

С.Н. Шнитко, А.Л. Стринкевич

МЕХАНИЗМЫ НЕРВНОЙ ПАМЯТИ.

Сообщение 1.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕРВНОЙ ПАМЯТИ*Военно-медицинский факультет в БГМУ*

При упоминании слова «память» в нашем сознании чаще всего всплывает образ человека, читающего наизусть отрывки из произведений Гомера, Шекспира либо вспоминающего события далекого и не очень прошлого. Этот образ укоренился так прочно, что мы даже не замечаем значения памяти как таковой в нашей повседневной жизни. А ведь именно благодаря нашей способности запоминать (памяти) мы можем узнавать окружающие предметы, ориентироваться в окружающем нас мире и, наконец, помнить, кто мы такие и чего ждем от сегодняшнего дня. Память является одним из фундаментальных свойств, позволяющих человеку выживать в постоянно изменяющемся мире.

Память – это следы, ведущие к себе.

Х. Мураками

В самой общей формулировке память можно определить как «... любое изменение субстрата от употребления». В отношении биологических систем память – это способность воспроизводить свое строение и функцию. Под это определение подпадает генетическая, иммунная и нервная память (НП), филогенетически возникшие именно в таком порядке. Нас же в первую очередь интересует именно НП, то есть способность высших нейронных отделов центральной нервной системы к формированию, закреплению и воспроизведению временных связей [1].

Каким же образом нейроны головного мозга способны хранить и воспроизводить информацию? Bergin R. (1998) [10] предполагает, что сама ДНК может являться носителем долговременной памяти. В качестве отправных аргументов своего предположения автор приводит, во-первых, возможность кодирования потенциалов на структуре ДНК, а во-вторых – тот факт, что количество потенциалов за всю жизнь человека не превышает доступной для кодирования ДНК. Предлагались теории хранения данных в виде белковых комплексов [1]. В то же время Banachlocha M.A. (2002) [7] считает, что вообще все молекулярные механизмы памяти не позволяют объяснить объемы и скорость воспроизведения хранимой информации. Возможность быстрого воспроизведения больших объемов данных, по мнению автора, кроется в интеграции нейронных трехмерных магнитных полей. Однако большинство экспериментальных данных, накопленных за последние десятилетия, свидетельствуют в пользу теории «пластичности синапсов» как основного механизма консолидации памяти. Суть данной теории состоит в том, что внутриклеточные события, являющиеся следствием электрического возбуждения нейрона (нервного импульса), приводят к изменению межклеточных взаимодействий, реорганизации межнейронных связей и формированию многонейронных систем, являющихся вещественными следами памяти [24].

Предположение о том, что процесс обучения обусловлен ростом дендритов и аксонов, а также сопутствующего увеличения числа связей между ними, было выдвинуто Ramon & Cayal еще 100 лет назад. Эти контакты между телами нейронов и их отростками были названы Шеррингтоном «синапсами» [25]. Связь между процес-

сами обучения и синаптической лабильностью была доказана многочисленными опытами, результаты которых подтверждают увеличение плотности синапсов после экспериментов на запоминание [18]. Так, например, у цыплят увеличение плотности синапсов отмечалось через 24 и 48 час. после обучения [21]. Птицы, узнающие большой репертуар своих песен, имели примерно на 36% большую дендритную плотность в вокальном центре мозга [5]. Увеличение плотности дендритов в молекулярном слое g. dentale гиппокампа крыс с $0,667 \pm 0,11$ до $1,32 \pm 0,18$ (на 1 мкм) отмечено через 6 час. после обучения [29]. При этом образование новых синапсов можно было наблюдать уже через 1 час после контакта моторного и чувствительного нейронов [14]. Отмечены даже казусные результаты – уменьшение жевательной нагрузки у мышей (им давали только жидкую пищу) приводило к снижению синаптической плотности [30].

Физическим субстратом изменения пространственной ориентации нейрона при образовании синапсов является структура дендритов и их актинового цитоскелета. Аксоны и дендриты – очень динамические структуры: новые шипики (филоподии) *in vitro* могут появиться в течение нескольких минут [20], а *in vivo* во взрослом мозге – в течение нескольких дней [16]. При этом характер ветвления дендритного дерева в различных участках коры головного мозга различен. Так области, вовлеченные в процесс обработки и хранения больших объемов информации (лобная, височная кора), построены из крупных нейронов с большим количеством ветвящихся субъединиц [19]. В областях с незначительной мнемонической нагрузкой пирамидальные нейроны относительно мелкие со слабым ветвлением.

Вопрос о характере ветвления дендритов отнюдь не тривиален и имеет огромное значение для понимания механизма хранения информации в нейронных сетях. Poigazi P. et al. (2001) считают, что консолидация и извлечение долговременной информации возможны при локальной адресации синаптических контактов на дендритные субъединицы [28]. То есть в процессе кодирования информации участвует не весь нейрон как одно неделимое целое, а структурные субъединицы его отростков. В частности, аналитические и эмпирические изыскания позволили авторам доказать, что клетка с 10.000 синаптических контактов может закодировать наибольшее количество информации в том случае, когда синап-

сы распределены на примерно 1.000 независимых субъединиц по 10 синапсов на каждом. Такой способ синаптического кодирования информации дает огромные преимущества, прежде всего, в объеме и извлекаемости хранимых данных. Например, уже упоминавшийся гипотетический нейрон с 10.000 синапсов на своей мембране при нелинейном их расположении (на субъединицах дендритов) может кодировать в 46 раз больше информации, чем при линейном расположении такого же количества синапсов по оси одного отростка [28].

Для обеспечения независимого функционирования таких субъединиц необходимо, чтобы они были электрически изолированы друг от друга для исключения взаимных помех. В тоже время должна существовать возможность суммации активности этих субъединиц для влияния на общую активность нейрона как единого целого. Именно по такому принципу построено дендритное дерево пирамидальных нейронов, в которых большинство возбуждающих синаптических контактов локализовано на длинных тонких ветвях дендритов [9]. Не случаен и тот факт, что именно дендриты пирамидальных ячеек содержат большое количество различных ионных каналов. Это, вероятно, оказывает значительное влияние на их интегративную функцию [28].

Кабельная структура нейрона звездообразной формы может обеспечить большое количество независимых электрических субъединиц, что было доказано Koch C. et al. (1983) [26]. Archie K.A. et al. (2000) в своем исследовании эффектов ветвления дендритного дерева доказали, что спайки активности, возникшие на тонких ветвях пирамидальных нейронов, при переходе на основной ствол отростка появлялись там лишь как следы EPSP-подобных ответов [6]. Такое ослабление промедуточных сигналов в точках разветвления – форма «блокирования» распространения потенциалов действия. Авторы предполагают, что толстый основной ствол, как продолжение тела нейрона, может действовать как изолятор между тонкими ветвями дендритов и в тоже время обеспечивать эффективную электрическую связь отдаленных от центра субъединиц с сомой нейрона, генерирующей общее возбуждение клетки.

Образование синапса – процесс отнюдь не локальный. Согласованная по времени активация двух и более независимых синаптических входов на общую постсинаптическую цель активирует ряд каскадов внутриклеточных реакций, приводящих к экспрессии ряда генов и, как следствие, синтезу адаптерных белков, стабилизирующих новый синапс [4, 15, 17, 25]. Более детально этот механизм будет рассмотрен ниже. Однако следует отметить, что данное направление исследований переживает только начало своего развития и неясных моментов в схеме протекания внутриклеточных реакций при синаптогенезе остается еще слишком много.

Продолжительность существования отдельного синапса – также вопрос дискуссионный. Вновь образованные синапсы существуют достаточно долгое время, чтобы их можно было причислить к возможным «носителям памяти» [8]. Однако значительная их часть в дальнейшем элиминируется [23, 29]. Двухнаправленность изменений синапсов (образование – элиминация) ста-

вит под сомнение их значимость априори как носителей информации. Ведь если они так лабильны – как же информация может сохраняться длительное время [24]? Возможный ответ кроется в том факте, что образование и разрыв связей между нейронами происходит для выработки оптимального трафика нервного импульса и создания распределенной, но оптимально минимизированной матрицы памяти.

Формирование синапсов на дендритах одного нейрона – это лишь микроскопический элемент процесса формирования энграмм памяти. Так же как здание состоит из множества отдельных элементов (кирпичей, панелей), так и энграммы воспоминаний образуются при прохождении нервного импульса по множеству нервных клеток через еще большее количество синапсов. Поэтому действительным «носителем» памяти является иерархически организованная сеть нервных клеток [12, 22]. Такая сеть образуется при поступлении в головной мозг новой информации, ее распространении по коре и запечатлени в различных ее участках (модулях) [11]. Косвенным подтверждением данного принципа обработки информации служит эксперимент Kreiman G. et al. (2000), установивший, что 88% обследованных нейронов имеют сходную селективность возбуждения как при предъявлении изображения, так и при воспроизведении его образа [27]. Структурной основой для формирования нейронных сетей является обширная система связей (вертикальных и горизонтальных) между различными отделами головного мозга [23]. При этом чем большее количество «модулей» вовлечено в сеть хранения данной информации, тем в большей степени она устойчива к повреждению, а также выше шанс ее полного восстановления при уничтожении одного из модулей.

Постоянное поступление сенсорной информации приводит к тому, что какая-то часть нейронных сетей (сменяя друг друга) постоянно находится в фоновом возбуждении [13]. При этом прохождение по структурным элементам нейронной сети – парам возбуждающих и тормозящих нейронов с обратными связями – различных «on-off» паттернов вызывает различные ассоциации [3]. Активация конкретных сетей может происходить также при действии стимулов, связанных с предыдущим опытом и информационным содержанием сети. Этот процесс, как предполагается, включает в себя и механизм повторного поступления возбуждения на данный синапс – повторный вход на синапс (synaptic reentry reinforcement – SRR) [22]. Помимо поддержания фоновой активности нейронной сети механизм SRR позволяет закрепить энграммы возбуждения и оптимальный трафик нервного импульса.

Немаловажная роль в механизме SRR отводится ауапсам, то есть синаптическим контактам, образованным нейроном на собственных отростках. Большое их количество находится в гиппокампе. Ауапсы выступают как один из компонентов замкнутых нейронных цепей, обеспечивая возврат нервного импульса или иницируя гипервозбудимость данной локальной цепи. Поэтому ауапсы могут рассматриваться как регуляторы обратной связи нейрона, увеличивая или угнетая (в случае тормозящих ауапсов) локальное возбуждение нейронной цепи [2, 3]. При этом растормаживание локаль-

ной нейронной сети является необходимой предпосылкой для формирования длительной потенциации (long-term potentiation – LTP) – одного из феноменов синаптической пластичности, тесно связанного с механизмами памяти и обучения [3].

Следует отметить, что так же как отдельный нейрон может быть частью множества сетей и, таким образом, являться необходимым звеном различных воспоминаний [22], так и отдельные воспоминания, семантически одинаковые, могут «закрепляться» в различных локальных сетях.

Приведенная выше схематичная картина консолидации памяти – от момента индукции синаптогенеза до перестройки дендритного дерева, формирования нейронных сетей и закрепления трафика нервных импульсов – дает представление о том, насколько сложен этот процесс. Слишком много в нем на сегодняшний момент неясных моментов. Поэтому исторически сложилось так, что изучение памяти идет по двум параллельным путям: исследования на молекулярном уровне и исследования на уровне нейронных сетей. Каждое из направлений решает свои специфические задачи, используя специально разработанные методы. Цель настоящего обзора – дать краткую характеристику современного состояния первого направления изучения нервной памяти.

Литература

1. Механизмы памяти / И.П. Ашмарин, Ю.С. Бородкин, П.В. Бундзен и др. // *Руковод. по физиол.*, отв. ред. Г.А. Вартамян. – Л.: Наука, 1987. – 432 с.
2. Охотин, В.Е., Калиниченко, С.Г. Аугапсы и проблема самоннервации корковых нейронов: исторические и концептуальные аспекты // *Морфология*. – 2001. – Т. 120, № 6. – С. 85-89.
3. Охотин, В.Е., Калиниченко, С.Г. Клетки-канделябры и аксо-аксональное торможение в новой коре, гиппокампе и зубчатой извилине // *Морфология*. – 2001. – Т. 119, № 3. – С. 7-23.
4. A requirement for the immediate early gene *Zif268* in the expression of late LTP and long-term memories / M.W. Jones, M.L. Errington, P.J. French et al. // *Nat. Neurosci.* – 2001. – Vol. 4, № 3. – p. 289-296.
5. Airey, D.C., Kroodsma, D.E., De Voogd, T.J. Differences in the complexity of song tutoring cause differences in the amount learned and in dendritic spine density in a songbird telencephalic song control nucleus // *Neurobiol. Learn Mem.* – 2000. – Vol. 73, № 3. – p. 274-281.
6. Archie, K.A., Mel, B.W. An intradendritic model for computation of binocular disparity / *Nat. Neurosci.* – 2000. – Vol. 3. – p. 54 – 63.
7. Banachlocha, M.A. Are neuronal activity-associated magnetic fields the physical base for memory? // *Med. Hypotheses*. – 2002. – Vol. 59, № 5. – p. 555-559.
8. Bear, M.F. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex / *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1996. – Vol. 93, № 24. – p. 13453-13459.
9. Beaulieu, C., Colonnier, M. A laminar analysis of the number of round-asymmetrical and flat-symmetrical synapses on spines, dendritic trunks, and cell bodies in area 17 of the cat / *J. Comp. Neurol.* – 1985. – Vol. 231. – p. 180 – 189.
10. Bergin, R. DNA as a basis for acquired long-term memory in neurons // *Med. Hypotheses*. – 1998. – Vol. 50, № 5. – p. 451-455.
11. Brodziak, A. Neurophysiology of the mental image // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – Vol. 7, № 3. – p. 534-538.
12. Burle, B., Bonnet, M. High-speed memory scanning: a behavioral argument for a serial oscillatory model // *Brain Res. Cogn. Brain Res.* – 2000. – Vol. 9, № 3. – p. 327-337.
13. Cossart, R., Aronov, D., Yuste, R. Attractor dynamics of network UP states in the neocortex // *Nature*. – 2003. – Vol. 423, № 6937. – p. 283-288.
14. Coulson, R.L., Klein, M. Rapid development of synaptic connections and plasticity between sensory neurons and motor neurons of *Aplysia* in cell culture: implications for learning and regulation of synaptic strength // *J. Neurophysiol.* – 1997. – Vol. 77, № 5. – p. 2316-2327.
15. Crow, T., Xue-Bian, J.J. One-trial in vitro conditioning regulates a cytoskeletal-related protein (CSP24) in the conditioned stimulus pathway of *Hermisenda* // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22, № 24. – p. 10514-10518.
16. Darian-Smith, C, Gilbert, C. Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex / *Nature*. – 1994. – Vol. 368. – p. 737-740.
17. Dash, P.K., Hebert, A.E., Runyan, J.D. A unified theory for systems and cellular memory consolidation // *Brain Res. Brain Res. Rev.* – 2004. – Vol. 45, № 1. – p. 30-37.
18. Dendritic structure of single hippocampal neurons according to sex and hemisphere of origin in middle-aged and elderly human subjects / A. Barrera, L. Jimenez, G.M. Gonzalez et al. // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 906, № 1-2. – p. 31-37.
19. Elston, G.N. Pyramidal cells of the frontal lobe: all the more spinous to think with / *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – RC95.
20. Engert, F., Bonhoeffer, T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity / *Nature*. – 2000. – Vol. 399. – p. 66 – 70.
21. Estimation of numerical density and mean synaptic height in chick hippocampus 24 and 48 hours after passive avoidance training / B. Unal, P.M. Bradley, B. Sahin et al. // *Brain Res. Dev. Brain Res.* – 2002. – Vol. 136, № 2. – p. 135-144.
22. Fuster, J.M. Cellular dynamics of network memory / *Z. Naturforsch.* – 1998. – Vol. 53, № 7-8. – p. 670-676.
23. Goldman-Rakic, P.S. Cellular basis of working memory // *Neuron*. – 1995. – Vol. 14, № 3. – p. 477-485.
24. Horn, D., Levy, N., Ruppin, E. Memory maintenance via neuronal regulation // *Neural Comput.* – 1998. – Vol. 10, № 1. – p. 1-18.
25. Jodar, L., Kaneto, H. Synaptic plasticity: stairway to memory / *Jpn. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 68, № 4. – p. 359-387.
26. Koch, C., Poggio, T., Torre, V. Nonlinear interaction in a dendritic tree: localization, timing and role of information processing / *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*-1983. – Vol. 80. – p. 2799-2802.
27. Kreiman, G., Koch, C., Fried, I. Imagery neurons in the human brain / *Nature*. – 2000. – Vol. 408, № 6810. – p. 357-361.
28. Poirazi, P., Mel, B.W. Impact of active dendrites and structural plasticity on the memory capacity of neural tissue / *Neuron*. – 2001. – Vol. 29, № 3. – p. 779-796.
29. Transient spine density increases in the mid-molecular layer of hippocampal dentate gyrus accompany consolidation of a spatial learning task in the rodent / A. O'Malley, C. O'Connell, K.J. Murphy, C.M. Regan // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 99, № 2. – p. 229-232.
30. Yamamoto, T., Hirayama, A. Effects of soft-diet feeding on synaptic density in the hippocampus and parietal cortex of senescence-accelerated mice // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 902, № 2. – p. 255-263.