной активации, но и активации через «подсказку» (Tulving). Память проявляется в возможности модифицировать поведение в зависимости от прошлого и настоящего опыта. Всякий раз повторно активированная энграмма отличается от нее самой, воспроизведенной на другом отрезке времени в прошлом. Как будет ясно из дальнейшего, причина заключается в том, что является «носителям» энграммы в данный момент времени.

Некоторая часть памяти становится активной и доступной для воспроизведения. Другая ее часть находится в латентном или неактивном состоянии и потому является недоступной для реализации. В зависимости от условий формирования энграммы новые следы памяти могут поступать в активном или неактивном состоянии. (Отметим, что это совершенно невероятное событие в рамках временной концепции! Тем не менее, эксперименты

доказывают эту возможность) (см., например, Izquierdo I., Medina J.H., Vianna M.R.M., Izquierdo L.A., Barros D.M., 1999, 1998). Именно это свойство лежит в основе исключительно важного феномена — так называемого латентного обучения.

Концепция состояний памяти свободна от условного деления на кратковременную и долговременную и потому может объяснять феномены, которые остаются непонятными с точки зрения временного подхода к организации памяти. То, что называют кратковременной памятью, фактически, является частью активной памяти (ясно, что для воспроизведения в определенной ситуации могут требоваться и старые и новые энграммы). Поэтому законы, найденные исследователями для кратковременной памяти, остаются справедливыми, так как они характеризуют «новую» часть активной памяти. Уровни существования энграммы. Поскольку концепция состояний рассматривает энграммы активные, воспроизводимые в требуемый момент времени, и латентные, которые не могут быть воспроизведены сейчас, но могут быть активированы потом, возникают различные идеи о форме их хранения в мозге. Активная энграмма обязательно существует на уровне электрических процессов. (Это означает, что, если исследователи используют для изучения памяти электрофизиологические методы, то они будут работать с активными энграммами, имеющими электрический эквивалент. Его можно зарегистрировать объективно при помощи микроэлектродов или макроэлектродов, или еще каким-либо способом). Однако в современной науке уже доказано, что электрический процесс на самом деле сам является результатом многих тонких биохимических и биофизических явлений. Поэтому фактически за электрическими процессами стоит определенный «молекулярный субстрат». (Изучению этой интереснейшей проблемы — молекулярные носители памяти — посвящены многие современные работы в области биохимии, молекулярной генетики, биофизики). Энграмма, имея в своей основе определенный «молекулярный субстрат», актуализируется только при переводе молекулярного кода на уровень электрической активности. Понятно, почему: ведь язык мозга — это электрические процессы, функция коммуникации между нейронами осуществляется благодаря этому качеству работы мозга. Многие опыты демонстрируют возможность функционального разделения этих двух способов существования энграммы: амнестический электрошок, не затрагивая молекулярной базы следа, временно блокирует его воспроизведение, нарушая перевод молекулярного носителя на уровень электрической активности. Опыты по транспорту памяти показывают, что молекулярная составляющая энграммы может передаваться от донора к реципиенту (А.Хандлер и Р.Конопка, 1979, Г.Унгар, 1975, Вартанян и др., 1987). Многое выяснено о том, какие именно явления молекулярного уровня стоят за формированием следа, но крайне мало известно, каким же образом происходит «оживление» следа при переходе его из латентной формы в активную.

Концепция распределенности памяти

Память возникает при взаимодействии многих структур мозга. Эта идея получила свое подтверждение в опытах с электростимуляциями различных мозговых структур. Опыты с локальными раздражениями мозга показали, что след памяти через разное время реализуется разными мозговыми структурами или их частями. Распределенность памяти по структурам мозга. Опыты с избирательной электрической стимуляцией различных структур мозга показали, что их нервные клетки вовлекаются в процесс воспроизведения следа из памяти через разное время после обучения. Оказывается, след как бы распределен по нервным клеткам, принадлежащим различным мозговым образованиям, и информация, которая в них хранится, будет доступной для считывания только через определенное время после ее фиксации. Получается, что качество следа памяти через разное время после его создания обеспечивается разными нейронными системами. Психофизиологи, изучающие особенности памяти на уровне поведения, в опытах установили, что эти энграммы отличаются по скорости извлечения из памяти, точности, полноте и другим параметрам. Оказывается, их нейронную основу обеспечивают клетки разных структур мозга.

Американские психологи Дж.Мак-Го и П.Голд (1976) показали, что эффективность электрического раздражения, применяемого в одну и ту же мозговую структуру, изменяется

в зависимости от интервала времени, прошедшего после обучения. Для идентификации таких нейронных систем были использованы локальные раздражения разных структур головного мозга: ретикулярной формации среднего мозга, гиппокампа, миндалина. Стимуляция токами малой силы гиппокампа, миндалина, срединного центра у кошек или хвостатого ядра у крыс прерывает долговременную память для задач пассивного избегания. Раздражение ретикулярной формации связано с кратковременной памятью, хвостатого ядра — с кратковременной и долговременной, миндалина и гиппокампа — с долговременной. Кратковременная и долговременная память развивается параллельно и обеспечивается разными нейронными системами. Интересно, что некоторые исследователи относят энграмму в одно и то же время и к кратковременному, и к долговременному хранению.

В опытах с экстирпациями различных участков мозга было показано участие разных структур в кратковременной памяти. Физиолог Е.Мордвинов (1982) заметил, что, хотя наиболее отчетливые и стойкие нарушения поведения животных были связаны с разрушением префронтального неокортекса, тем не менее эффективными оказались и повреждения таких структур как хвостатое ядро и другие базальные ядра, гиппокамп, септум, ядра таламуса, височная кора, ретикулярная формация среднего мозга.

Удаляя определенные участки мозга, исследователи пытались понять, как именно они связаны с процессами обучения и памяти. Результаты известны — даже при экстирпации значительных участков мозга обучение происходило, а память нарушалась относительно мало. Именно поэтому К.Лешли пришел к выводу о том, что «памяти нигде нет, но в то же время она всюду». Можно представить, что след памяти распределен по разным нейронам, находящимся в различных структурах, и его невозможно полностью «изъять». Например, в исследовании У.Пенфилда и А.Перо (1969) отмечено, что удаление области коры, при стимуляции которой у людей развивались определенные воспоминания, не отражается на возможности вызывать те же самые воспоминания раздражением другого пункта коры. Распределенность памяти по множеству элементов мозга. Является ли феномен обучения уникальным, свойственным только определенным нервным клеткам и реализующимся только в исключительных условиях? Из анализа литературных данных следует, что обучаемость — типичное событие для нейронов ЦНС.

Стимуляция любого пункта мозга (за исключением мозжечка) может применяться в качестве условного раздражения. Это было показано в опытах на цыплятах, кошках, крысах, кроликах, морских свинках, собаках, макаках. Следовательно, независимо от того, находится ли подвергающийся стимуляции элемент в неокортексе, базальном ганглии, таламусе, гипоталамусе, гиппокампе, мезенцефалоне доступ к другим стимулируемым структурам мозга открыт. В экспериментах на отдельных нейронах демонстрируется возможность их обучения. На изолированных нейронах показано, что обучается практически любая выделенная клетка. Результаты таких работ заставляют думать о действии универсального биологического механизма, который объединяет два события, попадающих в допустимый интервал времени. Обучение развивается у нейронов всех исследованных структур мозга.

В нейрофизиологических исследованиях проблема локализации энграммы в нейроне решается при помощи изучения роли пре-и постсинаптических мембран в обучении и памяти. Исключительную роль также играют исследования по выяснению эндонейрональной пейсмекерной активности в пластичности нервных клеток. Реорганизация нейронной цепи. После обучения при актуализации энграммы через разные интервалы времени нейронные цепи, осуществляющие реализацию энграммы перестраиваются. Как показали исследования Н.Ю.Беленкова (1980), Е.Ф.Мордвинова (1982), Балабана и Максимовой участие структур мозга в обучении и памяти является динамичным. «Организирующим законом» является принцип распределенности энграммы по параметру достижения максимальной активности.

Доказательствами функциональной перестройки нейронной цепи, опосредующей актуализацию энграммы в определенные моменты времени, служат результаты опытов, в

которых показана взаимосвязь различных структур мозга с возможностью нарушения памяти при локальных стимуляциях через разное время после обучения (Р.Кезнер и Х.Коннер (1974), М.Вильбурн и Р.Кезнер (1972), Х.Коннера и М.Вильбурна (1974),).

Представление о том, что след памяти не имеет определенной локализации, а считается с нейронов разных структур мозга в зависимости от обстоятельств подтверждено экспериментами. Факты, полученные в опытах, указывают на принцип распределенности энграммы как на основу организации памяти. Этот принцип предполагает непостоянство системы во времени. Нестабильность определяется текущими изменениями функциональной значимости образующих ее мозговых структур в ходе реализации энграммы. Топография функциональной части системы, обеспечивающей воспроизведение, меняется от момента к моменту. Можно предполагать, что эти изменения связаны с достижением максимума актуализации энграммами других элементов, расположенных в других структурах. Постоянная смена активностей следа памяти на разных элементах системы является причиной постоянного «блуждания» активных мнестических центров (Флекснер и др., 1968).

Доказательствами функциональной перестройки нейронной цепи, опосредующей актуализацию энграммы в определенные моменты времени, являются также результаты опытов, в которых показана взаимосвязь различных структур мозга с возможностью нарушения памяти при локальных стимуляциях через разное время после обучения. Нейрофизиологические механизмы распределенности энграммы. Нейрофизиологические опыты, в которых внутриклеточно или экстраклеточно регистрировалась электрическая активность нейронов, показали, что максимум ответа достигается через разное время после обучения (см. М.Я.Рабинович, Максимова и Балабан, Греченко). Анализ событий на синаптическом уровне показал, что после обучения большая часть постсинаптических ответов достигает максимального значения спустя некоторое время после обучения — до 30-40 мин после первой серии! Такие нейроны как бы демонстрируют латентное обучение (Кругликов,). Менее 14% нейронов формируют энграммы, которые актуализируются сразу же после обучения. Клетки, достигающие наивысшего состояния активности следа через некоторое время после завершения обучения, с каждой следующей серией будут отодвигать пик активности все дальше, а след будет оставаться активным в течение все более длительного времени. Таким способом продлевается активная «жизнь» следа памяти на популяции нервных клеток. Когда след инактивируется на одной группе клеток, как раз в это время он достигает максимальной воспроизводимости на другой — и так до тех пор, пока не исчерпается временной резерв данного нейронного ансамбля. Энграмма становится неактивной, переходит в латентное состояние и ждет «напоминания», которое при помощи неизвестных пока механизмов выведет ее на уровень актуализации.

Концепция памяти по видам информации

В последние годы стали приобретать большое значение факты о том, что хранение различных видов информации у человека и животных осуществляется разными мозговыми структурами. Результаты клинических наблюдений показали, что у человека существует по меньшей мере две разных системы для усвоения и запоминания информации разного вида. Выбор системы памяти зависит от особенностей сведений, которые нужно запомнить. Эти системы имеют разные оперативные характеристики, участвуют в приобретении знаний разного рода и осуществляются разными мозговыми структурами. Л.Сквайр (1992) и другие исследователи предположили, что переработка по крайней мере двух видов информации ведется в мозгу раздельно и каждый из этих видов хранится также отдельно. Опыты на нормальных испытуемых, выполненные с использованием регистрации вызванных потенциалов, а также опыты на животных с различными повреждениями мозговых структур подтверждают существование биологических основ для множественных систем памяти. Несколько систем памяти вовлекается для запоминания большей части ситуаций.

Один из способов анализа информации по виду (или по качеству того, что нужно усвоить) подразделяет ее на процедурные знания и декларативные. Соответственно, показано как

минимум две системы, которые включают мозговые структуры, обеспечивающие процедурную память и декларативную память. Процедурная память — это знание того, как нужно действовать. Процедурная память, вероятно, развивается в ходе эволюции раньше, чем декларативная. Привыкание и классическое обуславливание — это примеры приобретения процедурного знания. Процедурная память основана на биохимических и биофизических изменениях, происходящих только в тех нервных сетях, которые непосредственно участвуют в усвоении нового материала. Декларативная память обеспечивает ясный и доступный отчет о прошлом индивидуальном опыте. Память на события и факты включает запоминание слов, лиц и т.д. Декларативная память должна быть привнесена, содержание может быть декларировано. Она зависит от интеграции в мозговых структурах и связей с медиальной височной корой и диэнцефалоном, которые при повреждении становятся причиной амнезии. Декларативная память связана с перестройкой нервных сетей и требует переработки информации в височных долях мозга и таламусе.

В медиальных височных отделах важной структурой является гиппокамп (включая собственно гиппокамп и зубчатую извилину, субикулярный комплекс и энторинальную кору) вместе с парагиппокампальной корой. Внутри диэнцефалона важные для декларативной памяти структуры и связи включают медиодорзальные ядра таламуса, передние ядра, маммилло-таламический тракт, внутреннюю медуллярную пластинку.

Но понятие о декларативной памяти требует различных уточнений и ограничений и поэтому вводится понятие о недеklarативной памяти, включающей группу фактов, которые не описываются понятиями декларативной и процедурной памяти. В то время как декларативная память относится к биологически значимым категориям памяти, зависящим от специфических мозговых систем, недеklarативная память охватывает несколько видов памяти и зависит от множества мозговых систем. Сейчас ясно, что множественные формы памяти поддерживаются определенными мозговыми структурами и имеют разные характеристики.

Необходимо понять, что, такое деление памяти, хотя и кажется логически верным и поддерживается многочисленными экспериментальными фактами, на самом деле проблематично — и проблема заключается в том, что очень сложно, а порой и невозможно, отделить процедурные знания от декларативных. Как сказал один из ученых-титанов, посвятивших всю жизнь исследованиям памяти, Буреш: «How declarative can a rat's memory be?» Просто невозможно измерить декларативную память у грызунов и более организованных животных, не измерив при этом процедурную.

Заключение

В данном кратком обзоре представлены наиболее разработанные концепции памяти. Интересно, что ни одна из них не претендует и не может рассматриваться как законченная теория памяти. И причины понятны — слишком многие явления остаются за пределами возможностей представленных концепций! Самая большая проблема заключается не в том, существует ли память кратковременная или долговременная, занята ее осуществлением одна или несколько систем, доминирует процедурная или декларативная память — а в том, как информация, хранимая в разных системах, интегрируется таким образом, что она может воспроизводиться и оказывать влияние на деятельность, делая ее более гибкой, перестраиваемой в соответствии с ситуацией. При этом не используется ненужная информация, а только та, что созвучна требованиям ситуации. Усилия исследователей сфокусированы на решении проблемы хранения в большей мере по сравнению с воспроизведением по той причине, что нет никаких гипотез о том, как поведенческие ответы используют сохраненные знания.

Почти вековые исследования механизмов памяти все же позволили прийти к исключительно важному выводу, который дает возможность взглянуть на содеянное под другим углом зрения: следы хранятся, а память — создается. Мозг сохраняет не память, а следы

информации, которые позже используются для создания памяти, не всегда правильно отражающей картины прошлого реального опыта. Чтобы выполнить эту процедуру, разные части мозга действуют как важные узлы нейронных систем, кодирующих, хранящих и воспроизводящих информацию, используемую для создания памяти. Это не означает, что существуют отдельные нейронные структуры, полностью поддерживающие сохранение каждого вида памяти, но означает, что эта память критически зависит от функционирования этих нейронных структур. Современная точка зрения заключается в том, что нет смысла разговаривать о памяти, связанной с гиппокампом или миндалиной: проблема заключается в том, чтобы понять, как системы взаимодействуют для осуществления памяти.

Дополнение

Следовые процессы

Если мозг хранит следы, то ясно, что процессы следообразования происходят на уровне определенных нервных клеток. Исследования процессов следообразования, безусловно, позволяют значительно глубже понять организацию уровня интегрального явления — памяти. Клеточные процессы в формировании следов на клеточном уровне исключительно важны. Электрофизиология и биохимия. Большое внимание обращено на изучение синаптических мембран и их роли в передаче, фиксировании и хранении информации. Мембрана может рассматриваться как двойной модификатор в передаче информации. Во-первых, состояние мембраны определяет чувствительность к стимулу. Во-вторых, перестройка мембраны после получения сигнала определяет силу, специфичность и адекватность ответа. Процессы следообразования приводят к изменениям структуры липидного бислоя синаптических мембран и зависят от перехода липидов в новое жидкокристаллическое состояние (Бурлакова).

Локализация следа. То, что нейроны, входящие в нейронные системы, в зависимости от формы обучения демонстрируют различные формы пластичности, естественно. Эта определяемая обстоятельствами изменчивость их реакций отражает динамику взаимодействия элементов, организующих конкретную нейронную систему. Где же происходят изменения? Широко известны работы, в которых анализируется функция синапса как места пластической перестройки при обучении (Prescott, Chase, 1999). Роль пресинаптического механизма в пластичности нейронных реакций изучалась на самых разных биологических моделях и животных — на срезах мозга, различных препаратах, культуре нервных клеток. Другой реальный пункт пластических изменений нейронных ответов — это сома клетки и постсинаптическая мембрана. Хемореактивные мембраны и эндонейрональный по генезу пейсмекер могут обеспечить длительно наблюдаемые пластические перестройки электрической активности нейронов (Соколова и Тер-Маргарян, 1984, Кендел, 2000, Chang et al., 2000). Результаты опытов показали, что в создании следа памяти участвуют не только синаптические механизмы (в регуляции эффективности которых принимает участие генетический аппарат нервных клеток), но и эндогенная активность нейронов — пейсмекерные потенциалы. Это означает, что события, приводящие к созданию энграммы памяти, разворачиваются не только в областях соединения нервных клеток, но и непосредственно в них самих (Руководство по физиологии). Синтез белков и обучение. Исследователи давно предполагали наличие глубокой взаимосвязи между процессом обучения и синтезом белков. Обнаружено два класса белков, наиболее сильно изменяющихся в процессе обучения. Дальнейшее изучение физико-химических характеристик внутриклеточной локализации и генной экспрессии этих белков будет способствовать выяснению их роли в функционировании метаболического аппарата нервной клетки и пластических перестройках при обучении. (Современные нейрохимические исследования показывают, что за консолидацию энграммы отвечают определенные гены, а скорость фиксации следа и изменение эффективности запоминания можно регулировать на генетическом уровне).

Американский исследователь Эрик Кендел получил Нобелевскую премию 2000 г. за открытие молекулярного механизма формирования следов памяти. Ему удалось подробно изучить механизм нейрогенетической регуляции синаптической эффективности. Опыты показали, что слабый стимул формирует след памяти, который сохраняется в от нескольких минут до нескольких часов. Механизм такой кратковременной памяти заключается в том, что определенные ионные каналы затрагиваются таким образом, что в нейронные терминалы может входить больше ионов кальция. Это приводит к увеличению количества высвобождающегося из синапса трансмиттера и поэтому к усилению рефлекса. Это изменение связано с изменениями протеинов определенных ионных каналов.

Более длительная и сильная стимуляция приводит к формированию долговременной памяти, которая может сохраняться в течение многих недель. Она продуцирует повышение содержания определенных внутриклеточных веществ. Их сигналы достигают клеточного ядра и вызывают изменение числа протеинов в синапсе. Формирование определенных протеинов усиливается, в то время как создание других уменьшается. Конечным результатом является то, что очертания синапса увеличиваются и поэтому возникает долговременное увеличение функции синапса. В противоположность кратковременной памяти, для долговременной памяти требуется формирование новых протеинов. Если синтез новых протеинов предотвращается, то это приводит к блокаде долговременной памяти, но не кратковременной. Экспрессия генов и память. Биохимические и фармакологические исследования установили универсальную зависимость памяти от активации генетического аппарата нервных клеток. Большинство долговременных изменений экспрессии генов в клетках млекопитающих происходит за счет регуляции транскрипции. Представление о том, что кратковременная память не затрагивается действием ингибиторов, распространено среди исследователей. Результаты исследований по этой проблеме чрезвычайно пестры и противоречивы. Также необходимо учесть, что применяемые ингибиторы действуют в соответствии с традиционными путями синтеза. Сейчас изучаются нетрадиционные пути синтеза белков, в частности, обсуждается роль нематричного синтеза, обратной транскрипции, амплификации в процессах обучения и памяти (Цитоловский Л.Е., Краевский А.А. В.В. Ашапкина и Н.А. Тушмаловой, 1997, Р.И. Салганик и др. (1981).) При обучении активация экспрессии генов происходит в ответ на внешние воздействия.

В нервных клетках экспрессируются многие из генов, в частности, «непосредственные ранние гены». Непосредственные ранние гены были идентифицированы в культивируемых клетках во время изучения механизмов геномного ответа на действие факторов роста, запускающих процессы клеточного цикла. В ходе этих исследований была обнаружена группа генов, транскрипция которых активизировалась через несколько минут после добавления в культуру клеток факторов роста. Индукция их транскрипции происходила несмотря на подведение ингибиторов синтеза белка. Это означает, что транскрипция запускается механизмами, заранее готовыми для восприятия экстраклеточных стимулов. Характерной чертой данного механизма регуляции транскрипции является его двухфазность — на первой стадии экстраклеточные сигналы запускают активацию ранних генов, а затем кодируемые этими генами транскрипционные факторы изменяют экспрессию поздних генов, вызывая изменения программ деятельности клетки в ходе клеточного цикла и дифференцировки. В клетках мозга животных при обучении и при изменениях окружающей среды активируются два представителя семейства «ранних» генов- *c-fos* и *c-jun*. Новая гипотеза о роли экспрессии генов в процессах памяти была выдвинута К.В. Анохиным (1997, 2001). В отличие от более ранних молекулярных моделей памяти ее основой является двухфазность адаптивного ответа: новизна и рассогласование приводят к активации каскада «ранних» регуляторных генов, кодирующих транскрипционные факторы. В свою очередь продукты этих генов индуцируют экспрессию «поздних» морфорегуляторных генов, выступающих ключевыми участниками последующих процессов морфогенеза. Существенно, что основные компоненты и этапы этого молекулярного каскада оказываются общими для обучения и развития мозга. Ca^{++} и следообразование. Большое значение для понимания тонких биохимических механизмов обучения имеют работы по изучению регулирующей роли ионов кальция (Brownlee, Albright). Кальций принимает непосредственное участие в

формировании определенных пластических реакций нейронов, показана роль ионов кальция в развитии привыкания электровозбудимой мембраны и ассоциативного обучения. Кальций осуществляет взаимосвязь между метаболизмом нейрона и его мембраной, являясь метаболически зависимым компонентом клеточной проводимости. Именно кальций является своеобразным посредником между биохимической «кухней» нейрона и электрическими процессами, при помощи которых осуществляется информационный обмен между нейронами (Костюк, 1984).

Терминологический словарь

Активная память — совокупность активных энграмм (следов памяти, готовых к воспроизведению в данный момент времени).

Активная энграмма — след памяти, находящийся в состоянии, готовом для реализации на уровне поведения и существующий на уровне электрической активности определенных нервных элементов.

Амнестическое воздействие — химическое, электрическое или механическое воздействие, применение которого вызывает нарушение памяти в форме антероградной или ретроградной амнезии.

Гетеросинаптическая фасилитация (ГСФ) — нейрофизиологический механизм ассоциативного обучения, впервые изученный Э.Кенделом и Л.Током (1968) на препарате морского моллюска *Aplysia*.

Градиент ретроградной амнезии — соотношение между силой амнестического воздействия и временем, прошедшим после обучения, при котором все еще возникает ретроградная амнезия.

Декларативная память — память на события и факты, включает запоминание слов, лиц и т.д. обеспечивает ясный и доступный отчет о прошлом индивидуальном опыте.

Долговременная память — стабильное состояние энграммы, обеспечивающее ее сохранение в течение длительного времени, соизмеримого с продолжительностью жизни.

Долговременная потенция (LTP) — сохраняющееся несколько часов (на препарате) или несколько дней или недель (на целом организме) увеличение синаптической передачи, вызванное короткой высокочастотной стимуляцией синаптического проводящего пути или же парной пресинаптической активацией с постсинаптической деполяризацией.

Изолированный нейрон — биологическая модель для специальных исследований. Можно различать физическую изоляцию, связанную с выделением клетки из мозга животного, и функциональную, при которой клетка остается в естественной системе элементов (например, наложение лигатуры).

Каналы мембраны — протеиновые поры в липидном бислое, которые позволяют специфическим ионам быстро передвигаться по электрохимическому градиенту и не требуют метаболической энергии.

Консолидация — гипотетический процесс, переводящий след памяти из кратковременного в долговременное хранение; процесс, предваряющий и опосредующий нейрофизиологические проявления пластичности. К. завершается к моменту достижения максимального электрофизиологического выражения следа памяти.

Метод «напоминания» — способ восстановления следа памяти, депрессированного амнестическим агентом, предъявлением стимула, похожего на использованный при обучении, но не обладающего самостоятельным обучающим эффектом.

Метод «ознакомления» — способ восстановления памяти, основанный на предварительном пребывании животного в экспериментальной установке. Эффективное время нахождения зависит от сложности экспериментальной камеры.

Нейромедиаторы — специальные вещества, которые выделяются из пресинаптической терминали. В настоящее время известно несколько десятков нейромедиаторов непептидной природы и сотни медиаторов пептидной природы, которые выполняют функцию передачи электрического сигнала от нейрона к нейрону.

Нервная клетка — высокоспециализированная клетка, способная быстро изменять величину электрического заряда вплоть до противоположного. К функциям Н.к. относится передача информации об изменениях внутри и вне организма, ее запоминание на длительные сроки, создание образа внешнего мира и организация поведения.

Обучение — процесс приобретения новых знаний живым объектом, стоящим на любом уровне эволюции.

Память — процесс фиксации, хранения и воспроизведения информации мозгом.

Пейсмекерные потенциалы — осциллирующие потенциалы нервной клетки, выраженные появлением спонтанной или вызванной авторитмической активности, имеющей эндогенное происхождение (близкие к синусоидальным колебания с частотой 0,1-10 гц, амплитудой 3-10 мВ). Пейсмекерный механизм является универсальным и представлен у нейронов животных различных уровней эволюции.

Персеверация — самопроизвольные всплывания в памяти приобретенных знаний.

Поздние гены — гены, вызывающие изменения программ деятельности клетки в ходе клеточного цикла и дифференцировки.

Постсинаптический потенциал (ПСП) — локальная деполяризация или гиперполяризация мембраны, которая вызывается воздействием нейромедиатора. ПСП могут быть возбуждающими (ВПСП) и тормозными (ТПСП). Амплитуда ПСП может достигать 20 мВ.

Потенциал покоя — стационарная разность потенциалов покоящейся клетки между ее внутренним содержимым и наружным раствором.

Процедурная память — знание о том, как нужно действовать.

Ранние гены — гены, транскрипция которых запускается механизмами, заранее готовыми для восприятия экстраклеточных стимулов. В клетках мозга животных при обучении и при изменениях окружающей среды активируются два представителя семейства «ранних» генов-*c-fos* и *c-jun*.

Распад потенциала действия — образование из исходного потенциала действия нервной клетки двух или нескольких микроспайков.

Реверберация — многократное прохождение нервной импульсной активности по одному и тому же пути через одни и те же синаптические контакты.

Ретроактивное торможение — ухудшение воспроизведения ранее заученного материала после заучивания другого. Соответственно проактивное торможение — это ухудшение запоминания после выполнения предыдущего задания.

Ретроградная амнезия, антероградная амнезия — потеря или ухудшение памяти на события, произошедшие непосредственно перед травмой или действием амнестического агента (ретроградная амнезия) или сразу же после нее (антероградная амнезия).

Следовые процессы — процессы клеточного и внутриклеточного уровня, которые обеспечивают сохранение во времени изменившегося свойства после устранения причины, вызвавшей это изменение.

Функциональное состояние нейрона — совокупность фоновых параметров активности нейрона — уровня мембранного потенциала, амплитуды потенциалов действия (ПД), порога генерации ПД, состояния пейсмекерного механизма, постсинаптической чувствительности к нейромедиаторам.

Энграмма — сформированный след памяти.

Литература

1. Анохин К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти. ж.ВНД, 1997, т.47,в.2,с.261-279., 20
2. Ашмарин И.П., Кругликов Р.И. Пептиды, обучение, память. Нейрохимия., 1983, т.2, №3, с.327, 23
3. Греченко Т.Н. Нейрофизиологические исследования памяти., Наука,1979., 17
4. Греченко Т.Н. Психофизиология. Гардарика, 1999., 17
5. Данилова Н.Н. Психофизиология. Аспект Пресс, Москва, 2000., 17
6. Кендел Э., Хокинс Р. Биологические основы обучения и индивидуальности. В мире науки. 1992, N11-12, С.43-51., 18
7. Костюк П.Г., Дорошенко П.А., Мартынюк А.Е. Исследование метаболической зависимости активности кальциевых каналов соматической мембраны нервной клетки. Биологические мембраны., 1984, т.1, №1, с.18-27., 22

8. Костюк П.Г., Крышталь О.А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. изд. "Наука", М., 1981, 207 с., 22
9. Кругликов Р.И. Взаимодействие нейрохимических систем мозга в процессах обучения и памяти. УФН, 1994, т.25, №3, с.61., 23
10. Кругликов Р.И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти. М., Наука, 1981, 211 с., 23
11. Мордвинов Е.Ф. Электрофизиологический анализ отсроченного поведения. Л., Наука, 1982., 18
12. Основы психофизиологии, под ред. Ю.И. Александрова., 17
13. Пейсмекерный потенциал нейрона. ред. Е.Н. Соколов, Н.Н. Тавхелидзе, Тбилиси, Мецниереба, 1975, 215 с., 23
14. Руководство по физиологии (Механизмы памяти), Л., Наука, 1986.
15. Смирнов А.А. Психология памяти. М., Просвещение, 1965.
16. Соколов Е.Н. Нейронные механизмы памяти и обучения. М., Наука, 1981.
17. Abel T., Kandel E. Positive and negative regulatory mechanisms that mediate long-term memory storage. *Brain Res. Rev.*, 1998, Vol.26, 360-378.
18. Albright T.D., Jessell T.M., Kandel E.R., Posner M.I. Neural science: a century of progress and the mysteries that remain. *Neuron*. 2000, Feb;25 Suppl: pp.1-55.
19. Baddeley A, Bueno O, Cahill L, Fuster JM, Izquierdo I, McGaugh JL, Morris RG, Nadel L, Routtenberg A, Xavier G, Da Cunha C. The brain decade in debate: I. Neurobiology of learning and memory. *Braz J Med Biol Res* 2000 Sep;33(9):993-1002
20. Bailey CH, Giustetto M, Huang YY, Hawkins RD, Kandel ER. Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing Hebbian plasticity and memory? *E. Nat. Rev. Neurosci.* 2000 Oct;1(1):11-20.
21. Brownlee C. Cellular calcium imaging: so, what's new? *Trends in Cell Biology*, 2000, 10:10: pp.451-457.
22. Buckner Randy L. Mark E. Wheeler and S. E. Petersen Trace Roots of Vivid Memories *Proceedings of the National Academy of Sciences*, September 26, 2000, 1
23. Cammarota M, Bevilaqua LR, Ardenghi P, Paratcha G, Levi de Stein M, Izquierdo I, Medina JH Learning-associated activation of nuclear MAPK, CREB and Elk-1, along with Fos production, in the rat hippocampus after a one-trial avoidance learning: abolition by NMDA receptor blockade. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000, Mar., 10;76(1): p.36-46.
24. Cardin J.A., Abel T. Memory suppressor genes: enhancing the relationship between synaptic plasticity and memory storage. *J. Neurosci. Res.* 1999, Oct. 1;58(1) pp.10-23,
25. Chang DJ, Li XC, Lee YS, Kim HK, Kim US, Cho NJ, Lo X, Weiss KR, Kandel ER, Kaang BK Activation of a heterologously expressed octopamine receptor coupled only to adenylyl cyclase produces all the features of presynaptic facilitation in aplysia sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Feb 15;97(4):1829-34, 21
26. Clark R.E., Zola S.M., Squire L.R. Impaired Recognition Memory in Rats after Damage to the Hippocampus. *J. Neurosci.* 2000, Dec.1;20(23): pp.8853-886.
27. Cowan W.M., Harter D.H., Kandel E.R. The emergence of modern neuroscience: some implications for neurology and psychiatry. *Annu Rev. Neurosci.* 2000;23: pp.343-91.
28. Eichenbaum H. The topography of memory *Nature*, 1999, Vol 402 , 9 December, 597-599.
29. Eichenbaum H. Declarative memory: insights from cognitive neurobiology. *Annu. Rev. Psychol.* 1997;48: pp.547-572.
30. Grzywacz N.M., Burgi P.Y. Toward a biophysically plausible bidirectional Hebbian rule. *Neural Comput.* 1998, Apr.1;10(3): pp.499-520.
31. Hebb D.O. The organization of behavior. John Willey, New York, 1949.
32. Kesner R. P., Ravindranathan A., Jackson P., Giles R., and Chiba A. A. Neural Circuit Analysis of Visual Recognition Memory: Role of Perirhinal, Medial, and Lateral Entorhinal Cortex *LEARNING & MEMORY* 8:87-95 2001.
33. Izquierdo I., Medina J.H., Vianna M.R.M., Izquierdo L.A., Barros D.M. Separate mechanisms for short-term and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, 1999, 103, 1-111.
34. Knowlton B. J and Fanselow M. S The hippocampus, consolidation and on-line memory. *Current Opinion in Neurobiology* 1998, 8:293-296, 19

35. Kononenko N.I. Role of the axodendritic tree in the functioning of helix bursting neurons: generation of pacemaker activity and propagation of action potentials along the axon. *Neuroscience*. 2000;96(2):pp.399-406., 23
36. Kononenko N.I. Role of the axodendritic tree in the functioning of helix bursting neurons: generation of pacemaker activity and propagation of action potentials along the axon. *Neuroscience*. 2000+ADs-;96(2): pp.399-406., 20
37. Kostyuk P.G. Metabolic control of ionic channel in the neuronal membrane. *Neuroscience*,1984,v.13,4,983-989., 22
38. Lechner H. A., Squire L.R.,and Byrne J.H. 100 Years of Consolidation-Remembering Mueller and Pilzecker. *Learning & Memory* 1999, 6:77-87., 19
39. Mactutus C.F., Riccio D.C., Ferek J.M. RA for old (reactivated) memory: some anomalous characteristics. *Science*., 1979, vol.204, pp.1319-1320, 20
40. Malleret G, Haditsch U, Genoux D, Jones MW, Bliss TV, Vanhoose AM, Weitlauf C, Kandel ER, Winder DG, Mansuy IM. Inducible and reversible enhancement of learning, memory, and long-term potentiation by genetic inhibition of calcineurin. *Cell* 2001 Mar 9;104(5):675-86, 22
41. Martin KC, Barad M, Kandel ER. Local protein synthesis and its role in synapse-specific plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2000 Oct;10(5):587-92, 22
42. Martinez J.L., Jensen R.A., McGaugh J.L. Attenuation of experimentally induced amnesia. *Progr. Neurobiol.*, 1981, vol.16, pp.155-186., 24
43. McGaugh JL. The perseveration-consolidation hypothesis: Mueller and Pilzecker, 1900. *Brain Res Bull* 1999 Nov 15-Dec;50(5-6):445-6
44. McGaugh J.L., Gold P.E. Modulation of memory by electrical stimulation of the brain. In: *Neural mechanisms in learning and memory* ., ed. M.Rosenzweig, E.L.Bemiett,Cambridge, Mass., 1976., 24
46. Nestler EJ Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001 Feb;2(2):119-28, 22
47. Prescott S.A., Chase R. Sites of plasticity in the neural circuit mediating tentacle withdrawal in the snail *Helix aspersa*: implications for behavioral change and learning kinetics. *Learn Mem.* 1999, Jul-Aug;6(4) pp.363-80., 18
48. Sokolov E.N. Perception and the conditioning reflex: vector encoding. *Int. J. Psychophysiol. Articles, Books*. 2000, Mar.; 35(2-3): pp.197-217., 23
49. Squire L.R. Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *J. of Cognitive Neuroscience*., 1992b, vol.4, pp.232-243., 18
50. Squire L.R. Knowlton B. & Musen G. The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*. 1993, vol.44, pp.453-495., 18
51. Squire L.R. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*., 1992, vol.99, pp.195-231., 18
52. Squire L.R., Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective *Current Opinion in Neurobiology* 1995, 5:169-177., 19
53. Squire L.R., Ojemann J.G., Miezin F.M., Petersen S.E., Videen T.O. & Raichle M. Activation of the hippocampus in normal humans: A functional anatomical study memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.*,1992, vol.89, pp.1837-1841., 19
54. Squire Larry R. Kandel Eric R. *Memory: From Mind to Molecules* Publisher: W. H. Freeman Company Pub. Date: January 1998, 19
55. Squire LR, Kandel ER, Kosslyn SM *Cognitive neuroscience. Curr Opin Neurobiol* 1996 Apr 1;6(2):153-157.
56. Squire R.L. (ed.) *The biology of memory*. Ed. R.L.Squire, 1990, Lindenlaub E., Schattauer Verlag.
57. Tokuyama W, Okuno H, Hashimoto T, Xin Li Y, Miyashita Y. BDNF upregulation during declarative memory formation in monkey inferior temporal cortex. *Nat Neurosci* 2000 Nov;3(11):1134-42R.
58. Tulving E. Concepts of human memory. *Memory: Organization and Locus of Change*. eds. Squire L.R. et al., N.Y.-Oxford: Oxford Univ.Press,1991,p.3.

59. Waddell S, Armstrong JD, Kitamoto T, Kaiser K, Quinn WG The amnesiac gene product is expressed in two neurons in the drosophila brain that are critical for memory. *Cell* 2000 Nov 22;103(5):805-13.