

Т. Н. Греченко

НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ В РАБОТАХ Е.Н. СОКОЛОВА

В статье представлены основные результаты, полученные Е.Н. Соколовым в опытах по изучению механизмов памяти. В качестве экспериментальной модели формирования следового эффекта применяется привыкание, а в качестве методов исследования — различные объективные показатели работы мозга (от ЭЭГ до внутриклеточных потенциалов одиночных нейронов). На основе анализа полученных данных Е.Н. Соколовым была создана концепция нервной модели стимула, основные положения которой — о кодировании сигнала номером линии, роли постсинаптических изменений при повторении входного сигнала, участии молекулярно-генетического аппарата в процессах привыкания — были подтверждены в экспериментах.

Ключевые слова: память, обучение, активность нейронов.

In article the basic results received by E.N. Sokolov in experiences on studying of mechanisms of memory are presented. E.N. Sokolov has developed a system of experiments helped to refine the analysis of the mechanisms of memory. As experimental model of memory the habituation was used and as research methods various objective indicators of work of a brain — from EEG to intracellular potentials of single neurons — were applied. The experiments gave the possibility to formulate the concept of nervous model of stimuli and synaptic potentiation as a basis for remembering the properties of an effective signal. This article gives a brief overview of these works.

Key words: memory, learning, the activity of neurons.

В трудах Е.Н. Соколова тема памяти проходит красной нитью начиная с работ по изучению механизмов *ориентировочного рефлекса* (ОР). Е.Н. Соколов изучал память при помощи регистрации ЭЭГ человека, но постепенно пришел к представлениям о молекулярно-генетических и биохимических процессах, развивающихся в нервных клетках во время формирования энграммы. Каждый следующий этап исследований вырос из результатов предыдущего, так как возникали

Греченко Татьяна Николаевна — докт. психол. наук, вед. науч. сотр. ИП РАН. *E-mail:* grecht@mail.ru

Работа выполнена при финансовой поддержке РФНФ (гранты № 09-06-00652а, № 08-06-00250а) и РФФИ (грант № 10-06-00-259а).

новые вопросы, поиск ответов на которые заставлял углубляться не только в отдельные структуры мозга, но и в микромир внутриклеточных пространств.

1. Определение памяти в работах Е.Н. Соколова

Одно из первых определений памяти Е.Н. Соколов опубликовал в 1969 г. Он считал, что память можно определить как сохранение информации о сигнале после того, как действие сигнала уже прекратилось. Обучение — процесс актуального или латентного изменения поведения и реакций нейронов, специфически связанных с действующими стимулами и состояниями организма.

За следующие почти 40 лет определение памяти значительно изменилось: теперь оно характеризует явления не феноменального уровня, а глубинного, заставляя обратиться к событиям молекулярного уровня. Долговременная память представляет собой собрание «гностических единиц», селективно настроенных на происшедшие события. Она формируется на основе вновь образовавшихся нейронов в специфических областях мозга. Нейрон долговременной памяти формирует синаптические контакты с набором детекторов, возбужденных действием стимула. «Гностический нейрон» — это нейрон, имеющий специфический набор сформированных синапсов. Короткое время, в течение которого формируются синапсы, составляет «сензитивный период», после которого нейрон перестает изменять свои синаптические контакты. Развитие нейрона памяти из его предшественника зависит от сигнала новизны, а общее число сформированных нейронов долговременной памяти определяется новизной стимуляции. Формирование долговременной памяти происходит при участии постоянно возникающих новых нейронов, которые дифференцируются из стволовых клеток в процессе нейрогенеза. Образование новой «гностической единицы», селективно настроенной на определенное событие, является результатом комбинации возбуждения детектора и сигнала, генерируемого «нейронами новизны» гиппокампа.

Эта концепция, опубликованная в работе Е.Н. Соколова и Н.И. Незлиной (2003), суммирует результаты размышлений Е.Н. Соколова о механизмах памяти начиная с первых исследований привязания в 1960-х гг.

2. Исследование памяти методом угашения ориентировочного рефлекса

Изучение реакций ЭЭГ позволило приблизиться к внутренним процессам мозга и получить новые данные о природе нервного следа. Каждый новый раздражитель вызывает комплекс соматических, вегетативных и ЭЭГ-реакций — генерализованный ОР. По мере повторения

любого сигнала генерализованный ОР характеризуется изменениями, ограниченными специфической областью мозга — локальным ОР, угасание которого развивается медленно при дальнейшем применении раздражителя. По мере предъявления одного и того же раздражителя происходит постепенное запоминание его параметров, формируется энграмма (след) памяти. Воспроизведение следа позволяет осуществить сравнение параметров действующего сигнала с «конфигурацией» следа памяти. В зависимости от совпадения или несовпадения действующего и запечатленного сигнала возникает определенная поведенческая реакция.

2.1. Понятие о нервной модели стимула. Фиксируя в изменении своих элементов совокупность свойств раздражителя, нервная система создает «нервную модель стимула» (Соколов, 1969) — многомерное отражение сигнала, включающее как простые, так и сложные параметры стимула. Непрерывно участвуя в сличении прогнозируемых сигналов с реально действующими раздражителями, нервная модель стимула представляет собой динамическое образование. Какова же физическая сущность нервной модели действующих раздражителей? Для того чтобы ответить на этот вопрос, Е.Н. Соколов и его коллеги проанализировали изменения электрической активности отдельных нервных клеток различных структур мозга во время привыкания. Методы регистрации вносили ограничения: применялось внеклеточное отведение активности нейронов и поэтому рассматривались только выходные реакции, выраженные потенциалами действия. Однако и такие результаты позволили прийти к выводу о том, что нервная модель — это потенцированные синапсы, участвовавшие в данной форме неассоциативного обучения (там же).

2.2. Локализация нервной модели стимула. Наиболее вероятное место формирования нервной модели стимула — кора больших полушарий. С целью изучения локализации механизмов, связанных с нервной моделью стимула, Е.Н. Соколов с сотрудниками в опытах на собаках изучали избирательное угашение ОР при операции «обрезки» слуховой коры, при действии нембуталового наркоза, при экстирпации слуховой коры. Однако для того чтобы окончательно разделить участие неокортекса, архипалеокортекса, неспецифического таламуса и ретикулярной формации среднего мозга, потребовались новые исследования на уровне регистрации электрической активности отдельных нейронов внеклеточными микроэлектродами (Нейронные механизмы..., 1970; Соколов, 1969).

Многочисленное применение световых и звуковых раздражителей позволило выявить в ЦНС нейроны, формирующие различные следовые эффекты (рис. 1). Нейроны с такими свойствами расположены в разных отделах головного мозга, в частности в гиппокампе, таламической ретикулярной формации, зрительной и слуховой коре и др.

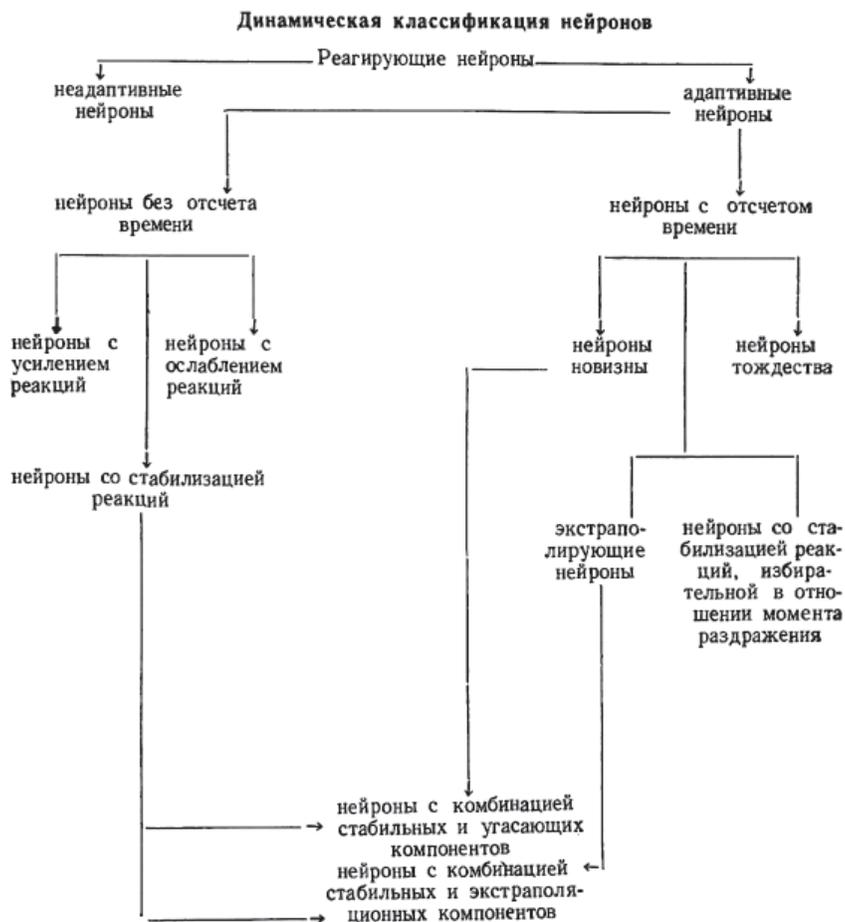


Рис. 1. Динамическая классификация реакций нейронов, возникающих при повторении стимулов (Соколов, 1969)

3. Исследования привыкания при помощи внутриклеточных микроэлектродов

При изучении механизмов угасания ОР на уровне отдельного нейрона основной проблемой является выяснение роли изменений пре- и постсинаптических структур, приводящих к снижению эффективности действия раздражителей. Применение техники экстраклеточной регистрации электрической активности нейронов давало возможность анализировать только выходные реакции клеток. Конец 1960 — начало 1970-х гг. — это время все большего внедрения в исследования мозга

метода внутриклеточного отведения активности нейронов. Появлялась возможность изучения и входных, и выходных преобразований, развивающихся на уровне одной клетки. Ограничения, связанные с применением метода внутриклеточной регистрации электрических потенциалов из-за размера нейронов, исчезали при использовании такого перспективного животного, как

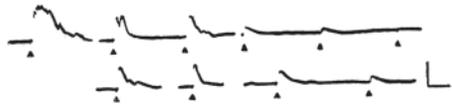


Рис. 2. Угасание синаптического ответа нейрона (синаптическое привыкание). Верхний ряд осциллограмм — динамика угасания ответа нейрона в виде ВПСП. Представлены ответы на номера тактильного раздражения 1, 5, 6, 9, 10 и 11. Нижний ряд осциллограмм — вторичное угасание синаптического ответа нейрона. Представлены ответы на 1, 3, 5, 6 предъявления стимула после 5 мин. отсутствия стимула. Треугольник — момент нанесения стимула. Калибровка: 5 мВ, 1 с (Соколов, 1969)

улитка. Ведь диаметр нервных клеток у некоторых видов (например, у морского моллюска аплизии) достигал 1000 мк и многие нейроны были идентифицированы. Привыкание, которое развивается на гигантских нейронах моллюсков при нанесении серии ортодромных раздражений, является простой моделью обучения (Bruner, Taus, 1966; Kandel, Spencer, 1968). В лаборатории Е. Н. Соколова были выполнены эксперименты на полуинтактном препарате моллюсков *Limnaea stagnalis* и *Helix pomatia*. А. Л. Ярмизина (1975) обнаружила, что повторное применение тактильных стимулов, предъявляемых в одну и ту же точку поверхности кожи, приводит к постепенному изменению амплитуды постсинаптического потенциала (ПСП), а смена места раздражения вызывает восстановление исходного ответа. В следующих сериях повторного предъявления тактильного стимула снижение амплитуды ПСП развивается значительно быстрее (рис. 2). Это явление обнаружено как для возбуждающих, так и для тормозных ответов.

Был показан и прямо противоположный эффект, когда повторные применения стимула приводят к повышению амплитуды ПСП (рис. 3). В этих опытах анализировали участие в слеодообразовании сложных ПСП, но в дальнейшем аналогичные изменения были обнаружены и для унитарного моносинаптического ПСП (Нейронные механизмы..., 1970; Палихова и др., 1992; Соколов, 1969). Сразу же появились вопросы, свя-

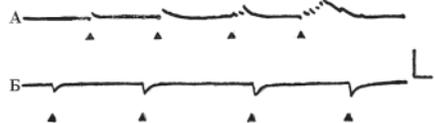


Рис. 3. Усиление синаптического ответа нервной клетки (синаптическая фасилитация): А — постепенное увеличение амплитуды и длительности возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) на 1, 2, 3 и 4-е предъявление стимула; Б — постепенное увеличение тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП) на 1, 2, 3 и 4-е предъявление тактильного стимула, наносимого в одну и ту же точку рецептивного поля нейрона. Треугольник — нанесение раздражения. Калибровка: 10 мВ, 1 с (Ярмизина, 1975)

занные с локализацией механизмов, ответственных за изменения эффективности синаптической передачи, что стало предметом изучения на следующем этапе поиска нейронных механизмов пластичности. В отличие от Э.Р. Кендела и его коллег, сосредоточившихся на изучении пресинаптических механизмов слеодообразования, Е.Н. Соколов предполагал, что ведущая роль в развитии процесса обучения принадлежит постсинаптической клетке.

3.1. Химическая чувствительность и пластичность нейрона. Угасание ответов нейрона при ортодромной стимуляции связано не только с уменьшением выхода медиатора, но и с десенситизацией (или сенситизацией в случае развития фасилитации) рецепторов субсинаптической мембраны по отношению к медиатору. Механизмом растормаживания считался особый вид аксо-аксональных синапсов (эписинапсов), устраняющих деполяризацию терминалей, вызванную повторением стимула. Е.Н. Соколовым совместно с Р. Мартинесом-Солером и Е.Д. Шехтер были проведены опыты, в которых ортодромная стимуляция была заменена микроапликациями нейромедиаторов на поверхность соматической мембраны нейронов ЦНС моллюска (Мартинес-Солер, Шехтер, 1975; Соколов, 1981). Опыты с ионофоретической аппликацией нейромедиатора ацетилхолина (АХ) на соматическую мембрану нейрона приводят к представлению о постсинаптических механизмах пластичности. Было показано, что микроапликации АХ в различные участки соматической мембраны нейрона вызывают явления сенситизации или десенситизации (а могут не вызывать никаких изменений амплитуды

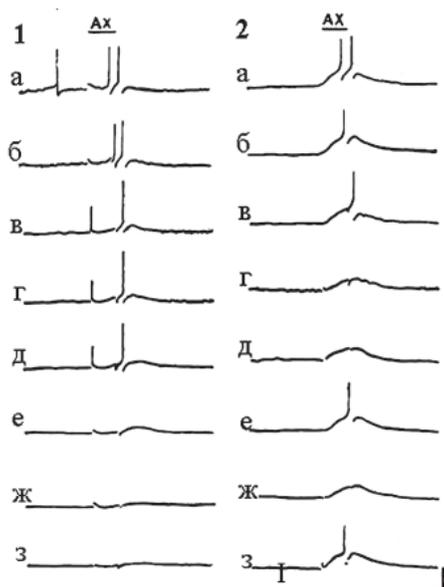


Рис. 4. Пластические свойства разных (1 и 2) участков соматической мембраны. 1 (а-з) — развитие десенситизации к многократному электрофоретическому нанесению АХ постоянной интенсивности (сила тока 150 нА), длительности (1000 мс) и интервалов (10 с): 1а — 1 применение, 1б — 4, 1в — 6, 1г — 16, 1д — 17, 1е — 22, 1ж — 24 применения. 1з — отсутствие реакции после 10-минутного перерыва. 2 (а-з) — развитие пейсмекерного привыкания к многократному нанесению АХ с теми же параметрами, как на 1: 2а — 1 применение, 2б — 2, 2в — 3, 2г — 4, 2д — 24, 2ж — 57 применений. 2е-2з — восстановление реакции после 60-секундного перерыва. Мембранный потенциал (МП) постояен на обоих участках и равен -55 мВ. Непрерывная линия — время аппликации АХ. Калибровка: 20 мВ, 1 с (Мартинес, Шехтер, 1975)

ответа в некоторых областях), отличающиеся по скорости развития и восстановления ответа до исходного уровня. Факты селективного угасания реакций в разных участках соматической мембраны показывают, что нейрон привыкает к раздражителю не как единое целое, а как сложная система гетерогенных локусов, которые могут изменять свою реакцию на раздражитель независимо друг от друга (рис. 4). Постепенное изменение чувствительности рецепторов мембраны является действием постсинаптического механизма пластичности нейрона (Мартинес-Солер, Шехтер, 1975).

В дальнейшем эта линия исследований была продолжена на полностью изолированных нейронах моллюска. Воздействие разных нейротрансмиттеров на поверхность соматической мембраны одного нейрона показало, что хемочувствительные локусы имеют ярко выраженные индивидуальные характеристики и являются относительно независимыми (Греченко, 2001). Полученные результаты значительно усиливали предположение о ведущей роли постсинаптических структур в механизмах пластичности (Соколов, 1981; Bailey, Chen, 1989).

4. Концептуальная рефлекторная дуга и обучение

При изучении механизмов памяти и обучения необходимо понять основные принципы кодирования информации в нервной системе. Е.Н. Соколов считал, что основным принципом кодирования сигналов служит кодирование номером нейрона. Сигналы, выделенные рецепторами, подвергаются анализу в нейронных сетях, так что отдельные нейроны выделяют дробные признаки. Тот факт, что разные параметры сигнала представлены возбуждением разных нейронов, означает, что анализ осуществляется посредством кодирования сигнала номером канала. Соколов обобщил материалы об участии нейронов в различных видах рефлексов и это позволило ему сформулировать «модель концептуальной рефлекторной дуги». В концептуальной рефлекторной дуге представлены наиболее важные свойства нейронного строения рефлекса. В ее состав входят рецепторы, мотонейроны, эфферентные клетки, а также детекторы, командные нейроны и модулирующие нейроны. Таким образом, класс интернейронов разделяется на несколько функционально различных групп.

4.1. Концепция командных нейронов. Как возникает определенная реакция? Е.Н. Соколов считал, что двигательный ответ развивается при возбуждении командного нейрона, который вызывает целостную реакцию или ее фрагмент. Реакция как целое определяется тем набором мотонейронов, с которыми связан данный командный нейрон. Если необходимо обеспечить набор разных реакций, то это достигается полем командных нейронов. Возбуждение одного командного нейрона приводит к генерации фиксированной реакции. Перемещение возбуждения по полю командных нейронов вызывает последовательность фикси-

рованных реакций. Возбуждение командного нейрона определяется тем, какие детекторы на нем конвергируют. Совокупность детекторов, конвергирующих на командном нейроне, определяет его рецептивное поле, а тем самым и рецептивное поле связанной с ним реакции. Командные нейроны сами образуют целые поля. Примером поля командных нейронов могут служить нейроны глубоких слоев передних бугров четверохолмия. Каждый такой нейрон характеризуется определенной моторной реакцией, разряжаясь перед тем как происходит движение глаз определенной величины и направления.

В простых нервных системах входящие стимулы представлены селективными детекторами, связанными с командными нейронами пластичными синапсами, активность которых усиливается при обучении и ослабляется при угашении. Ассоциативное обучение осуществляется при совпадении возбуждения детектора и командного нейрона. Простая ассоциация «детектор—командный нейрон» в процессе эволюции становится более сложной. На входе появляются интернейроны-преддетекторы, которые активируют определенный детектор, конвергирующий на командном нейроне. Командный нейрон определяет селективность механизма условных рефлексов на сложные стимулы. Усложняется механизм на выходе: командные нейроны становятся более специализированными и между ними и моторными нейронами включаются премоторные интернейроны, возбуждения которых поступают на группу моторных нейронов, отвечающих за конфигурацию поведенческого акта. Условные рефлексы, объединяя более сложные сигналы на входе с более гибкими на выходе, определяют разнообразие поведенческих актов.

Изучение функции и механизмов действия командных нейронов в лаборатории Е. Н. Соколова проводилось на виноградных улитках. Анализировалась активность идентифицированных клеток ЛПа3 и ППа3, которые являются командными для реакции закрытия-открывания

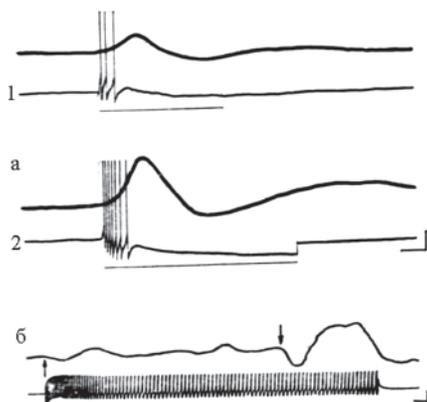


Рис. 5. Эффекторные движения, возникающие при внутриклеточном раздражении отдельных идентифицированных нейронов: а — сжатие локальной группы мышц дыхальца при меньшей (1) и большей (2) активации клетки посредством пропускания катионного тока соответственно 1×10^{-9} и 3×10^{-9} А; б — сжатие локальной группы мышц дыхальца (отмечено стрелкой вверх) и последующее координированное открытие дыхальца (отмечено стрелкой вниз) при сильной и длительной активации клетки (ток 15×10^{-9} А). На а и б различные идентифицированные нейроны. Калибровка: 10 мВ, 1 с (Литвинов, 1975)

дыхальца. В работах Е.Г. Литвинова (1975) было установлено, что включение процессов спайкогенерации у этих нейронов приводит к определенным двигательным последствиям в зависимости от уровня возбуждения командной клетки (рис. 5). В дальнейшем оказалось, что выработка условных рефлексов у интактных и сенситизированных улиток ведет к снижению мембранного и порогового потенциалов в командных нейронах. Эти изменения сохраняются в течение месяца после обучения (Гайнутдинова, 2000). Этот факт показывает включение командных нейронов в механизмы долговременной памяти.

Выделение в концептуальной рефлекторной дуге детекторов и командных нейронов позволяет представить процесс обучения либо как отключение детекторов от командного нейрона (привыкание), либо как подключение детекторов к командному нейрону (фасилитация). Память с этой точки зрения есть сохраняющееся локальное изменение коэффициента связи детектора с командным нейроном. Основным итогом проведенного анализа является вывод о том, что обучение представляет собой процесс усиления-ослабления связей детекторов с командными нейронами. Память — это устойчивая селективная модификация участков постсинаптической мембраны, развивающаяся при участии геномзависимых механизмов.

4.2. Пейсмекерный потенциал. В своей классификации типов реакций мембраны нейрона Т. Буллок (Bullock, Terzuolo, 1957) выделяет особую группу эндогенных пейсмекерных потенциалов, во многом определяющих спонтанную ритмическую активность нейрона. Функциональное значение пейсмекерных нейронов состоит в длительном поддержании ритмической активности: пейсмекерные нейроны продолговатого мозга рыб, обладающих электрическим локатором, определяют генетически заданную частоту разрядов электрического органа. Каждому спайку пейсмекерного нейрона соответствует разряд электрического органа. Пейсмекерные нейроны участвуют в организации ритмичной работы мышц, приводящих в движение крылья саранчи в полете и определяющих ритм звуковоспроизведения цикад. Пейсмекерные нейроны в этих случаях характеризуются тем, что афферентное раздражение запускает генетически фиксированную ритмику пейсмекерного потенциала. По-видимому, пейсмекерные нейроны встречаются у тех организмов, для которых ритмичность некоторых процессов жизненно важна. Предположение Т. Буллока об эндогенном происхождении многих пейсмекерных потенциалов может означать, что информация о частоте генерации жизненно важных пейсмекерных потенциалов передается посредством генетического аппарата. В исследованиях Е.Н. Соколова тема пейсмекерной активности нервных клеток заняла значительное место. Участие пейсмекерной активности в работе командных нейронов стало предметом исследований Г.Г. Аракелова, П.М. Балабана, Е.Г. Литвинова, Т.М. Зубовой и др. (рис. 6). Роль

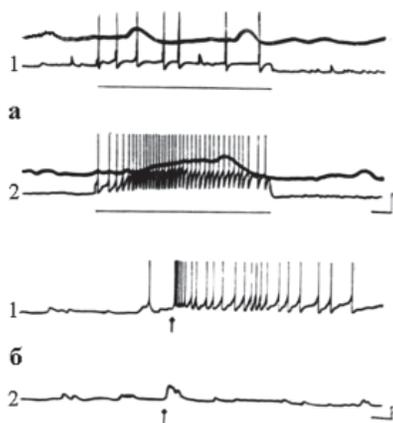


Рис. 6. Участие пейсмекерного потенциала в организации эффекторного выхода: а — зависимость эффекторной реакции сжатия дыхальца от спайкового разряда идентифицированного нейрона; отсутствие эффекторного движения при слабой активации клетки (1) посредством пропускания через нее катионного тока 1×10^{-9} А и появление двигательной реакции (2) при более сильной активации (ток 5×10^{-9} А); б — реакции того же нейрона на тактильное раздражение поверхности ноги при нормальном уровне потенциала покоя (1) и в условиях искусственного смещения мембранного потенциала посредством пропускания анионного тока 5×10^{-9} А. Калибровка: 10 мВ, 1 с (Литвинов, 1975)

пейсмекерных потенциалов в организации нейронных реакций анализировалась в опытах А.Л. Ярмизиной. На полуинтактном препарате прудовика она показала, что усиление ответа нейрона на тактильную стимуляцию участка кожи связано с включением пейсмекерного механизма нейрона (рис. 7). Инициация пейсмекерного механизма может происходить посредством возбуждающих и тормозных потенциалов, которые развиваются в ответ на периферическое раздражение. Проблема взаимодействия пейсмекерной и синаптической активности показывает организацию функций нервной системы в совершенно новом аспекте.

Участие пейсмекерного механизма в пластичности нейронных ответов при активации разных синаптических входов изучалось в опытах Р. Мартинеса-Солера и Е.Д. Шехтер (1975). В этих экспериментах работа синаптического контакта моделировалась микрофоретической аппликацией нейромедиатора ацетилхолина в различные локусы химической чувствительности одного и того же нейрона. Предполагалась избирательная связь разных хемочувствительных участков соматической мембраны с пейсмекерным механизмом. Эта идея в дальнейшем подтвердилась в опытах на изолированных нейронах (Греченко, 2001).

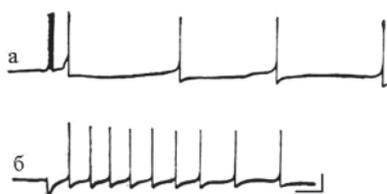


Рис. 7. Активация пейсмекерной спайковой активности нейрона при возбуждении синаптических входов: а — возбуждающие ПСП, приводящие к возникновению потенциалов действия (ПД), запускают в последствии длительный разряд пейсмекерных потенциалов; б — активация через тормозные ПСП длительного пейсмекерного разряда. Калибровка: 15 мВ, 1 с (Ярмизина, 1975)

Проблема генеза пейсмерной активности рассматривалась в работах А. Пакулы (Pakula, Sokolov, 1973) и Л.К. Хлудовой (Хлудова, Соколов, 1983).

5. Эндонейрональная пластичность

Важнейший этап в исследовании механизмов памяти — определение Е.Н. Соколовым понятия эндонейрональной пластичности. В 1960—1970-х гг. электрофизиологические исследования памяти опирались только на идеи о роли различных ионных токов в формировании следовых процессов на уровне нейронов. Е.Н. Соколов и его коллеги начиная с середины 1960-х гг. приходят к выводу о роли внутриклеточных процессов в обучении на клеточном уровне. Е.Н. Соколов вводит понятие эндонейрональной пластичности, имея в виду сложнейшую систему биохимических превращений, приводящих к биофизическим последствиям, которые доступны для изучения нейрофизиологическим методом. Эндонейрональная пластичность — это изменение возбудимости постсинаптического нейрона только за счет эндогенных механизмов.

Наиболее удобным способом для исследования механизма эндонейрональной пластичности является применение внутриклеточных электрических раздражений. Многократное нанесение на нейрон внутриклеточных электрических раздражений рассматривается как модель для изучения пластических свойств сомы нейрона. Эта модель позволяет анализировать взаимодействие потенциала покоя и пейсмерного потенциала, исключая вмешательство синаптических входов.

6. Привыкание нейрона к внутриклеточным электрическим раздражениям

В работе, выполненной Е.Н. Соколовым совместно с А.Л. Ярмизиной, была показана возможность привыкания гигантских нейронов малого париетального ганглия брюхоногих моллюсков к повторяющимся внутриклеточным электрическим раздражителям (рис. 8).

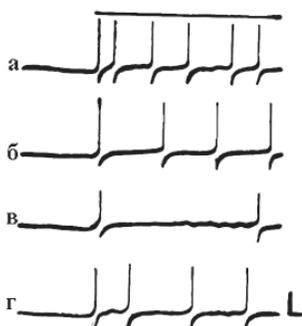


Рис. 8. Угасание ответа нейрона на повторные внутриклеточные раздражения деполяризационными импульсами тока постоянной силы (45 нА), длительности (30 с) и интервалов (30 с): а — 1-е предъявление тока — учащение пейсмерной спайковой активности; б — 8-е предъявление — снижение частоты пейсмерной активности; в — 15-е — активация пейсмерной активности ослабевает; г — применение стимула после 5-минутного перерыва вызывает восстановление ответа нейрона. Калибровка: 15 мВ, 1 с. Горизонтальная черта — отметка действия постоянного стимула (Ярмизина, 1975)

В результате часть пейсмекерных потенциалов не достигала порога и становилась неэффективной. Привыкание завершалось тем, что ток переставал активировать пейсмекерный потенциал, а следовательно, и усиливать спайковые разряды. Перерыв в опыте приводил к частичному восстановлению реакции, которая включала серию пейсмекерных потенциалов. Восстановить реакцию можно было также путем нанесения раздражителя большей силы. При последующих раздражениях можно было получить привыкание снова. В ряде случаев после частичного привыкания реакции восстанавливались спонтанно. В обоих случаях привыкание к внутриклеточным электрическим раздражениям связано с ослаблением действия тока на механизм пейсмекерного потенциала: электрофорез положительных ионов перестает усиливать пейсмекерный потенциал, а электрофорез отрицательных ионов перестает подавлять механизм пейсмекерного потенциала.

Доказательства того, что в такой ситуации привыкание может инициироваться эндонейрональными процессами, были получены в опытах на полностью изолированной коме: в этих экспериментах ЦНС моллюска подвергалась обработке трипсином, и нейроны легко извлекались из системы. Полученный препарат физически не имел никаких контактов с другими элементами нервной системы и был лишен всех отростков. Такие изолированные нейроны могли сохранять фоновую пейсмекерную активность или же иметь ее в латентной форме (в последнем случае внутриклеточная стимуляция приводит к актуализации такого пейсмекера). Повторные применения внутриклеточных деполяризационных импульсов тока могли приводить как к постепенному уменьшению ответа нейрона, так и к увеличению (рис. 9). Изменение параметров внутриклеточной стимуляции вызывает растормаживание

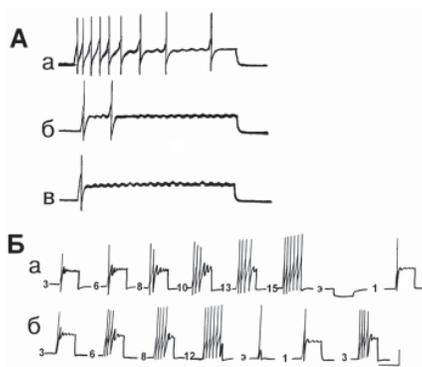


Рис. 9. Привыкание и фасилитация пейсмекерных ответов, возникающих при повторном применении внутриклеточных деполяризационных импульсов постоянной силы и длительности. А — привыкание к раздражению силой 0.6 нА длительностью 5 с частотой 1 импульс в 30 с. Показаны ответы на предъявления 1 (а), 10 (б) и 15 (в); Б — фасилитация ответа при повторном действии деполяризационного импульса силой 1.75 нА, 1000 мс, 1 раз в 20 с: а — увеличение ответа и его восстановление экстрастимулом (гиперполяризационным импульсом длительностью 200 мс, силой 0.5 нА);

б — фасилитация ответа во второй серии и восстановление ответа деполяризационным импульсом силой 1.75 нА длительностью 500 мс. Цифры у левого нижнего угла нейтрограмм соответствуют номеру стимула. Калибровка: 20 мВ, 1 с (Греченко, 2001)

исходного ответа. Воспроизведение условий опытов, выполненных А.Л. Ярмизиной, полностью подтвердило справедливость выводов об эндогенной природе пластичности в форме привыкания и фасилитации (Греченко, 2001).

7. Молекулярные механизмы памяти

Особое место в экспериментальном наследии Е.Н. Соколова занимают работы по изучению молекулярно-генетических механизмов памяти. Таких данных немного, но они ярко показывают развитие представлений о связи памяти с геномом. Примером зависимости развития привыкания от транскрипции генетической информации могут быть опыты, поставленные А.Г. Тер-Маргарян, в которых применялся антибиотик анизомицин, блокирующий считывание информации с молекулы ДНК на информационную РНК (Соколов, Тер-Маргарян, 1984). В эксперименте было показано, что блокада синтеза и-РНК превращает ранее обучавшийся синапс в необучающийся (предъявление даже нескольких сотен воздействий не приводило к привыканию). Был сделан вывод о связи долговременной памяти с генетическим аппаратом клетки.

В одной из своих ранних публикаций Е.Н. Соколов (1975) предположил, что отдельные локусы мембраны селективно представлены на молекуле. Результаты экспериментов привели к дальнейшему развитию представлений о молекулярно-генетических механизмах пластичности (Соколов, 1981; Соколов, Незлина, 2003). Молекулы рецептивного белка в зависимости от места на мембране различаются своими транслокационными группами, которые обеспечивают передвижение и встраивание синтезируемого белка в определенный участок мембраны. Специфический белок транспортируется к нужному участку ДНК, вызывая там репрессию или активацию участка генома.

Карта внешней поверхности мембраны представлена в виде развертки на молекуле ДНК. Определенные участки ДНК содержат информацию о направлении транслокации синтезированного белка. В результате в определенном участке мембраны происходит локально-специфическое усиление встраивания синтезированного рецептивного белка. Факторы дифференцировки в раннем онтогенезе обеспечивают стабильную экспрессию соответствующих генов и таким образом определяют специализацию клетки. Стойкие изменения активности адаптивных ферментов, в результате воздействия экзогенных факторов можно назвать ферментативным импринтингом.

С этой точки зрения процесс обучения является продолжением процесса дифференциации тканей как стабильной экспрессии генов. Между онтогенетической дифференциацией тканей и обучением существует мост — «ферментативный импринтинг», который, как и обучение, является следствием воздействия экзогенных факторов в качестве

индукторов ферментов. Продолжая аналогию между дифференциацией тканей и обучением, нужно подчеркнуть, что в разные моменты генетического развития включаются разные участки генома. В процессе обучения, видимо, также происходит последовательная смена таких участков генома (Соколов, Незлина, 2003).

8. Ассоциативное обучение

Ассоциативное обучение, происходящее по схеме «условный сигнал—безусловный сигнал», Е.Н. Соколов трактовал с позиции концептуальной рефлекторной дуги. В простых нейронных системах входящие стимулы представлены селективными детекторами, связанными с командными нейронами пластичными синапсами, активность которых усиливается при обучении и ослабляется при угашении (Соколов, 2003). Процесс ассоциативного обучения осуществляется при совпадении возбуждений детектора и командных нейронов. Простая ассоциация «детектор—командный нейрон» в процессе эволюции усложняется. На входе появляются интернейроны-преддетекторы, которые активируют определенный детектор, конвергирующий на командный нейрон. Командные нейроны становятся более специализированными и между ними и моторными нейронами включаются премоторные интернейроны, которые определяют конфигурацию поведенческого акта (Соколов, Незлина, 2007). Таким образом, решающее значение в формировании ассоциативной связи приобретает пластичность определенных синаптических контактов. Какое же звено ответственно за создание связи между синапсами, активированными через короткие интервалы времени условным и безусловным сигналами — пре- или постсинаптическими? В опытах на изолированных нейронах изучалась роль постсинаптических и эндонейрональных событий. Результаты экспериментов позволили доказать участие постсинаптических и эндонейрональных механизмов в ассоциативном обучении и прийти к выводам о локальности и селективности этой формы обучения на отдельно взятом нейроне (Соколов, 1981).

Заключение

Всегда ли Е.Н. Соколов был автором научных идей, которые в течение многих лет разрабатывались в его школе? Прежде всего интерес представляют концепции пейсмекерного потенциала, командного нейрона, эндонейрональной активности. В работах Т. Буллока, который обратил внимание на пейсмекерную активность значительно раньше Е.Н. Соколова (Bullock, Terzuolo, 1957), пейсмекерный потенциал не занял такого места, как в исследованиях Е.Н. Соколова, который, размышляя о структуре памяти, строении рефлекторной дуги, функциональной роли и электрофизиологических механизмах

нейронов-модуляторов, выделил особую роль клеток пейсмекерного типа. Начиная с первого упоминания о пейсмекере (Соколов, 1969) и до своих последних статей (Соколов, Незлина, 2007), Е.Н. Соколов развивал концепцию пейсмекерного потенциала и его функциональной роли как в процессах осуществления различных форм поведения, так и в явлениях нейронной пластичности. Другим феноменом, чрезвычайно заинтересовавшим Е.Н. Соколова, был командный нейрон. Соображения, высказанные Т. Буллоком об этих нейронах (Hagiwara, Bullock, 1957) и не нашедшие последовательной разработки в его дальнейших экспериментах и теоретических трудах, по-видимому, были исключительно близки Е.Н. Соколову. Понятие о командном нейроне, о значении в его работе пейсмекерного механизма, преимущества и особенности функционирования такого нейрона в живой системе красной нитью проходят в нейрофизиологических исследованиях Е.Н. Соколова и его учеников. Как ученый, наделенный чрезвычайной интуицией, умевший предчувствовать значимость различных научных представлений и перспективность их дальнейших разработок, Е.Н. Соколов отводил важную роль командным нейронам и их взаимодействию с сенсорными клетками в реализации поведения, механизмах памяти и обучения.

Многое из того, что интересовало Е.Н. Соколова в исследовании механизмов памяти, осталось нереализованным из-за отсутствия технических возможностей. В частности, это касается проблемы, связанной с изучением микротубулярного аппарата нейронов. В настоящее время появились исследования, показывающие невозможность пластических преобразований нейронных реакций даже при временном «выключении» этой цитоплазматической структуры. Результаты работы анестезиолога Хэммероффа и физика Роджера Пенроуза с микротубулярным аппаратом клетки привели к созданию одной из самых экстравагантных концепций сознания. Интуиция биолога-исследователя заставляла Е.Н. Соколова размышлять о функции микротубул в те годы, когда фактически еще ничего не было известно об их особой роли в функционировании живого организма любого эволюционного уровня. Эти развивающиеся представления изложены в последней (еще не опубликованной) книге Е.Н. Соколова «Очерки по психофизиологии сознания».

Значимость для науки экспериментального и теоретического наследия Е.Н. Соколова определяется не только теми работами, которые он сумел завершить в течение своей жизни, но и теми идеями, которые продолжают вдохновлять его учеников и последователей на новые исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Гайнутдинова Т.Х. Мембранные корреляты ассоциативного обучения в командных нейронах виноградной улитки: Дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2000.

Греченко Т.Н. Изолированные нейроны в исследованиях памяти // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология. 2001. № 1. С. 64—80.

Литвинов Е.Г. Пейсмекерный потенциал в организации дуги безусловного рефлекса // Пейсмекерный потенциал нейрона / Под ред. Е.Н. Соколова, Н.Н. Тавкхелидзе. Тбилиси, 1975. С. 130—176.

Мартинес-Солер Р., Шехтер Е.Д. Химическая чувствительность и пластичность нейрона // Пейсмекерный потенциал нейрона / Под ред. Е.Н. Соколова, Н.Н. Тавкхелидзе. Тбилиси, 1975. С. 109—129.

Нейронные механизмы ориентировочного рефлекса / Под ред. Е.Н. Соколова, О.С. Виноградовой. М., 1970.

Палихова Т.А., Маракуева И.В., Аракелов Г.Г. Моно- и полисинаптические связи между идентифицированными нейронами в системе пассивно-оборонительного рефлекса виноградной улитки // Журн. ВНД. 1992. Т. 42. № 6. С. 1170—1179.

Соколов Е.Н. Механизмы памяти. М., 1969.

Соколов Е.Н. Пейсмекерный потенциал в организации поведения // Пейсмекерный потенциал нейрона / Под ред. Е.Н. Соколова, Н.Н. Тавкхелидзе. Тбилиси, 1975. С. 177—191.

Соколов Е.Н. Нейронные механизмы памяти и обучения. М., 1981.

Соколов Е.Н. Восприятие и условный рефлекс: новый взгляд. М., 2003.

Соколов Е.Н., Незлина Н.И. Долговременная память: нейрогенез и сигнал новизны // Журн. ВНД. 2003. Т. 53. № 4. С. 451—463.

Соколов Е.Н., Незлина Н.И. Условный рефлекс: детектор и командный нейрон // Журн. ВНД. 2007. Т. 57. № 1. С. 5—22.

Соколов Е.Н., Тер-Маргарян А.Г. Влияние анизомидина на синаптическое привыкание нейронов моллюска *Helix pomatia* // Журн. ВНД. 1984. Т. 34. № 6. С. 1178—1180.

Хлудова Л.К., Соколов Е.Н. Ионные каналы в электрической чувствительности командного нейрона // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология. 1983. № 2. С. 79—85.

Ярмизина А.Л. Пластичность нейрона // Пейсмекерный потенциал нейрона / Под ред. Е.Н. Соколова, Н.Н. Тавкхелидзе. Тбилиси, 1975. С. 87—108.

Bailey C.H., Chen M. Structural plasticity at identified synapses during long-term memory in *Aplysia* // J. Neurobiol. 1989. Vol. 20. N 5. P. 254—262.

Bruner J., Tauc L. Habituation at the synaptic level in *Aplysia* // Nature. 1966. Vol. 210. N 2. P. 37—39.

Bullock T.H., Terzuolo C.A. Diverse forms of activity in the somata of spontaneous and integrating ganglion cells // J. Physiol. 1957. Vol. 138. P. 341—364.

Hagiwara S., Bullock T.H. Intracellular potentials in pacemaker and integrative neurons of the lobster cardiac ganglion // J. Cell. Physiol. 1957. Vol. 50. N 1(Aug). P. 25—47.

Kandel E.R., Spencer W.A. Cellular neurophysiological approaches in the study of learning // Physiol. Rev. 1968. Vol. 48. P. 65—134.

Pakula A., Sokolov E.N. Habituation in Gastropoda: behavioral, interneuronal and endoneuronal aspects // Habituation / Ed. by H.V.S. Peeke, M.J. Herz. N.Y., 1973. P. 35—107.