

Тема 2. Консолидация следов памяти. Кратковременная и долговременная память, связь с биосинтезом белков и экспрессией генов. Формирование и развитие памяти.

Уникальность памяти. Память как процесс. Энграмма и способы ее формирования. Консолидация памяти. Кратковременная и долговременная память. Биосинтез и долговременная память. Экспрессия генов.

Память – самая долговечная из наших способностей. В старости люди помнят события детства. Случайно обороненное слово может навеять воспоминание о давно минувших событиях, воскресить давно забытые черты лица, пейзаж. Память определяет нашу индивидуальность и заставляет нас действовать тем или иным образом наравне, а может быть и в большей степени, чем любая другая отдельно взятая особенность нашей личности. По словам *Стивена Роуза*, наше настоящее является продолжением прошлого, оно вырастает из прошлого и формируется им благодаря памяти. Именно память спасает прошлое от забвения, не дает ему стать таким же непостижимым, как будущее. Иными словами, память придает направленность ходу времени.

Для каждого из нас **память уникальна**. Память позволяет нам осознавать нашу индивидуальность, а также личности других людей. Мы должны помнить, что следы памяти – это живые процессы, которые трансформируются и наполняются новым содержанием всякий раз, когда мы их оживляем. Большая часть истории человечества протекала до появления современных технологий, даже до появления письменности. В первобытных сообществах память о жизни отдельных людей, истории семей и племен передавалась в устной форме. То, что не удерживалось в индивидуальной памяти или не передавалось в процессе устного сообщения, навсегда забывалось. Воспоминания людей, внутренние следы их опыта должны были быть самыми хрупкими сокровищами. В таких бесписьменных культурах память подлежала постоянному упражнению, а воспоминания – сохранению и обновлению. Такими людьми были старейшины и барды. С появлением письменности этот процесс резко изменился, появилась возможность передачи более подробных и достоверных характеристик прошедших событий, но с другой появилась возможность более простых подделок истории, каковыми, например, являются подделки и подчистки летописей. Новые современные технические средства меняют природу запоминания еще более резко. Сначала это были магнитофоны и видеомагнитофоны, а сегодня – это новейшие компьютерные технологии. Характерной особенностью этих новейших средств является изменение природы памяти, т.к. они придают ей линейный, фиксированный характер, в противоположность образной памяти, проявляющейся в устной форме.

Память как процесс

Когда мы говорим о механизмах памяти, то мы говорим о процессах, через которые должен пройти любой человек, чтобы запомнить нужную информацию, а впоследствии ее воспроизвести. Основными процессами памяти являются: запоминание, сохранение, воспроизведение и забывание.

Запоминание – запечатление в сознании человека полученной информации, которая является необходимым условием обогащения опыта человека новыми знаниями, нормами поведения. Запоминание может быть произвольным, запланированным, а также непроизвольным, протекать независимо от воли человека.

Сохранение – удерживание в памяти полученных знаний в течение относительно длительного времени. При этом следы памяти не исчезают, а фиксируются в мозге, даже после исчезновения возбудителей, их вызвавших.

Воспроизведение – активизация закрепленного ранее содержания. Этот этап воспоминания или воспроизведения лежит в основе познавательных процессов. Благодаря этой фазе информация извлекается из библиотеки памяти.

Забывание – процесс, противоположный сохранению. Процесс забывания всегда интересовал исследователей. Было выяснено, что наибольший объем информации забывается в первый день после запоминания. Забывание может нести как негативную, так и позитивную функцию. Например, память о событиях, связанных с мучительными чувствами.

Энграмма и способы ее формирования

След памяти, сформированный в процессе обучения, называется **энграммой**. Описание энграммы может быть выполнено как минимум по трем параметрам: динамике развития процессов, приводящих к становлению следа; параметру состояния энграммы, характеризующему ее готовность к воспроизведению; по устройству энграммы, характеризующему механизмы, которые лежат в основе ее создания. Утрата энграммы вследствие ее повреждения называется **амнезией** (отсутствие памяти). Выделяют антероградную (неспособность сформировать энграмму после воздействия) и ретроградную (утрата памяти на определенные события в период, предшествующий воздействию).

Наиболее общепринятая гипотеза предполагает, что формирование энграммы осуществляется в два этапа. Сначала наблюдается **кратковременная фаза**, которая характеризуется неустойчивым состоянием и длится примерно в течение часа. Именно на этом этапе след памяти очень уязвим для действия различных амнезирующих веществ и воздействий. Второй этап – это переход следа памяти в устойчивое состояние, которое не меняется в течение продолжительного времени (сутки и более) – **долговременная память**. Фиксация энграммы осуществляется в процессе **консолидации**. В зарубежной литературе этот этап часто именуют промежуточной памятью.

Консолидация памяти

Одна из ключевых проблем нейронаук – проблема памяти, то есть приобретения, хранения и последующего воспроизведения нового опыта. Согласно современным представлениям, формирование следа памяти осуществляется в несколько последовательных этапов, составляющих процесс ее **консолидации** – перехода из кратковременной формы в долговременную. Считается, что по окончании этого процесса след памяти становится стабильным и не поддается стиранию.

Основные положения теории консолидации следующие:

- Фиксацию следа памяти обеспечивает процесс консолидации.
- След памяти тем устойчивее, чем больший интервал времени проходит от момента завершения обучения до момента предъявления амнестического агента.
- След памяти можно разрушить, если он еще не консолидировался или консолидировался частично.
- Прерывание процесса консолидации приводит к физическому уничтожению энграммы.
- Разрушенный след памяти не восстанавливается, так как действие амнестических агентов необратимо.

Понятие консолидации объединяет два феномена, существующих на разных уровнях. Системная модель рассматривает консолидацию как процесс переноса информации из медиальных височных долей в неокортекс, что занимает недели и месяцы после обучения. Консолидация памяти на молекулярном уровне является процессом, происходящим в одних и тех же нервных клетках. Этот процесс зависит от экспрессии генов, синтеза белков *de novo* и завершается через несколько часов после обучения.

Кратковременная и долговременная память

Понятие о кратковременной и долговременной памяти или концепция временной организации памяти является общим для большинства теорий памяти. Поэтому важным является определение критериев принадлежности энграммы к той или иной стадии ее развития. *Д.Хэбб* выделил **два хранилища памяти: кратковременное и**

долговременное. По мнению одних исследователей, в кратковременной памяти след удерживается от нескольких секунд до нескольких часов, а в долговременной – от нескольких часов до нескольких дней, после чего переходит в постоянное хранение. Согласно другим представлениям, в кратковременной памяти след находится несколько секунд, а в долговременной – от нескольких секунд до нескольких лет. На самом деле эти различия, скорее всего, отражают тип памяти, который был исследован – процедурная или декларативная память.

Основные характеристики кратковременной памяти следующие:

- Кратковременная память необходима для перехода следа в долговременную память.
- Содержимое кратковременной памяти быстро угасает (оно может быть разрушено различными амнестическими воздействиями).
- Объем кратковременной памяти ограничен, в отличие от долговременной памяти, которая практически постоянна, а объем ее бесконечен.

Основные характеристики долговременной памяти следующие:

- След памяти, прошедший консолидацию и попавший на хранение в долговременную память, не подвергается разрушающему действию амнестических агентов.
- Энграмма в долговременной памяти, в отличие от кратковременной, устойчива, время ее хранения не ограничено, так же как и сохраняемый объем информации.

Объем кратковременной памяти индивидуален. Он характеризует природную память человека и обнаруживает тенденцию к сохранению в течение всей жизни. Им в первую очередь определяется механическая память, ее возможности. С особенностями кратковременной памяти, обусловленными ограниченностью ее объема, связано такое свойство, как замещение. Оно проявляется в том, что при переполнении индивидуально ограниченного объема кратковременной памяти человека вновь поступающая информация частично вытесняет память, хранящуюся там, и последняя безвозвратно исчезает, забывается, не попадает в долговременное хранилище. Это, в частности, происходит тогда, когда человеку приходится иметь дело с такой информацией, которую он не в состоянии полностью запомнить и которая ему предъявляется непрерывно и последовательно.

Биосинтез и долговременная память

К настоящему времени сложилось общее представление о том, что процессы обучения и памяти включают два класса событий – различного рода нейромедиаторные и нейромодуляторные эффекты и процессы биосинтеза нуклеиновых кислот и белков. Вскоре после открытия антибиотиков была обнаружена их способность подавлять рост и размножение бактерий, блокируя синтез белков и РНК. К наиболее апробированным ингибиторам синтеза РНК в клетках высших организмов относится актиномицин Д. Этот ингибитор, как показали эксперименты, не влияет на кратковременную память, но может эффективно нарушать память долговременную, что свидетельствовало о необходимости метаболизма для закрепления временной связи. Однако оказалось, что применение актиномицина Д пригодно не для всех тканей данного животного и у разных животных он дает разное ингибирование биосинтеза. Наибольшее подавление долговременной памяти было получено при обучении золотых рыбок – одной из удобнейших моделей для изучения процессов запоминания. В хорошем соответствии с этими наблюдениями находится и действие одного из наиболее эффективных ингибиторов синтеза белка на следующей стадии – трансляции – циклогексимида и его аналога ацетоксициклогексимида. Он переносится и крысами, и золотыми рыбками в дозах, обеспечивающих подавление синтеза белка более чем на 90% и 80% соответственно, что оказывается достаточным для глубокого нарушения формирования долговременной памяти. С другой стороны применение антибиотиков анизомицина и спарсомицина, необратимо ингибирующих синтез белка на 97 % в течение 30 часов, не сказывалось на мембранном потенциале и генерации потенциалов действия в идентифицированных нейронах R2, R15, L7 у моллюска аплизии. Сохранялась при этом и спонтанная

активность. Не менялись также и некоторые другие кратковременные функции у нейронов беспозвоночных, например, посттетаническое облегчение в клетке R15 после 30 сек тетанизации.

Введение достаточных доз таких антибиотиков в мозг вызывает почти полное прекращение синтеза в нем РНК или белков на протяжении нескольких часов. Это делает принципиально возможным постановку экспериментов двух типов. Первый тип экспериментов включает введение меченых радиоактивных предшественников белков или РНК и проведение затем сеанса обучения с целью понять существует ли синтез РНК или определенных белков в результате обучения. Второй тип экспериментов заключается в применении инъекций антибиотика, блокирующего синтез РНК или белков и проверке результатов обучения на этом фоне. Это, с одной стороны, пурамицин, блокирующий синтез РНК, а с другой стороны, - циклогексимид, блокирующий синтез белка на 80-90%, и анизомицин, блокирующий синтез белка на 95-99%.

Кратковременная память переходит в долговременную в ходе процесса, который называется **консолидация**. Понятие консолидации объединяет два феномена, существующих на разных уровнях. Системная модель рассматривает консолидацию как процесс переноса информации из медиальных височных долей в неокортекс, что занимает недели и месяцы после обучения. Консолидация памяти на молекулярном уровне является процессом, происходящим в одних и тех же нервных клетках. Этот процесс зависит от экспрессии генов, синтеза белков *de novo* и завершается через несколько часов после обучения. Поэтому утверждается, что для формирования долговременной памяти необходим белковый синтез. Это утверждение доказывается экспериментами, показывающими, что при блокаде синтеза белков формирования долговременной памяти не происходит. Экспрессия генов

Основным свойством, как прокариот, так и эукариот является их способность осуществлять дифференциальную регуляцию **экспрессии генов**. Осуществляя контроль за тем, каким генам экспрессироваться, а каким нет, и также регулируя уровень экспрессии различных генов, клетки приспособливают свой фенотип к определенным условиям внутренней и внешней среды. Часто гены экспрессируются последовательно: активация одного гена вызывает экспрессию другого или нескольких генов, приводя, в конечном счете, к каскаду событий. Некоторые гены или родственные группы генов экспрессируются координировано, т.е. отвечают на регуляторный сигнал одновременно и, как правило, в одинаковой степени. Фенотипические признаки клеток разных типов, а также одной и той же клетки в различных условиях зависят от количества и свойств продуцируемых ими структурных, каталитических и регуляторных белков.

Охарактеризуем очень кратко некоторые существенные «потребности» в биосинтезе нейрона. Они определяются необходимостью синтеза новых молекул, в том числе белков, расходуемых в процессе жизнедеятельности («типичная» белковая молекула разрушается в среднем через два дня после того, как она была синтезирована) или обеспечивающих структурные перестройки нейрона, которые имеют место при научении. Для этого экспрессируются (становятся активными, «выраженными») гены, среди которых выделяют гены «домашнего хозяйства» (универсальные «потребности» клеток), гены «роскоши» (специфические «потребности» клетки), а также «ранние» и «поздние» гены, экспрессируемые на последовательных стадиях формирования памяти и т.д. Как предполагается, именно усложнение процессов регуляции экспрессии генов, а не их количество определяет эволюционное усложнение живых систем.

Различия в экспрессии генов определяют различие специализации клеток организма. Особенно велики эти различия для клеток мозга, в которых экспрессируются десятки тысяч уникальных для мозга генов. Считается, что метаболическая гетерогенность нейронов, обусловленная генетически и зависящая от условий индивидуального развития (т.е. являющаяся результатом взаимодействия фило- и

онтогенетической памяти) лежит в основе разнообразия функциональной специализации нейронов и определяет специфику их участия в обеспечении поведения.

Экспрессия **"ранних генов"** находится под контролем предсуществующих белковых **транскрипционных факторов**, активируемых экстраклеточными сигналами через системы различных протеинкиназ. Белковые же продукты "ранних генов" сами образуют транскрипционные факторы, способные регулировать экспрессию эффекторных генов, непосредственно определяющих механизмы пластичности. Процессы регуляции экспрессии генов, функционально важных для пластичности, достаточно сложны и многокаскадны, часто включают в себя взаимодействие нескольких внутриклеточных сигнальных путей. Вторичные мессенджеры, опосредующие действия экстраклеточных сигналов через системы соответствующих протеинкиназ, могут оказывать значительное влияние на экспрессию транскрипционных факторов и их ДНК-связывающие и активирующие свойства. Таким образом, транскрипционные факторы способны интегрировать информацию, приходящую от мембраны к ядру и, соответственно, запускать экспрессию функционально важных генов, поэтому их часто относят к третичным мессенджерам.

Широкий круг исследований как на моллюсках и дрозофиле, так и на позвоночных развернулся вокруг этих, так называемых, «немедленных ранних генов», экспрессирующихся за короткое время и играющих значительную роль в запуске дифференцировки и пролиферации. Было обнаружено две фазы активации синтеза белков и первая фаза активации соответствует индукции специфических регуляторных генов из класса «непосредственно ранних генов». Консолидация включает морфологические изменения нейронов, такие, например, как изменение размера синапсов, изменение их числа. Начальным звеном каскада молекулярно-биологических процессов, обуславливающих морфологические модификации нейронов как в процессе морфогенеза (ранний онтогенез), так и при консолидации памяти, формируемой у взрослых индивидов, является экспрессия «ранних» генов. Рядом авторов показано усиление их экспрессии при обучении, а также необходимость их экспрессии для формирования долговременных следов памяти. Активация «ранних» генов довольно кратковременный процесс (занимает около 2 часов), сменяемый второй волной экспрессии - **«поздних» генов**; в составе второй волны активируются морфорегуляторные молекулы, имеющие непосредственное отношение к морфологическим модификациям нейрона.