

61:03-19/439-X

Институт психологии РАН



Сварник Ольга Евгеньевна

**ФОРМИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ОПЫТА  
И ЕГО НЕЙРОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ:  
ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *c-fos***

Специальность 19.00.02 – «Психофизиология»

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
психологических наук**

**Научный руководитель – доктор психологических наук,  
проф. Ю.И. Александров**

Москва – 2003

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение.....</b>	<b>3</b>
<b>Обзор литературы.....</b>	<b>8</b>
<b>Глава 1. Изучение формирования и реализации индивидуального опыта.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Структура индивидуального опыта.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Формирование индивидуального опыта.....</b>	<b>15</b>
<b>Глава 2. Экспрессия непосредственных ранних генов в нервной системе.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1. Особенности экспрессии непосредственных ранних генов.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2. Экспрессия непосредственного раннего гена <i>c-fos</i> в мозге при обучении.....</b>	<b>22</b>
<b>2.3. Сопоставление данных об экспрессии <i>c-fos</i> с данными, полученными электрофизиологическими методами.....</b>	<b>33</b>
<b>Методы исследования.....</b>	<b>37</b>
<b>Результаты.....</b>	<b>45</b>
<b>Глава 3. Поведенческие характеристики на разных стадиях формирования индивидуального опыта.....</b>	<b>45</b>
<b>Глава 4. Экспрессия Fos на разных стадиях формирования индивидуального опыта.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1. Моторная кора.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2. Ретроспленальная кора.....</b>	<b>55</b>
<b>4.3. Сопоставление моторной и ретроспленальной коры.....</b>	<b>60</b>
<b>4.4. Сопоставление экспрессии Fos с процессами поведенческой специализации нейронов.....</b>	<b>62</b>
<b>Обсуждение.....</b>	<b>64</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>75</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>77</b>

## **Введение**

### Актуальность исследования

И.П. Павлов (1949, с. 351) писал: «В сущности интересует нас в жизни только одно: наше психическое содержание». При изучении индивидуального опыта неизбежно встают вопросы о том, что именно является элементами индивидуального опыта, как можно изучить его структуру и каким образом происходит его формирование при научении.

Процессы научения исследуются с позиций разных наук: психологии, нейрофизиологии, биологии и др. Психология описывает научение как выработку новых способов действия, навыков, необходимых для успешного приспособления организма к окружающей среде. На нейрональном уровне научение - это модификация нейрональной активности, лежащая в основе этого приспособления, а на молекулярном уровне - регуляция активности генома, опосредующая сравнительно долгосрочные изменения функционирования нейронов. Установление соотношения молекулярного, клеточного и системного уровней организации индивидуальной адаптивной деятельности мозга представляет наибольшую сложность и актуальность (Котляр, 1989; Milner et al., 1998). Объединение всех уровней исследования, не противоречиво и взаимодополняемо, возможно с позиции теории функциональной системы, развитой П.К. Анохиным (1935-1974), и разработанном на ее основе системно-эволюционном подходе В.Б. Швыркова (1984-1994).

Изучение модификаций импульсной активности нейронов в результате научения показало, что в разнообразных моделях научения у животных разных видов обнаруживаются нейроны, импульсная активность которых специфически связана с осуществлением конкретного поведения (Kubota & Niki, 1971; Ranck, 1973; O'Keefe,

1976, 1999; Александров, 1989; Alexandrov et al., 2000; Gandolfo et al., 2000; Shima & Tanji, 2000; Chang et al., 2002 и др.). С позиций системно-эволюционного подхода поведенческая специализация нейронов осуществляется относительно функциональных систем – элементов индивидуального опыта, формируемых при научении. Анализ импульсной активности отдельных нейронов дает возможность изучения формирования и реализации элементов индивидуального опыта и позволяет объединить системный уровень исследования с нейрональным для психофизиологического изучения структуры и динамики внутреннего мира (Швырков, 1995; Mountcastle, 1995; Александров и др., 1997).

Хотя, в молекулярной биологии и генетике накоплены знания, которые могут стать необходимым дополнением исследований психофизиологии и поведенческой нейронауки (Wahlsten, 1999; Lederhendler & Schulkin, 2000), и кроме того генетические аспекты психической деятельности широко обсуждаются (Равич-Щербо, 1972), вопрос о морфогенетическом обеспечении формирования поведенческих специализаций нейронов относительно элементов индивидуального опыта остается открытым. Ответ на этот вопрос позволил бы соединить нейрофизиологический и молекулярно-биологический подходы к изучению психофизиологических закономерностей формирования индивидуального опыта и тем самым способствовать синтезу материала этих подходов и разработке этой проблемы как мультидисциплинарной.

В многочисленных исследованиях было показано, что научение сопровождается изменениями в экспрессии генов, которые приводят к морфологическим изменениям мозга (Abel & Lattal, 2001; Kandel, 2001). Первым этапом каскада таких изменений является экспрессия ранних генов, и в частности, раннего гена *c-fos* (Анохин, 1997). Экспрессия ранних генов обнаруживается в разнообразных моделях научения, у

животных разных видов (Kaczmarek & Chaudhuri, 1997; Herdegen & Leah, 1998; Tischmeyer & Grimm, 1999; Clayton, 2000 и др.). Но отражает ли экспрессия этих генов приобретение нейронами специфических активаций, связанных с данным поведением при научении этому поведению, остается неизвестным. Таким образом, сопоставление процессов экспрессии ранних генов с процессами формирования поведенческих специализаций нейронов относительно элементов индивидуального опыта представляется весьма актуальным с точки зрения объединения нейрофизиологического и молекулярно-биологического методов для изучения психофизиологических закономерностей формирования индивидуального опыта.

#### Цель и задачи исследования

Имея в виду вышесказанное, можно выдвинуть следующую общую гипотезу: формирование индивидуального опыта обеспечивается нейрональной экспрессией раннего гена *c-fos*, которая инициирует метаболические и структурные перестройки, лежащие в основе приобретения нейронами поведенческих специализаций относительно элемента индивидуального опыта, формируемого при научении. Цель настоящей работы состояла в том, чтобы выяснить, как соотносятся процессы экспрессии гена *c-fos* с процессами поведенческой специализации нейронов относительно новых элементов индивидуального опыта. В связи с этим, были сформулированы следующие конкретные задачи работы:

1. Оценить выраженность экспрессии Fos в слоях коры головного мозга крыс на разных стадиях формирования индивидуального опыта, предположительно различающихся по степени вовлеченности нейронов в процессы формирования новых поведенческих специализаций: при рассогласовании,

при формировании и реализации вновь сформированного опыта.

2. Сопоставить выраженность экспрессии Fos в областях коры головного мозга, различающихся по проценту нейронов, специализированных относительно новых элементов индивидуального опыта.
3. Выяснить, как соотносится число Fos-положительных нейронов в данных областях после формирования нового элемента индивидуального опыта с числом нейронов, специализированных относительно этого нового элемента.

### Научная новизна

В работе впервые изучено распределение белковых продуктов экспрессии раннего гена *c-fos* на последовательных стадиях формирования навыка нажатия на педаль в инструментальном пицедобывательном поведении у крыс. Выяснено, что экспрессия этого раннего гена индуцируется до появления результативного поведения.

Впервые показано пространственное совпадение выявленного в настоящей работе распределения Fos-положительных клеток с распределением нейронов, специализированных относительно вновь сформированного поведения нажатия на педаль. Полученные результаты, свидетельствуя в пользу выдвинутой гипотезы, дают возможность предположить, что при формировании поведенческой специализации нейронов первой стадией молекулярного каскада, направленного на установление долговременных изменений метаболизма клетки, является экспрессия раннего гена *c-fos*.

Было также установлено, что число нейронов, экспрессирующих ранний ген *c-fos* при формировании поведенческого акта нажатия на педаль, и, следовательно, при

формировании соответствующего элемента индивидуального опыта, избыточно по сравнению с числом нейронов, специализирующихся относительно данного поведенческого акта. Подобная избыточность, возможно, является необходимой для селекции нейронов с такими преспециализациями, которые оптимально обеспечат, в составе новой функциональной системы, адаптивное соотношение организма со средой.

#### Научно-практическое значение

Результаты настоящего исследования вносят существенный вклад в разработку психофизиологических представлений о нейрогенетических основах формирования поведенческой специализации нейронов относительно новых элементов опыта при обучении. В работе было выяснено, что формирование нового индивидуального опыта, на нейрональном уровне выражающееся в приобретении нейронами новых поведенческих специализаций, сопровождается изменениями в экспрессии генов еще до появления результативного поведения.

Полученные в настоящем исследовании результаты используются в курсе «Системная психофизиология», в учебнике и программе преподавания по курсу «психофизиология».

## Обзор литературы

### Глава 1. Изучение формирования и реализации индивидуального опыта

#### 1.1. Структура индивидуального опыта

Проблема научения и памяти является актуальной для различных направлений психологии. Большинство психологов согласится, что существуют разные формы научения, однако, может быть много разных мнений о конкретных свойствах, отличающих их друг от друга. В связи с этим психологи часто пользуются достаточно широким определением: научение – изменение поведения в результате опыта; если изменение в поведении продолжает существовать после опыта, говорят о наличии памяти (Thompson, 1986). Кроме того, отмечается, что описываемое изменение поведения должно иметь адаптивный характер (Роуз, 1995). Однако, подобное описание научения исходит из принципа черного ящика. По этому поводу Ф. Крик (1982) справедливо заметил, что «трудность подхода, исходящего из принципа черного ящика, состоит в том, что если только ящик по сути своей не совсем прост, то скоро наступает стадия, когда наблюдаемые результаты одинаково хорошо объясняются несколькими соперничающими теориями». О том, что именно является составляющими элементами этого «черного ящика» существуют разные мнения (Александров, Максимова, 1997). Описания внутренних структур психического отражения – продуктов научения - включают в себя субъективные образы и понятия (Брушлинский, 1994), психические первообразы или архетипы (Юнг, 1996), когнитивные карты (Толмен, 1980), ментальные репрезентации (Брушлинский и Сергиенко, 1998), антиципирующие схемы (Найссер, 1980), внутренние планы



действий (Гальперин, 1985), новые системы понятий (Давыдов, 1972). Однако, то, что интроспективная психология, психоанализ, бихевиоризм, когнитивная психология, и т.д. описывают субъективную реальность в различных терминах связано с тем, что в каждой из психологий используются разные критерии для выделения элементов субъективного мира.

В системной психофизиологии было теоретически обосновано (Швырков 1985, 1995), что в качестве высоко эффективного метода исследования структуры и динамики субъективного мира может выступить использование объективных психофизиологических критериев. Подобный подход имеет глубокие корни в истории развития науки. «Родство психических явлений с так называемыми нервными процессами» (Сеченов, 1947 [оригинал-1873], с. 228) признается уже давно. Разработка понятий возбуждения деятельности нервных центров, сохранения следов такого возбуждения, и сочетания этих следов со следами прошлых возбуждений (Бехтерев, 1997 [оригинал-1907]) явились первыми попытками изучения структурной и функциональной локализации элементов психики.

Согласно этим представлениям, корковому центру зрения, например, приписывается функция развития зрительных впечатлений (Бехтерев, 1907 [1997]). Использование метода электрической стимуляции областей головного мозга и регистрации вызываемого эффекта у животных (Lashley, 1921) и людей (Penfield & Roberts, 1959) привело к дальнейшему углублению морфофункционального подхода. Была, например, показана специфическая зона коры, ответственная за поворот головы в противоположную сторону (Lashley, 1921). Синдромный анализ при локальных поражениях мозга указывал на то, что сложная психическая деятельность нарушается по-разному в зависимости от того, какая зона мозга поражена (Лурия,

1969). Таким образом, были выделены так называемые «функциональные» блоки мозга; например, блок приема, переработки и хранения информации (Лурия, 1969). При использовании современных методов (позитронно-эмиссионная томография или функциональный магнитный резонанс) морфофункциональный подход может принимать выраженные формы, когда, например, показывается, что поддерживаемое внимание локализовано в префронтальных и предметных областях правого полушария (Pardo et al., 1991), а эмоция романтической любви в передней цингулярной коре, хвостатом ядре и некоторых других структурах (Bartels & Zeki, 2000).

Использование морфофункционального подхода приводит к тому, что одним и тем же структурам приписывают самые различные «функции», причем под «функцией» понимается любой психологический конструкт или понятие из области кибернетики. Еще одной проблемой морфофункционального подхода является то, что какая-либо «функция» может быть найдена не только в своем «функциональном» центре. Например, было показано, что у собак нарушается зрение при удалении моторной коры (Беритов, 1963; Иоффе, 1975). Сходные данные были получены при регистрации импульсной активности отдельных нейронов. Например, активация нейронов не только сенсорных областей, но и моторной коры, регистрируется при предъявлении сенсорных (соматических, звуковых, зрительных) сигналов (Соколова и Липецкая, 1966; Buser et al., 1968; Ogawa, 1975 и др.). А один и тот же нейрон, например, зрительной коры, может активироваться при предъявлении соматических, вестибулярных или звуковых сигналов (Куман и Латаш, 1970). Приведенные примеры не исчерпывают фактов и теоретических соображений против данного подхода, развернутая критика которого, данная ранее (Швырков, 1978; 1995; Александров, 1989), свидетельствует о том, что не представляется возможным говорить ни

«функциональной» (с общепринятой точки зрения) специализации областей мозга, ни о «функциональной» специализации нейронов.

Пересмотр понятия функция и разработка теории функциональной системы, на этой основе, были осуществлены П.К. Анохиным (1935-1974). Согласно этой теории, функцией может являться только достижение результата - приспособительного отношения организма к внешнему миру, достигаемого посредством функциональных систем, не локализуемых в определенной области мозга и даже в мозгу (Анохин, 1949). Под функциональной системой понимается такая многокомпонентная «динамическая организация процессов и механизмов», которая обеспечивает организму приспособительный эффект (Анохин, 1975[1965], с.307). Среди совокупности процессов, происходящих в организме, большое значение придается нейрональным процессам, которые являются необходимым компонентом функциональных систем (Анохин, 1974).

Данные, полученные при исследовании импульсной активности отдельных нейронов, свидетельствуют в пользу существования специализации нейронов, однако относительно чего именно специализированный нейроны существует многообразие мнений. Было установлено, что нейроны могут иметь различные рецептивные поля, например, зрительные ориентационно-селективные (Hubel & Wiesel, 1959; и др.) или слуховые частотно-селективные (Aitkin & Moore, 1975; и др.). Были найдены нейроны, специализированные относительно объекта импринтинга (Horn et al., 2001 и др.) или лиц (Rolls & Baylis, 1986 и др.). При пищедобывательном инструментальном поведении у обезьян были описаны нейроны активные только при сокращении отдельных мышц или конкретных групп мышц (Wong et al., 1982; Tanji et al., 1987 и др.). При пищедобывательном инструментальном поведении у кроликов были описаны

нейроны, активные только при движении нижней челюсти (Александров и Гринченко, 1979; Александров и Гринченко, 1982). Наличие подобной селективности нейронов привело к представлению о существовании нейронов-детекторов, селективно настроенных на определенные параметры сигнала и командных нейронов, возбуждение которых вызывает целостную реакцию или ее фрагмент (Соколов, 1981).

Описания специализаций нейронов весьма разнообразны. Были найдены нейроны, связанные с намерением совершить действие или определенную последовательность действий (Shima & Tanji, 1998; Shima & Tanji, 2000). В этих экспериментах обезьяны научались совершать определенные действия в ответ на определенные сигналы. При этом увеличение импульсной активности нейронов в саплементарной, пресаплементарной или цингулярной моторной областях происходило в период ожидания, до начала выполнения движения.

У обезьян (Brown et al., 1987; Wilson & Rolls, 1993; Xiang & Brown, 1998) и у крыс (Zhu & Brown, 1995; Zhu et al., 1995) были описаны нейроны, активные при новизне предъявляемых зрительных объектов. Повторное предъявление зрительных объектов не вызывало такого же изменения импульсной активности нейронов, например, в периринальной коре, как первое (Zhu et al., 1995).

Также у обезьян были найдены нейроны, активные только при предъявлении фотографий лиц, изображавших определенную эмоцию (Hasselmo et al., 1989). У сов были зарегистрированы нейроны, активные при предъявлении иллюзорных контуров (Nieder & Wagner, 1999). Были также зарегистрированы нейроны активные при нахождении животного в определенном месте пространства (O'Keefe, 1976; Wilson & McNaughton, 1993; O'Keefe, 1999 и др.). У крыс были показаны нейроны активные при агрессии (Pond et al., 1977). У обезьян (Mora et al., 1976; Rolls et al., 1979; и др.) и у

кроликов (Швырков, 1982) были зарегистрированы нейроны активные при достижении конкретных целей. Были также продемонстрированы нейроны, активные в течение отдельных конкретных поведенческих актов (Kubota & Niki, 1971; Ranck, 1973; Александров и Гринченко, 1979; и др.). Во время сложного пищедобывательного поведения нажатия на педаль у кроликов были зарегистрированы нейроны, чья активность была связана с подходом к кормушке, с захватом пищи, с подходом к педали, с нажатием на педаль (Alexandrov et al., 1990; Alexandrov et al., 1993; Александров и др., 1994; Александров и др., 1997; Alexandrov et al., 1998; Alexandrov et al., 2001).

Связь активаций нейронов с поведением была показана у многих видов позвоночных и не только в инструментальном поведении. Например, поведенческие специализации нейронов, связанные со звуковым общением, были продемонстрированы у летучих мышей (Esser et al., 1997), у птиц семейства воробьиных (Margoliash, 1983), у лягушек (Narins & Capranica, 1976), у макак (Rauschecker et al., 1995). По-видимому, корреляцию между импульсной активностью нейрона и каким-то поведением животного можно обнаружить почти всегда (Ranck, 1973).

Такая «поведенческая специализация» (Shvyrkov, 1986) – долговременная, стабильная характеристика нейрона, поскольку она может детектироваться при анестезии (Tanaka, 1993) и в течение длительных периодов времени (часы, недели и месяцы после обучения (Margoliash, 1986; Горкин и Шевченко, 1990; Gorokin & Shevchenko, 1991; Chang et al., 1994; Jog et al., 1999). Поведенческая специализация сохраняется даже при патологическом состоянии. Например, непосредственно перед гибелью нейрона при его необратимом повреждении движущимся микроэлектродом

(Ю.И. Александров, личное сообщение) или при подведении биологически активных веществ, резко изменяющих микросреду нейрона (Безденежных, 1983).

При сопоставлении выученного последовательного поведения с историей обучения животного этому поведению выяснилось, что специализация нейронов происходит относительно функциональных систем поведенческих актов, соответствующих этапам научения (Швырков, 1985; Горкин, 1988; Горкин и Шевченко, 1991; Горкин и Шевченко, 1993). Кролики обучались циклическому пищедобывательному поведению нажатия на педаль в экспериментальной клетке, оборудованной двумя кормушками и двумя педалями. Обучение проводилось в несколько этапов сначала на одной стороне клетки, а затем на другой. В этих экспериментах были обнаружены нейроны активирующиеся при подходе, наклоне и захвате пищи (соответствуют первому этапу обучения); нейроны, активирующиеся при подходе к педали и нажатии на нее (соответствуют второму этапу обучения – пребыванию в углу, где находится педаль, до звука кормушки); и нейроны, специализированные относительно последнего этапа обучения – активные только при нажатии на одну определенную педаль и молчащие при нажатии на другую (Швырков, 1993). Таким образом, нейроны оказываются специализированными относительно систем тех поведенческих актов, которые обеспечивали достижение результата на начальных этапах обучения. Это положение приводит к тому, что через изучение активности нейронов в поведении можно изучать структуру индивидуального опыта, поскольку описание поведенческих специализаций нейронов, активных в данный момент, является одновременно и описанием состояния индивидуального опыта в этот момент (Швырков, 1995).

## 1.2. Формирование индивидуального опыта

Можно предположить, что формирование нового элемента индивидуального опыта в процессе обучения происходит за счет специализации нейронов относительно вновь формируемой системы поведенческого акта, приобретенного при этом научении (Александров и др., 1997). Действительно, неоднократно было показано, что изменения импульсных активаций нейронов сопровождают процесс научения (Cahusac et al., 1993; Wilson & Rolls, 1993; Gandolfo et al., 2000 и др.).

В экспериментах с регистрацией нейрональной активности в пищедобывательном поведении кроликов сначала обучали добывать пищу из двух кормушек (на двух сторонах клетки), а затем нажимать педали для получения пищи в этих кормушках (Горкин, 1988). При сопоставлении активности нейронов лимбической коры до и после научения навыку нажатия на педаль, выяснилось, что в процессе научения наблюдается увеличение общего числа активных нейронов, что позволило предположить, что научение происходит за счет специализирующихся нейронов запаса, «молчащих» ранее (Горкин, 1988).

Процесс научения не является мгновенным. Вновь сформированный поведенческий акт претерпевает различные изменения и совершенствуется. Постепенный характер усвоения нового выражается в форме диаграмм или кривых научения, где по оси абсцисс откладывается количество последовательных проб, а по оси ординат – результаты научения в конце каждой пробы, выражающиеся в скорости выполнения задания или количестве ошибочных реакций (Экспериментальная психология, 1973). Принято выделять несколько стадий научения. Чаще всего разделяют раннюю и позднюю стадии на основании меньшей или большей продуктивности поведения (например, Carson, Riek, 2001; Miyachi et al., 2002). Кроме

этого, выделяют первоначальную стимулирующую ситуацию, предваряющую последующую фазу созревания поведенческого акта, как отдельный этап. Эта первоначальная ситуация, характеризующаяся потерей результативности ранее усвоенного поведения, называется рассогласованием. Возникающее при этом ориентировочно-исследовательское поведение считается необходимым условием выработки нового навыка, нового поведенческого акта. Обучение – формирование новой функциональной системы поведенческого акта – начинается с реорганизации всего поведенческого континуума в данной ситуации (Швыркова, 1986). Таким образом, представляется логичным выделить три стадии формирования индивидуального опыта: (1) рассогласование, характеризующееся отсутствием результативного поведения; (2) формирование нового элемента, характеризующееся отдельными результативными актами и (3) реализация результативного автоматизированного поведения. Как изменяется состав поведенческих специализаций нейронов, обеспечивающих поведение на разных стадиях формирования индивидуального опыта неизвестно, однако известно, что с усвоением навыка активность мозга претерпевает различные модификации (например, Miyachi et al., 2002; Weissmann et al., 2002).

Поскольку морфогенетические корреляты научения также различны на разных стадиях научения, накопленные в молекулярной биологии и генетике знания могут стать необходимым дополнением психофизиологических исследований формирования индивидуального опыта. В многочисленных исследованиях было показано, что научение сопровождается изменениями в белковой синтезе (см. обзор Davis & Squire, 1984) и морфологическими перестройками, выражающимися в реорганизации активных зон синаптических контактов и числе синапсов (см. обзор Bailey &



Kandel, 1993). Такие изменения являются только частью каскадов молекулярно-генетических изменений при научении (Abel & Lattal, 2001; Kandel, 2001). Первым этапом каскада таких изменений является экспрессия ранних генов, и в частности, раннего гена *c-fos* (Анохин, 1997). Неясно, отражает ли экспрессия этих генов приобретение нейронами специфических активаций, связанных с данным поведением при научении этому поведению.

В соответствии с теоретическими разработками морфогенетических основ формирования поведенческих специализаций нейронов в рамках системно-эволюционного подхода, специализация нейрона обеспечивается избирательной чувствительностью нейрона к определенным синаптическим влияниям, а избирательная чувствительность формируется в соответствии с метаболическими потребностями нейрона (Швырков, 1978; 1995). Было показано, что подведение L-глутамата методом микроионофореза (Бобровников, 1986) или малых токов (Fregnac et al., 1992) модифицирует импульсную активность нейрона в определенном направлении. А следовательно, существует связь между активацией определенных синапсов, метаболическими изменениями внутри нейрона и новым «функциональным синаптическим полем» (Швырков, 1978) или «матрицей потенцированных синапсов» (Соколов, 1969). Такая совокупность определенных синаптических влияний возникает при достижении организмом какого-либо адаптивного соотношения со средой и в тоже время, при достижении нейроном своих клеточных метаболических потребностей.

Таким образом, анализ литературы показывает, что формирование индивидуального опыта, на нейрональном уровне выражается в приобретении нейронами поведенческих специализаций, а формирование поведенческих специализаций нейронов на морфогенетическом уровне, возможно, обеспечивается

изменениями в экспрессии ранних генов.

## **Глава 2. Экспрессия непосредственных ранних генов в нервной системе**

### **2.1. Особенности непосредственных ранних генов**

В настоящее время известно около 100 непосредственных ранних генов; характерными представителями могут служить *c-fos*, *fra-1*, *fos-B*, *c-jun*, *jun-B*, *jun-D*, *c-myc*, *zif/268*, *nur/77* (Sheng & Greenberg, 1990). Они были названы «ранними», поскольку их индукция регулируется напрямую факторами роста (Cochran et al., 1983). Ген *c-fos* был идентифицирован одним из первых (Van Beveren et al., 1983). Было показано, что индукция транскрипции этого гена происходит уже через несколько минут после введения факторов роста в культуру фибробластов; это оказалось наиболее быстрым транскрипционным событием, следующим за экстраклеточным воздействием (Cochran et al., 1984; Greenberg & Ziff, 1984; Kruijer et al., 1984; Muller et al., 1984). Поскольку факторы роста вызывают переход клетки из фазы  $G_0$  в фазу  $G_1$  клеточного деления, предполагалось, что ген *c-fos* может контролировать повторное вхождение клетки в клеточный цикл (Greenberg & Ziff, 1984).

Несколько позже индукция *c-fos* под действием факторов роста была показана на клетках феохромоцитомы PC12, дифференцирующихся под длительным воздействием фактора роста нерва в неделящиеся симпатические нейроноподобные клетки (Curran & Morgan, 1985; Greenberg et al., 1985; Kruijer et al., 1985; Milbrandt, 1986). Также было найдено, что индукция ранних генов происходит и в присутствии ингибиторов синтеза белка, т.е. для запуска экспрессии этих генов не требуется синтез новых белков (Kelly et al., 1983; Kruijer et al., 1984; Lau & Nathans, 1985; Milbrandt, 1986). Эти же авторы установили, что присутствие ингибиторов синтеза белка вызывает

супериндукцию ранних генов. Это позволило предположить, что репрессия ранних генов происходит под действием продуктов их экспрессии (Lau & Nathans, 1987). Таким образом, эти гены сами прекращают свое воздействие.

Неоднократно было показано, что различные ранние гены характеризуются разными временными рамками экспрессии, т.е. время начала экспрессии после воздействия и ее продолжительность могут варьировать (Greenberg & Ziff, 1984; Muller et al., 1984; Curran & Morgan, 1985; Greenberg et al., 1985; Lau & Nathans, 1985; Greenberg et al., 1986; Lau & Nathans, 1987; Bartel, et al., 1989). Однако некоторые свойства являются общими для данного семейства: у клетки, находящейся в покое (фаза  $G_0$  клеточного цикла) экспрессия этих генов не детектируется или находится на низком уровне, а непосредственно после экстраклеточного воздействия (например, введения факторов роста) наступает быстрая, не требующая синтеза новых белков, временная индукция их экспрессии.

Оказалось, что экспрессия ранних генов индуцируется не только факторами роста, но и деполяризацией клетки, приводящей к потоку  $Ca^{2+}$  внутрь клетки (Morgan & Curran, 1986; Curran & Morgan, 1986). Авторы предположили, что *c-fos* играет связующую роль между активностью рецепторов на мембране и долговременными изменениями в транскрипции генов, т.е. изменением состояния клетки. К сходным выводам пришли и Гринберг с соавторами (1986). Индукция *c-fos*, вызываемая нейротрансмиттерами, была впервые показана при стимуляции никотиновых холинергических рецепторов у неделящихся, нейронально дифференцированных клеток PC12 (Greenberg et al., 1986). Причем, авторы показали, что в этом случае, ионы  $Ca^{2+}$  необходимы для индукции экспрессии генов, в то время как, индукция генов факторами роста не является  $Ca^{2+}$ -зависимой. Интересным оказалось и то, что ни

вход ионов  $\text{Na}^+$ , ни генерация потенциала действия не являются необходимыми для индукции *c-fos*. Этими авторами было высказано предположение, о том, что индукция ранних генов происходит не только в культуре клеток, но и является частью деятельности нормально функционирующего нейрона. Эта идея была подтверждена в последующих экспериментах по изучению влияния метразола (вещества вызывающего судороги) на индукцию *c-fos* в мозге мышей и крыс (Morgan et al., 1987; Dragunow & Robertson, 1988a; Saffen et al., 1988). Было показано, что и у контрольных животных, не подвергавшихся никакому воздействию, детектируется экспрессия *c-fos*, на некотором базальном уровне. Однако введение метразола вызывает увеличение экспрессии приблизительно в 20 раз, такого максимума уровень мРНК достигает через 60 минут (Morgan et al., 1987). По-видимому, *in vivo* активация *c-fos* может происходить в ответ на транс-синаптическую передачу. Судороги, вызванные электрической стимуляцией вызывали обширную экспрессию *c-fos* по всему мозгу (Dragunow & Robertson, 1987; Douglas et al., 1988; Teskey et al., 1991; Labiner et al., 1993). Экспрессия *c-fos* также была обнаружена в постсинаптических нейронах заднего рога спинного мозга крысы после физиологической стимуляции первичных сенсорных нейронов (Hunt et al., 1987) и в нейронах мотосенсорной коры при ее прямой стимуляции (Sagar et al., 1988). В ряде экспериментов, использование двойного окрашивания срезов мозга продемонстрировало, что экспрессия при таких воздействиях наблюдается только в нейронах, но не в глиальных клетках (Morgan et al., 1987; Hunt et al., 1987).

Непосредственный ранний ген *c-fos* кодирует ядерный белок Fos (Boyle et al., 1984; Curran et al., 1984, Weinberg, 1985), который вовлечен в регуляцию экспрессии других генов (Weinberg, 1985; Sambucetti & Curran, 1986; Distel et al., 1987). Выяснилось

также, что продукты гена *c-fos* образуют гомо- и гетеродимерные комплексы с другими белками (например, с продуктами гена *c-jun*), которые связываются с промотерной частью ДНК AP-1 многочисленной группы генов-мишеней (Curran et al., 1985; Curran & Franza, 1988; Franza et al., 1988; Halazonetis et al., 1988; Kouzarides & Ziff, 1988; Nakabeppu et al., 1988; Rauscher et al., 1988). Таким образом, предположительная роль непосредственных ранних генов заключается в том, чтобы вызвать последующую экспрессию «поздних» специфичных морфорегуляторных генов, устанавливающих долговременные изменения фенотипа нейрона.

## **2.2. Экспрессия непосредственного раннего гена *c-fos* в мозге при научении**

Описанные выше свойства непосредственных ранних генов дали возможность предположить, что в ответ на экстраклеточные воздействия они выполняют регуляторную функцию в установлении долговременных изменений состояния нейронов, связанных с процессами научения и памяти (Berridge, 1986; Goelet et al., 1986; Black et al., 1987; Curran & Morgan, 1987). В пользу этого предположения свидетельствовали последующие эксперименты, показавшие, что уровень *c-fos* мРНК повышается в головном мозге животных непосредственно после процесса обучения (Анохин, 1989; Малеева, Иволгина, Анохин, и Лимборская, 1989; Малеева и др., 1990; Kaczmarek & Nikolajew, 1990; Tischmeyer et al., 1990).

Впервые экспрессия этого гена при обучении была описана в коре головного мозга крыс при формировании навыка активного избегания в автоматизированной челночной камере (Малеева, Иволгина, Анохин, и Лимборская, 1989). Причем, увеличение уровней мРНК *c-fos* (по сравнению с пассивным контролем) наблюдалось

и у только что обучившихся животных, и у необучившихся, и у активного контроля, и у животных, получивших четыре ежедневных сеанса обучения. Аналогичное увеличение уровня мРНК *c-fos*, хотя и несколько менее интенсивное, наблюдалось и в гиппокампе крыс (Малеева и др., 1990). Повышенная экспрессия этого гена в гиппокампе при данном обучении была показана и другими авторами (Kaczmarek & Nikolajew, 1990).

Задача активного избегания, в которой нажатие на рычаг приводило к прекращению электроболевого раздражения, также вызывала увеличение экспрессии Fos в моторной коре (представительства передних и задних лап) и гиппокампе головного мозга крыс (Castro-Alamancos et al., 1992). Увеличение уровня мРНК *c-fos* в мозжечке, гиппокампе, и коре головного мозга крыс наблюдалось и после обучения активному избеганию в Y-образном лабиринте при различении освещенности (Tischmeyer et al., 1990; Grimm & Tischmeyer, 1997). Экспрессия *c-Fos* была также описана в базальных ядрах Meunert при научении крыс пассивному избеганию электроболевого раздражения в затемненном отсеке (Zhang et al., 2000).

Экспрессия непосредственного раннего гена *c-fos* была также показана в экспериментах, когда животные подвергались неизбежаемому электроболевому раздражению в определенной среде и/или после предъявлении звукового тона (Campeau et al., 1991; Smith et al., 1992; Beck & Fibiger, 1995; Melia et al., 1996; Milanovic et al., 1998; Radulovic et al., 1998). Уровень мРНК *c-fos* в миндалине головного мозга крыс достоверно увеличивался при таком научении по сравнению с пассивным контролем (Campeau et al., 1991). Было обнаружено, что уровень мРНК *c-fos* повышается в коре и гиппокампе крыс, когда животные научались (как было показано в последующих тестах) избегать электроболевого раздражения в ответ на

обуславливающий звуковой сигнал; причем уровень мРНК *c-fos* в коре превышал уровень мРНК *c-fos* в гиппокампе (Smith et al., 1992; Melia et al., 1996).

Кроме электроболевого раздражения, и другие виды негативного воздействия, и связанное с ним обучение вызывают экспрессию *Fos*. В переднем мозге (вентральном гиперстриатуме) цыплят экспрессия гена *c-fos* происходит при формировании пассивного избегания клевания бусины определенного цвета после одного опыта клевания такой бусины с горьким вкусом; причем если один глаз закрыт, то экспрессия наблюдается преимущественно в контралатеральной полушарии (Anokhin et al., 1991). Увеличение экспрессии этого гена было показано в стволе мозга (Haupt, et al., 1994; Swank & Bernstein, 1994), а также в амигдале и в гипоталамусе крыс после введения хлорида лития и после формирования вкусового отвращения на сахарин посредством хлорида лития (Lamprecht & Dudai, 1995). Введение амфетамина, в отличие от хлорида лития, не вызывает экспрессию *Fos* в ядрах солитарного тракта ствола мозга; однако при формировании вкусового отвращения на сахарин посредством любого из этих веществ увеличивается число *Fos*-положительных нейронов в этой области (Swank et al., 1995). Это означает, что экспрессия *Fos* вызывается не введением вещества, а формированием аверсии на него. Еще одним примером научения, связанного с элиминацией негативного воздействия, вызывающего экспрессию *Fos* может служить модель мигания у кролика в ответ на раздражение струей воздуха, следующей за звуковым сигналом (Irwin et al., 1992; Carrive et al., 1997). Форма пространственного научения при котором, крысы научались находить в водном «лабиринте» спасительную платформу, сопровождается повышением уровня *c-fos* mRNA в гиппокампе и энторинальной коре (Guzowski et al., 2001).



Формирование пищевого поведения также вызывает увеличение мРНК *c-fos* и белка Fos (Малеева и др., 1990; Anokhin & Rose, 1991; Bertaina & Destrade, 1995; Bertaina-Anglade et al., 2000; Vann et al., 2000a; Vann et al., 2000b). Формирование пищевого поведения у крыс, в виде подбегания к полке с кормушкой после светового раздражения, вызывало экспрессию *c-fos* в коре, гиппокампе, мозжечке и стволовых структурах головного мозга (Малеева и др., 1990). Аналогичное пищевое поведение, связанное со слуховой дискриминацией, вызывало экспрессию Fos в слуховой коре (Carretta et al., 1999). Увеличение уровней мРНК *c-fos* в переднем мозге цыплят было показано в задаче зрительной дискриминации в модели пищевого поведения, когда цыплята научались отличать кусочки пищи, рассыпанные на полу, от несъедобных гранул (Anokhin & Rose, 1991). Научение пищедобывательному поведению нажатия на педаль индуцировало экспрессию гена *c-fos* в цингулярной коре и гиппокампе мышей (Bertaina & Destrade, 1995). Модель пространственного научения, при котором крысы научались находить пищу в восьмирукавном лабиринте, также вызывала увеличение числа Fos-положительных нейронов в гиппокампальных областях, энторинальной коре, постринальной коре головного мозга (Vann et al., 2000b), а также в передних таламических ядрах, подставке гиппокампа и прелимбической коре (Vann et al., 2000a) по сравнению с контрольными животными, совершающими побежки по одному и тому же рукаву.

Особые формы научения, базирующиеся в большой степени на наследственно обусловленном, инстинктивном поведении, также сопровождаются экспрессией Fos. Поведенческие акты пения у амадин, но не акты прослушивания собственной песни, приводят к увеличению числа Fos-положительных нейронов в сенсомоторных ядрах – вентральном гиперстриатуме и архистриатуме (Kimro & Doupe, 1997). Было также

показано увеличение экспрессии гена *c-fos* (Абрамова и Анохин, 1997) и белка Fos (McCabe & Horn, 1994) в средней медиальной части вентрального гиперстриатума, дорзальной части латерального гиппокампа и дополнительном гиперстриатуме головного мозга цыплят при импринтинге - формировании предпочтения к объекту, предъявляемому в сенситивный период жизни. Кроме того, увеличение экспрессии этого гена происходит при сексуальном обучении: это было показано в сенсомоторной коре головного мозга крыс (Bialy et al., 1992) и вомероназальных структурах головного мозга хомячков (Fernandez-Fewell & Meredith, 1994). На крысятах (14 – 21 постнатальный день) было показано, что формирование поведения замиранья в присутствии или предъявлении взрослого самца характеризуется увеличенной экспрессией *c-fos* (Wiedenmayer & Barr, 2001). На мышках (Calamandrei & Keverne, 1994), овцах (Da Costa et al., 1997) и крысах (Lonstein et al., 1998) было получено увеличение экспрессии Fos, связанное с формированием материнского поведения; причем, такая экспрессия наблюдалась и у приемных матерей (Calamandrei & Keverne, 1994). Таким образом, экспрессия Fos индуцируется также при формировании видоспецифического опыта, а не только искусственно созданными ситуациями.

Помещение животных в новую для них среду вызывает ориентировочно-исследовательское поведение, направленное, в том числе, на поиск и установление безопасных мест пространства, называемых «домашняя база» (Eilam & Golani, 1989). Было показано, что такое обучение также сопровождается экспрессией гена *c-fos* (Anokhin et al., 1991; Handa et al., 1993; Hess et al., 1995b; Kerr et al., 1996; Montero, 1997; Badiani et al., 1998; Radulovic et al., 1998; Wirtshafter et al., 1998; Staiger et al., 2002). У цыплят, помещенных в обогатенную, новую обстановку на 1 час, наблюдалось увеличение уровней мРНК *c-fos* в мозжечке и медиальной части

переднего мозга (Anokhin et al., 1991). В сходных экспериментах на крысах была показана экспрессия Fos в медиальной префронтальной, зрительной, цингулярной и теменной коре, гиппокампальных областях CA1 и CA3, передних таламических ядрах и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса (Handa et al., 1993); в зрительных и обонятельных центрах головного мозга (Hess et al., 1995b); в гиппокампе (Kerr et al., 1996); в гиппокампе, ретикулярной формации, мозжечке и соматосенсорной коре (Para et al., 1993), в зрительном секторе таламических ретикулярных ядер и областях коры головного мозга (Montero, 1997); в коре головного мозга и ядрах стриатума (Badiani et al., 1998); в супрамаммилярной области гипоталамуса (Wirtshafter et al., 1998); в зоне проекции вибрисс соматической коры (Staiger et al., 2002). На мышах было показано, что помещение животных в новую обстановку вызывает экспрессию Fos в ядрах миндалины, гиппокампе и теменной коре (Radulovic et al., 1998).

Поведенческий опыт любого рода, если только этот опыт является новым для организма, связан с экспрессией гена *c-fos*. Было показано на крысах, что хэндлинг вызывает увеличение уровней мРНК *c-fos* в миндалине (Campeau et al., 1991). После двух недель содержания в темноте, взрослые кошки получали возможность зрительного опыта, что вызывало экспрессию *c-fos* в зрительной коре; еще большая экспрессия после аналогичного опыта наблюдалась у 5-недельных котят, выращенных в темноте (Rosen et al., 1992). Новый зрительный опыт – предъявление новых картинок с трехмерными объектами, вызывал увеличение экспрессии Fos в темпоральной кортикальной области, периринальной коре и вентро-латеральных ядрах таламуса (Zhu et al., 1995b; Zhu et al., 1996); однако, если предъявлялись знакомые объекты по-новому скомбинированные, увеличение Fos-положительных

нейронов происходило в постринальной коре и области CA1 гиппокампа (Wan et al., 1999).

Анализ экспрессии Fos в разных моделях научения показывает, что несмотря на глобальные различия в моделях (различия в мотивации, целях, моторном обеспечении) распределения Fos в них часто перекрываются. Однако, несмотря на такие перекрытия, распределение экспрессии Fos по областям нервной системы специфически зависит от того, какое именно научение произошло. Например, от того, на какую сенсорную модальность оно главным образом опиралось – зрение, слух, чувство равновесия, соматическую или химическую чувствительность. Экспрессия Fos происходила в зрительных центрах головного мозга при предъявлении крысам движущихся и неподвижных зрительных образов, причем распределения экспрессии в этих двух случаях не совпадали (Montero & Jian, 1995). Увеличение числа Fos-положительных нейронов сетчатки было показано в экспериментах на цыплятах, когда им предъявлялись движущиеся знакомые точечные рисунки; такого увеличения не наблюдалось, если рисунки были неподвижны (Araki & Hamasaki-Britto, 1998). На крысах было показано увеличение числа Fos-положительных нейронов кохлеарных ядер при звуковой адаптации (Kandiel et al., 1999). При предъявлении звуков разной частоты распределения экспрессии Fos соответствовали тонотопии кохлеарных ядер, установленной методом электрофизиологической регистрации и методом меченой глюкозы (Ehret & Fischer, 1991). В инструментальной пищедобывательной задаче пространственная локализация (в слуховой или зрительной коре) экспрессии Fos зависела от того, какие сигналы являлись значимыми для задачи, слуховые или зрительные (Sakata et al., 2002). При тактильном раздражении вибрисс экспрессия Fos регистрировалась в соматосенсорной коре крыс (Mack & Mack, 1992; Melzer & Steiner,

1997; Filipkowski et al., 2000). Причем, если все, кроме одной, вибриссы были удалены, то экспрессия наблюдалась в бочонке, соответствующем оставшейся вибриссе (Staiger et al., 2000). У крыс, балансирующих на крутящемся барабане, экспрессия Fos детектировалась в нейронах спинного мозга, мозжечка, и стволе головного мозга (Jasmin et al., 1994). При формировании акробатического навыка у крыс экспрессия Fos была показана в моторной коре головного мозга (Kleim et al., 1996). Увеличение уровней мРНК *c-fos* в ольфакторных долях головного мозга происходило при формировании навыка различения запахов у крыс (Guthrie et al., 1993; Hess et al., 1995a), причем, распределения *c-fos* экспрессии по структурам ольфакторных долей при предъявлении разных запахов различались, хотя и перекрывались (Guthrie et al., 1993).

Время начала экспрессии *c-fos*, по-видимому, не зависит от модели научения. Например, в гиппокампе максимум мРНК *c-fos* наблюдался через 45 минут после начала обучения задаче активного избегания в челночной камере, через 90 минут все еще детектировался, а затем уменьшался (Kaczmarek & Nikolajew, 1990). Когда животные подвергались неизбежному электроболевому раздражению в определенной среде уровень мРНК *c-fos* в миндалине головного мозга крыс достоверно увеличивался через 35 минут после электроболевого раздражения (Campeau et al., 1991). Форма пространственного научения, при котором, крысы научались находить в водном «лабиринте» спасительную платформу, сопровождается повышением уровня *c-fos* mRNA через 30 минут после окончания обучения в гиппокампе и энторинальной коре (Guzowski et al., 2001).

Продолжительность экспрессии Fos может быть по-разному выражена в разных структурах при разных моделях научения. При обучении крыс пассивному избеганию

электроболевого раздражения в затемненном отсеке максимальное число нейронов, содержащих белок Fos, наблюдалось в базальных ядрах Меуперт через два часа после обучения (Zhang et al., 2000). Максимальное число Fos-положительных нейронов детектировалось через 60 минут после окончания сессии научения инструментальному пиццедобывательному поведению в гиппокампе, коре, и ряде подкорковых структур (Bertaina-Anglade et al., 2000). Научение в восьмирукавном лабиринте, вызывало через 90 минут после окончания обучения увеличение числа Fos-положительных нейронов в гиппокампальных областях, энторинальной коре, постринальной коре головного мозга (Vann et al., 2000b), а также в передних таламических ядрах, подставке гиппокампа и прелимбической коре (Vann et al., 2000a).

Затухание экспрессии Fos в течение дней обучения происходит постепенно и по-разному в разных моделях. Повторяющееся в течение 2 дней электроболевое раздражение в определенной среде вызывает достоверно меньшую, чем после первого сеанса, экспрессию *c-fos* в гиппокампе, миндалине и париетальной коре мышей (Radulovic et al., 1998). В задаче зрительной дискриминации в модели пищевого поведения у цыплят уровень мРНК *c-fos* в переднем мозге снижался на второй день научения (Anokhin & Rose, 1991). На крысах было показано, что в задаче звуковой адаптации экспрессия Fos снижалась в кохлеарных ядрах через 24 часа на 50 % (Kandiel et al., 1999). У цыплят, помещенных в обогащенную, новую обстановку повторно не наблюдалось увеличения уровней мРНК *c-fos* в мозжечке и медиальной части переднего мозга (Anokhin et al., 1991). На мышах было показано, что повышения белка Fos не наблюдалось в гиппокампе, миндалине и кортикальных структурах, когда животные помещались в новую среду ежедневно в течение 5 дней (Milanovic et al., 1998). В задаче инструментального пиццедобывательного поведения уменьшение

числа структур, экспрессирующих Fos, происходило по мере улучшения навыка в течение 5 дней (Bertaina-Anglade et al., 2000). При научении в водном «лабиринте» уровень мРНК *c-fos* начал понижаться в гиппокампе и энторинальной коре к седьмому дню обучения (Guzowski et al., 2001). После 8 ежедневных сессий научения активному избеганию увеличение уровня мРНК *c-fos* в головном мозге животных, даже плохо обучившихся данному навыку (т.е. получавших большое количество электроболевого раздражения), не происходило (Kaczmarek & Nikolajew, 1990). Хэндлинг на 10 день уже не вызывает увеличение уровней мРНК *c-fos* в миндалине (Campeau et al., 1991).

Затухание экспрессии Fos может происходить по-разному в разных структурах мозга. Например, в модели пищевого инструментального поведения на 5 день научения экспрессия наблюдалась в гиппокампальных структурах, но не в коре (Bertaina-Anglade et al., 2000).

Добавление какой-либо новизны вновь инициирует экспрессию Fos. Например, после девятого сеанса обучения, в случае добавления нового компонента среды – белого шума, экспрессия в коре головного мозга вновь увеличивалась (Nikolaev et al., 1992). Задача активного избегания, в которой нажатие на рычаг приводило к прекращению электроболевого раздражения, также вызывала увеличение экспрессии Fos в моторной коре и гиппокампе головного мозга крыс несмотря на то, что выполнение этой задачи происходило на 7-ой день после начала обучения и единственным отличием явилось увеличение времени, проведенного в экспериментальной клетке (Castro-Alamancos et al., 1992). Если обучение контекстуальному замиранию продолжалось 3 ежедневных сессии, а еще через 3 дня предъявлялась эта же среда, но без электроболевого раздражения, то

обнаруживалось повышение уровней мРНК *c-fos* в более чем 50 кортикальных и субкортикальных структурах (Beck & Fibiger, 1995).

Более полным доказательством того, что формирование нового опыта требует экспрессии непосредственного раннего гена *c-fos*, являются эксперименты по блокированию этой экспрессии при обучении. Введение в вентральный гиперстриатум циплят антисмысловых нуклеотидных последовательностей *c-fos* (блокирующих экспрессию этого гена) за 11 часов до обучения пассивному избеганию (предъявление бусины определенного цвета с горьким вкусом) вызывало амнезию во время тестов, проведенных начиная с 3 часа после обучения по 24 час, причем, тестирование через 30 минут такой амнезии не выявило (Mileusnic et al., 1996). Аналогичные эксперименты показали блокирование долговременной памяти при формировании вкусовой аверсии у крыс (Lamprecht & Dudai, 1996) и у мышей (Swank et al., 1996), пассивного избегания электроболевого раздражения в Y-образном лабиринте у крыс (Grimm et al., 1997), ассоциации между звуком определенной частоты и электроболевым раздражением у крыс (Morrow et al., 1999) и при формировании предпочтения места, где вводился морфин (Tolliver et al., 2000).

Также были проведены исследования поведения мутантных мышей, у которых отсутствовала экспрессия гена *c-fos*. В этом случае данные были весьма противоречивы. С одной стороны, у таких животных, наряду с другими дефектами, обнаруживалась меньшая подверженность стрессу на внешние раздражители (Johnson et al., 1992; Wang et al., 1992), предполагающая некий поведенческий дефект. С другой стороны, 2 из 11 таких мутантов смогли решить водный лабиринт Морриса, и в непространственной задаче T-образного лабиринта поведение мутантных животных не отличалось достоверно от поведения животных дикого типа (Paylor et al., 1994).



Однако, данные экспериментов, проведенных на мутантных животных трудно однозначно интерпретировать, поскольку семейство ранних генов весьма обширно, и возможно, что какие-то функции одних генов компенсируются экспрессией других.

Обзор экспериментальных работ, посвященных исследованию экспрессии непосредственного раннего гена *c-fos* при обучении, позволяет сделать два основных вывода. Во-первых, экспрессия этого гена необходимо сопровождает любые модели научения. Если животное чему-то научается, то можно, с большой долей вероятности, говорить о наличии такой экспрессии в отделах нервной системы этого животного (обратное утверждение не является верным). Во-вторых, распределение экспрессии Fos по областям нервной системы специфически зависит от того, какое именно научение произошло. Последний вывод создает параллели между экспрессией Fos и изменениями в импульсной активности нейронов.

### **2.3. Сопоставление данных об экспрессии *c-fos* с данными, полученными электрофизиологическими методами**

Поскольку предполагалось, что экспрессия *c-Fos* инициируется трансинаптической передачей, представлялось логичным изучить соответствие этой экспрессии и импульсной активности нейронов. Было показано, что при предъявлении звуковых тонов с частотой 20 или 50 Гц возникала экспрессия Fos в соответствующих областях inferior colliculus (Ehret & Fischer, 1991), установленных при регистрации импульсной активности нейронов (Stiebler & Ehret, 1985; Romand & Ehret, 1990).

Более обширными являются данные о связи изменений спайковой активности нейронов и экспрессии этого гена. Так например, было показано, что после научения

пассивному избеганию у цыплят возникали электрофизиологические изменения (увеличенная спонтанная пачечная активность) в медиальной части вентрального гиперстриатума (Mason & Rose, 1987; Mason & Rose, 1988), и именно в этой области наблюдалась экспрессия *c-fos*, связанная с данным обучением (Anokhin et al., 1991). В данной структуре наблюдались также изменения после импринтинга: в экспрессии Fos (McCabe & Horn, 1994) и в импульсных характеристиках нейронов – появлении спонтанной спайковой активности (Bradford & McCabe, 1994) и изменениях пропорции нейронов, активировавшихся при предъявлении объекта импринтинга (Brown & Horn, 1994; Horn et al., 2001). При обучении крыс вкусовой аверсии на сахарин в ядрах солитарного тракта среди нейронов, избирательно чувствительных к сладкому, наблюдалось увеличение популяции нейронов изменявших активацию при предъявлении сахарина (Chang & Scott, 1984), и в тоже время, экспрессия Fos избирательно наблюдалась при предъявлении сахарина (Swank & Bernstein, 1994). Области локализации нейронов, изменявших импульсную активность при предъявлении знакомых зрительных объектов при анестезии (Zhu & Brown, 1995) и без (Zhu et al., 1995a), перекрывались с областями экспрессии Fos после такого научения (Zhu et al., 1995b). Формирование материнского поведения у овец сопровождалось появлением нейронов в обонятельных луковицах, специфически изменявших импульсную активность при предъявлении запаха ягненка (Kendrick et al., 1992), и экспрессией *c-fos* (Da Costa et al., 1997). При формировании сложного пищедобывательного поведения, требующего анализа акустических сигналов, локализация экспрессии Fos в слуховой коре (Carretta et al., 1999) совпадала с появлением пространственно-временных паттернов активности нейронов, «предсказывавших» дальнейшее поведение (Villa et al., 1999). Распределение

нейронов, у которых выявлены изменения импульсной активности, связанные с научением различению запахов (Schoenbaum et al., 1999), перекрывались с распределением экспрессии Fos (Tronel & Sara, 2002).

Явление долговременной потенциации – увеличение синаптической эффективности, вызываемое высокочастотной стимуляцией – считается моделью пластичности мозга (Abraham & Goddard, 1983; Bliss & Collingridge, 1993). «Продолжительная» долговременная потенция (более 1 дня) положительно коррелирует с индукцией гена *c-fos* (Kaczmarek & Nikolajew, 1990; Nikolaev et al., 1991; Abraham et al., 1993; Demmer et al., 1993; Worley et al., 1993), в отличие от «краткой» долговременной потенциации, условия вызывания которой отличались от условий вызывания «продолжительной» долговременной потенциации (Douglas et al., 1988; Dragunow et al., 1989; Wisden et al., 1990).

Таким образом, экспрессия Fos действительно оказывается связанной с нейрональной пластичностью, выражающейся в изменениях импульсной активности нейронов. Одной из форм нейрональной пластичности, связанной с обучением, является формирование поведенческой специализации нейрона относительно функциональной системы поведенческого акта. Учитывая все вышесказанное можно выдвинуть гипотезу о связи активации экспрессии ранних генов с процессами формирования специализаций нейронов относительно элементов индивидуального опыта при научении. То есть, при научении (например, инструментальному пищедобывательному поведению) индукция ранних генов (например, *c-fos*) должна происходить в тех нейронах, которые приобретают новую поведенческую специализацию (например, относительно нажатия на педаль в этом поведении). Экспериментальная проверка данной гипотезы может состоять в сопоставлении

распределения активации экспрессии c-Fos в структурах мозга достоверно различающихся по числу нейронов, формирующих поведенческую специализацию относительно акта нажатия на педаль в пицедобывательном поведении. Неоднократно было показано на кроликах при инструментальном пицедобывательном поведении нажатия на педаль, что ретросплениальная кора отличается достоверно большим числом нейронов новых специализаций, т.е. специализаций, сформированных при данном научении в экспериментальной клетке, причем различия между этими областями коры сохранялись и при алкоголизации животных (Александров и др., 1994; Александров и др., 1997; Alexandrov et al., 1990; 1993; 1998; 2000; 2001). Оказалось, что такое соотношение типов поведенческих специализаций нейронов (по крайней мере для моторной коры) сохраняется и в случае, если пицедобывательное поведение осуществляется другим способом - потягиванием за кольцо (Averkin et al., 2002). Такое соотношение сохраняется и у крыс. Поскольку было показано, что при пицедобывательном поведении нажатия на педаль доля нейронов, специализированных относительно нажатия на педаль, в ретросплениальной коре головного мозга крыс составила 15%, а в моторной – 3% (Gavrilov et al., 2002), то исходя из предложенной гипотезы можно предположить, что эти структуры при формировании такого поведения также будут различаться и по интенсивности экспрессии Fos. Исходя из особенностей экспрессии Fos, можно также предположить, что различия этих структур максимальными на начальных стадиях формирования опыта нажатия на педаль и уменьшаются или исчезают по мере упрочения этого навыка.

## **Методы исследования**

### Объекты исследования

В работе использовали самцов капюшонных крыс (Long Evans), массой 200-300 грамм. Животных доставляли из питомников в возрасте 3-6 месяцев и помещали в индивидуальные клетки размером 40x25x20 см. Обучение начинали после недельного периода адаптации в виварии. С момента начала обучения животные экспериментальных групп находились на пищевой депривации. Потеря веса за период обучения не превысила 20%. Животные группы контроля находились в домашних клетках вивария в течение всего экспериментального периода и имели свободный доступ к пище и воде.

### Экспериментальная клетка

Экспериментальная клетка (Рис. 1) содержала 1 автоматическую кормушку, расположенную в углу клетки, и 1 педаль, расположенную в углу, находившемся вдоль той же стенки клетки, что и кормушка. В кормушке находился светочувствительный датчик, позволяющий фиксировать опускание морды животного в кормушку. Педаль была снабжена аналогичным датчиком, регистрирующим нажатие на педаль. При нажатии педали кормушка подавалась автоматически. Подача кормушки могла также осуществляться экспериментатором в любое время путем нажатия специальной кнопки. Отметки нажатия на педаль, подачи кормушки и проверки кормушки животным записывались на многоканальный магнитофон Ikegami DTR 1204x (Nihon Kohden, Япония). Экспериментальная клетка была аналогична той, которая использовалась во многих экспериментах по определению поведенческих специализаций нейронов в исследуемом пищедобывательном поведении (Александров и др., 1994; Александров и др., 1997; Alexandrov et al., 1990; 1993; 1998; 2000; 2001).

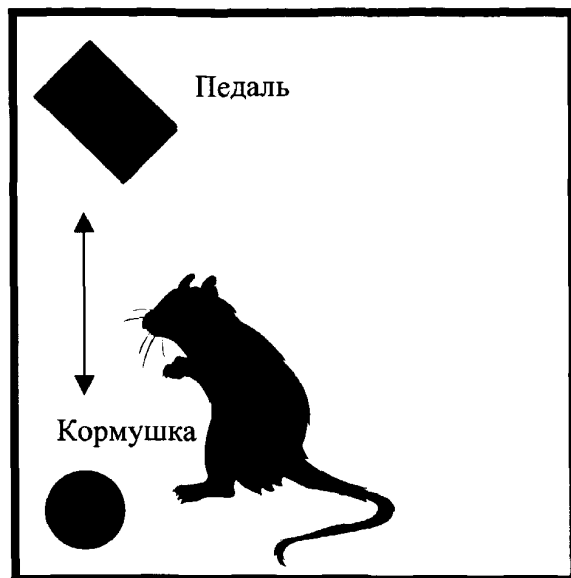


Рис. 1. Экспериментальная клетка

### Схема экспериментов и экспериментальные группы

Животных экспериментальных групп обучали инструментальному пищедобывательному поведению в несколько этапов (Рис. 2). Этапы научения соответствовали этапам научения, использованным многократно при анализе поведенческих специализаций нейронов относительно элементов индивидуального опыта (Александров и др., 1994; Александров и др., 1997; Alexandrov et al., 1990; 1993; 1998; 2000; 2001). На первом этапе крыс обучали захватывать пищу из кормушки, на втором – поворачиваться от кормушки в сторону педали, на третьем – отходить от кормушки и подходить к середине стенки клетки, на четвертом – подходить к педали и на пятом – нажимать на педаль. В день проводилась одна поведенческая сессия.

Экспериментальные группы представляли стадии формирования индивидуального опыта: рассогласование (стадия, на которой сформированное ранее поведение больше не приводило к достижению полезного результата – получению пищи), формирование нового элемента и его последующая реализация. Животные группы «реализация» (РЛЗ, n=9) обучались по следующей схеме: первый этап (кормушка) – 2 сессии, второй этап (поворот) – 2 сессии, третий этап (середина) – 2 сессии, четвертый этап (подход) – 2 сессии, пятый этап (педаль) – 5 сессий. Обучение животных остальных экспериментальных групп было таким же за исключением изменений для первого и пятого этапа. Животные группы «формирование» (ФРМ, n=12) в течение последней экспериментальной сессии научались нажимать на педаль – длительность пятого этапа составила 1 сессию. Никакие поведенческие акты животных группы «рассогласование» (РСГЛ, n=17) в последний экспериментальный день (1 сессия) не приводили к получению пищи. Для того, чтобы общее время,

I	I	I	I	I	I	II	II	III	III	IV	IV	V	ФРМ
I	I	I	I	I	I	II	II	III	III	IV	IV	⊘	РСГЛ
I	I	II	II	III	III	IV	IV	V	V	V	V	V	РЛЗ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Дни

**I** – кормушка

**II** – отход от кормушки

**III** – подход к середине

**IV** – подход к педали

**V** – нажатие на педаль

Рис.2. Схема этапов обучения для группы «формирование» (ФРМ), «рассогласование» (РСГЛ) и «реализация» (РЛЗ).



проведенное животными в экспериментальной клетке, не различалось между группами, первая стадия обучения была пролонгирована до 6 сессий для животных групп ФРМ и РСГЛ. Таким образом, в общей сложности с каждым животным было проведено 13 поведенческих сессий по 30 минут каждая.

После последней экспериментальной сессии крыс помещали в домашние клетки на 1 ч 15 мин, после чего усыпляли ингаляционным наркозом (Fluothane, ICI Pharmaceuticals, Great Britain) и декапитировали. Непосредственно после этого мозг животных извлекали и замораживали в жидком азоте. Животных группы контроля (**КОНТР**) брали из домашней клетки непосредственно перед декапитацией.

#### Приготовление микропрепаратов срезов мозга

Были приготовлены фронтальные срезы мозга толщиной 20 мкм на криостате Microm HM 505E (Германия). Мозг каждого животного был представлен 10 парами последовательных срезов (с шагом 60 мкм) моторной коры (+2.5 – +3.5 мм от брегмы) и 10 парами последовательных срезов (с шагом 60 мкм) ретроспленальной коры (-4.0 – -5.0 мм от брегмы) (Paxinos & Watson, 1997). Выбранные координаты соответствовали координатам регистрации импульсной активности нейронов головного мозга крыс в экспериментах по определению поведенческих специализаций нейронов (Gavrilov et al., 2002).

Половина этих срезов была использована для иммуногистохимического окрашивания (см. ниже) с целью подсчета Fos-положительных нейронов, и половина - для окрашивания по Ниссля (см. ниже) с целью подсчета общего числа нейронов в исследуемых областях мозга.

### Иммуногистохимическое окрашивание

Этот метод включает в себя несколько стадий. На первой стадии первичные антитела связываются с белковыми продуктами гена *c-fos*. Вторая стадия заключается в связывании биотинилированных вторичных антител с первичными. На третьем этапе добавляется стрептавидин-биотин-пироксидазный комплекс (ABC), который связывается с вторичными антителами. Последующее добавление диаминобензидина, являющегося субстратом пироксидазы, приводит к тому, что места локализации пироксидазной активности становятся видны. Окрашиваются те ядра нейронов, где есть такая активность (Hockfield, 1993).

В соответствии с принципами, изложенными выше, были предприняты следующие действия. Срезы мозга были высушены в течение ночи, а затем фиксированы в 4% растворе параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (PBS), pH 7,4, 15 минут. После фиксации срезы были промыты в 0,1 М растворе PBS 3 раза по 5 минут и, затем, подвергнуты 30- минутной прединкубации в 2,5% растворе нормальной сыворотки на основе PBS. Затем срезы были инкубированы в течение ночи в растворе поликлональных кроличьих антител к Fos («Calbiochem», Ab-5 Cat. №PC38, США), разбавленном 1:2000 в 0,1 М растворе PBS с добавлением 0,1% азидата натрия. После первичной инкубации срезы были промыты 6 раз 0,3% раствором тритона X-100 в PBS и инкубированы в течение 2 часов в растворе вторичных антител («Vector Laboratories», США, anti-rabbit IgG, 1:300 в 0,1 м растворе PBS). Срезы были промыты 5 раз 0,3% раствором тритона в PBS, и инкубированы в 1% растворе ABC PK-6101 («Vector Laboratories», США) в течение одного часа. После четырехкратной отмывки в 0,1 М растворе PBS произвели окрашивание срезов 0,06% раствором диаминобензидина (Sigma, США) с добавлением 0,003% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в течение 6 минут.

Интенсивность окрашивания контролировалась под микроскопом. Затем срезы были промыты водопроводной водой в течение 15 минут и хранились сутки в H<sub>2</sub>O.

#### Окрашивание по Ниссля

Для подсчета общего числа нейронов в исследуемых областях мозга использовали метод окрашивания срезов по Ниссля. После трехнедельного хранения (последовавшим за приготовлением срезов) в 70% растворе спирта при температуре -20°C срезы последовательно помещали в дистиллированную H<sub>2</sub>O на две минуты, в водный 0,25% раствор крезилвиолета приблизительно на 15 минут и в дистиллированную H<sub>2</sub>O на две минуты.

#### Покрывание покровными стеклами

Срезы, окрашенные по обоим методикам, помещали в дистиллированную H<sub>2</sub>O, а затем последовательно в 70% раствор этилового спирта (2 мин.), в 95% раствор спирта (2 мин.) и 100% раствор спирта (2 мин.). Затем стекла высушивали и помещали на несколько секунд в ксилол. Затем на срезы помещали несколько капель бальзама и накрывали покровными стеклами.

#### Подсчет нейронов

Оцифрованные изображения микропрепаратов срезов мозга, полученные с помощью микроскопа Olympus BX-50 (Япония) при 20-тикратном увеличении и видеокамеры Panasonic WV-CP230 (Япония), анализировались в компьютерной программе Image Pro Plus 3.0. Подсчет числа Fos-положительных клеток в моторной и ретроспленальной областях был проведен на площади прямоугольника, одна сторона которого равнялась глубине коры, а вторая составляла 1 мм, что примерно соответствовало ширине области. Все эксперименты были выполнены слепым

методом: при анализе изображений микропрепаратов мозга не было известно, какое поведение осуществляло то или иное животное.

### Статистика

Для сопоставления поведенческих показателей животных разных экспериментальных групп использовался критерий Манна-Уитни или тест Крускал-Уоллиса. Эти же тесты использовались для оценки статистической достоверности различий в процентах Fos-положительных нейронов от общего числа нейронов между животными разных групп. Для оценки статистической достоверности различий в процентах Fos-положительных нейронов между полушариями головного мозга, между моторной и ретроспленальной корой, и между слоями исследуемых областей коры использовался критерий Вилкоксона или критерий Фридмана. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## **Результаты**

### **Глава 3. Поведенческие характеристики на разных стадиях формирования индивидуального опыта**

В течение последней поведенческой сессии поведение животных группы «рассогласование» состояло из актов ориентировочного поведения, из актов проверок пустых кормушек и случайных, нерезультативных нажатий на педаль (рис. 3). Поведение животных экспериментальных групп «рассогласование» и «формирование» состояло из актов ориентировочного поведения, актов нажатия на педаль, актов захвата и поедания пищи из кормушки и актов проверок пустых кормушек. Поведенческий цикл сформированного поведения представлял собой следующую последовательность: побежка к педали, нажатие на педаль, побежка к кормушке, захват пищи и жевание, побежка к педали. Предварительный анализ показал, что необходимо введение критериев, позволяющих сформировать однородные по поведению экспериментальные группы. В качестве такого критерия был выбран процент правильных циклов поведения (захват пищи, последовавший за нажатием на педаль). Процент правильных циклов определялся следующим образом:

$$\% \text{ правильных циклов} = \frac{\text{число актов нажатия на педаль}}{\text{число актов проверки кормушки}} \times 100$$

Таким образом, для последующего анализа в группе «реализация» были оставлены только те животные, которые продемонстрировали достаточно частые нажатия на педаль, т. е. в течение последней сессии процент правильных циклов составил у них

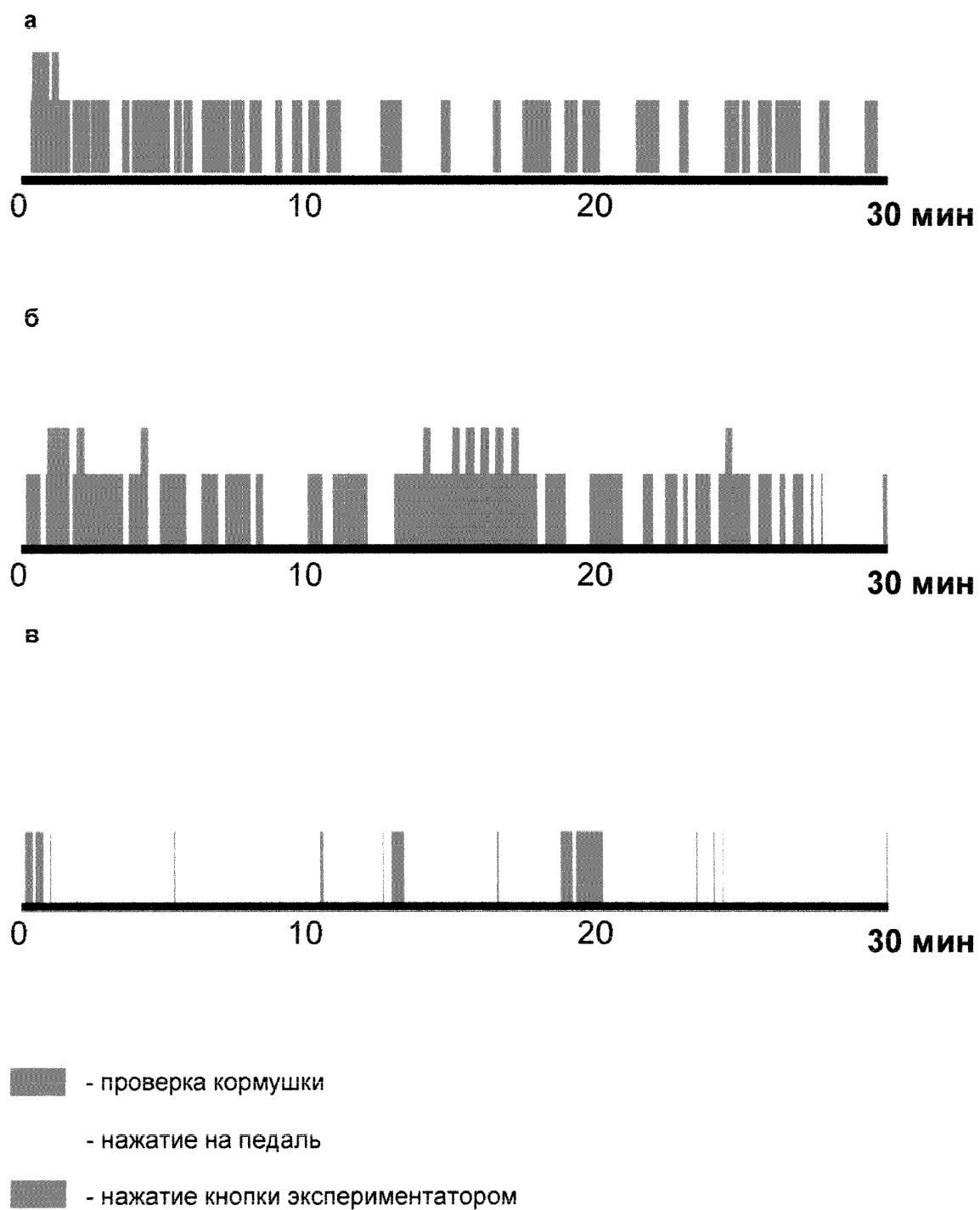


Рис. 3. Графическое представление поведения животных групп «рассогласование» (а), «формирование» (б) и «реализация» (в).

60% или выше ( $n=7$ ). Средний процент правильных циклов у животных группы РЛЗ оказался равен  $76,1\% \pm 4$  (здесь и далее среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка).

Животные группы «формирование» были включены в дальнейший анализ в том случае, если они выполнили в течение последней сессии более 20% правильных циклов ( $n=8$ ). Средний процент правильных циклов у животных группы ФРМ оказался равен  $45,4\% \pm 6$ . Животные группы ФРМ показали достоверное увеличение процента правильных циклов с  $23,8\% \pm 3,8$  в течение первой половины последней поведенческой сессии до  $59,2\% \pm 8$  в течение второй половины сессии (Вилкоксон,  $z=2,52$ ,  $p<0,05$ ).

Частота нажатий на педаль в течение последней сессии у животных группы ФРМ оказалась достоверно ниже, чем у животных группы РЛЗ (Манн-Уитни,  $z=2,90$ ,  $p<0,01$ ) (Рис. 4). В тоже время, у этих двух групп не наблюдалось достоверных различий (Манн-Уитни,  $z=0,70$ ,  $p=0,487$ ) по числу проверок кормушки:  $271 \pm 21$  у животных группы ФРМ и  $261 \pm 33$  у животных группы РЛЗ за время последней сессии (Рис. 5).

Животные группы «рассогласование» были включены в дальнейший анализ в том случае, если они продолжали выполнять пищедобывательное поведение, выражающееся в проверках кормушки, и общее число проверок кормушки превысило 100 раз за время последней сессии. Среднее число проверок кормушки у животных этой группы было равно  $136 \pm 9$ , что оказалось достоверно меньше, чем у животных группы ФРМ (Манн-Уитни,  $z=3,36$ ,  $p<0,01$ ) (Рис. 5). Однако среднее число проверок кормушки в течение первой половины сессии у животных группы РСГЛ ( $88 \pm 4$ ) не отличалось от такового у животных группы ФРМ ( $110 \pm 11$ ) за тот же период (Манн-Уитни,  $z=1,99$ ,  $p=0,05$ ). Случайные нажатия на педаль у животных группы РСГЛ в

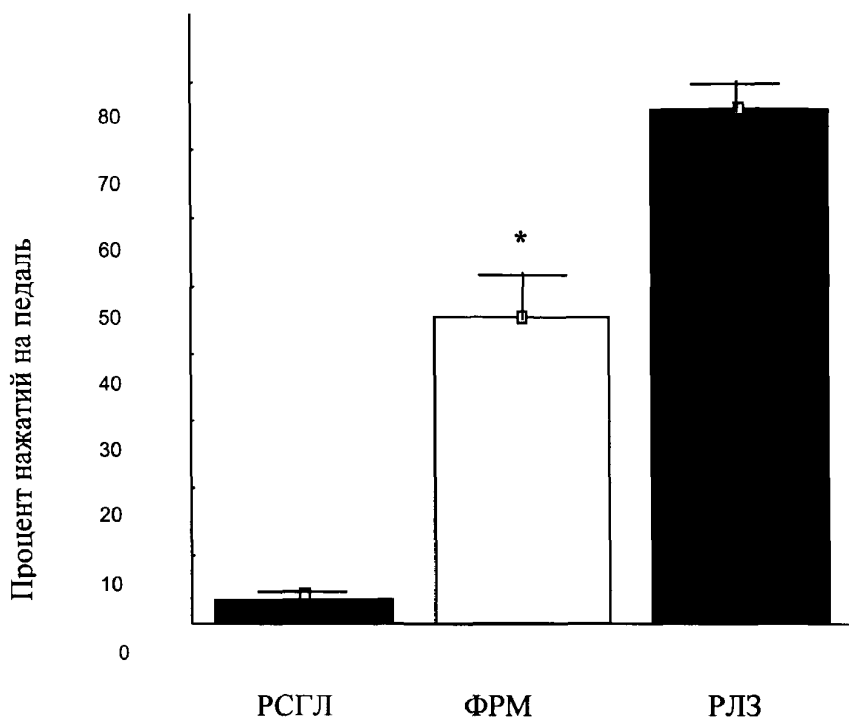


Рис. 4. Поведение нажатия на педаль животных групп «рассогласование» (РСГЛ), «формирование» (ФРМ) и «реализация» (РЛЗ). \* -  $p < 0,01$ , относительно группы «реализация».



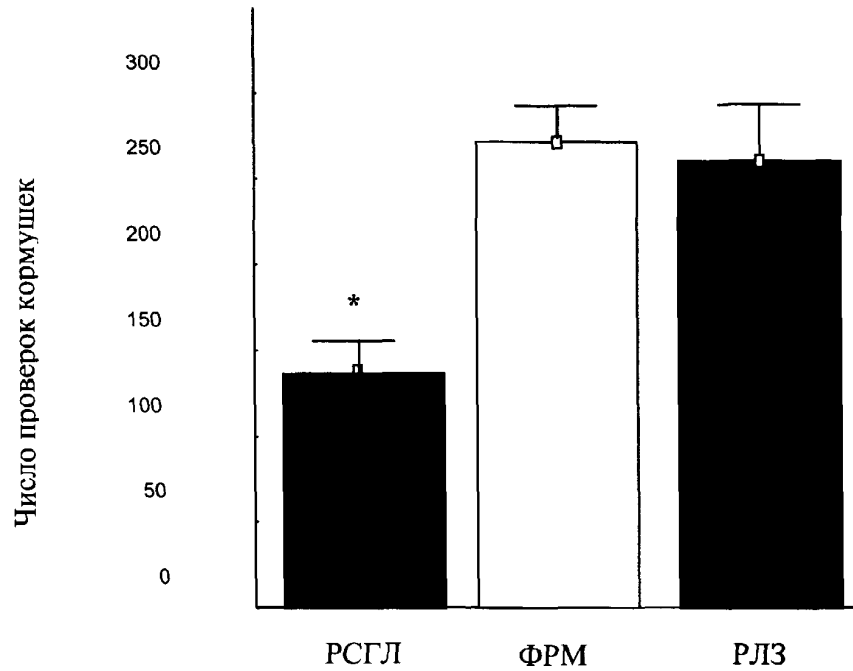


Рис. 5. Пищедобывательное поведение животных групп «рассогласование» (РСГЛ), «формирование» (ФРМ) и «реализация» (РЛЗ). \* -  $p < 0,01$ , относительно группы «формирование».

течение последней сессии не превысили 3% от общего числа пищедобывательных актов, выраженных в числе проверок кормушки.

## Глава 4. Экспрессия Fos на разных стадиях формирования

### индивидуального опыта

#### 4.1. Моторная кора

В этой области, в общем, наблюдались только отдельные окрашенные клетки (рис. 6). Таблица 1 содержит плотности Fos-положительных нейронов на 1 мм<sup>2</sup> и проценты Fos-положительных нейронов от общего числа клеток в моторной коре животных групп КОНТР, РСГЛ, ФРМ и РЛЗ. Использование критерия Крускала-Уоллиса показало, что процент Fos-положительных клеток не различался достоверно между этими группами ( $\chi^2=2,08$ ;  $df=3$ ;  $p=0,556$ ).

Ни у контрольных, ни у экспериментальных животных не было обнаружено достоверных различий в экспрессии Fos между моторной корой левого полушария и той же областью правого полушария головного мозга (Вилкоксон,  $z=1,29$ ,  $p=0,198$ ). Анализ плотности Fos-положительных клеток по слоям коры головного мозга проводился только в правом полушарии. Оказалось, что группы животных не различаются по плотности Fos-положительных клеток ни в одном из слоев II-IV, V или VI моторной области (Крускал-Уоллис;  $\chi^2=2,06$ ,  $df=3$ ;  $\chi^2=1,41$ ,  $df=3$ ;  $\chi^2=0,64$ ,  $df=3$  соответственно;  $p>0,05$ ). Тест Фридмана показал, что слои не различаются между собой по плотности Fos-положительных клеток для групп «контроль» ( $\chi^2=2,17$ ,  $df=2$ ,  $p=0,337$ ), «формирование» ( $\chi^2=2,89$ ,  $df=2$ ,  $p=0,236$ ) и «реализация» ( $\chi^2=3,63$ ,  $df=3$ ,  $p=0,163$ ). Однако у животных группы «рассогласование» плотность Fos-положительных клеток в слое V моторной коры оказалась достоверно ниже, чем в слоях II-IV или слое VI (Вилкоксон,  $z=2,52$ ,  $p<0,05$ ). Значения плотности Fos-положительных нейронов в слоях моторной коры головного мозга

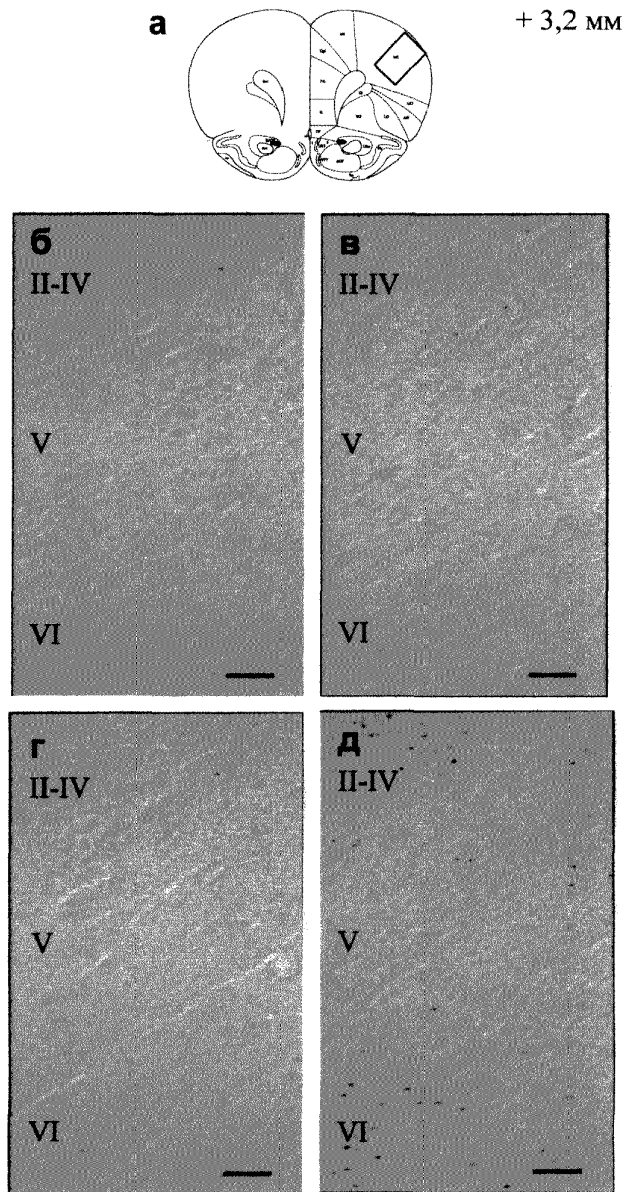


Рис. 6. Координаты срезов мозга (а) (Paxinos and Watson , 1997) и микрофотографии Fos-иммунореактивности на срезах моторной коры мозга животных групп «контроль» (б), «рассогласование» (в), «формирование» (г) и «реализация» (д). Калибровка - 100 мкм.

	<b>Плотность в 1 мм<sup>2</sup>, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)</b>	<b>Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)</b>
<b>КОНТР</b>	<b>16 (13; 23)</b>	<b>2,5% (2; 3)</b>
<b>РСГЛ</b>	<b>22 (7; 69)</b>	<b>2,5% (0,8; 9)</b>
<b>ФРМ</b>	<b>19 (8; 22)</b>	<b>3% (1; 3)</b>
<b>РЛЗ</b>	<b>26 (14; 46)</b>	<b>3,4% (2; 6)</b>

Таблица 1. Плотность Fos-положительных нейронов в 1мм<sup>2</sup> и процент Fos-положительных нейронов от общего числа нейронов в моторной коре головного мозга животных групп «контроль» (КОНТР), «рассогласование» (РСГЛ), «формирование» (ФРМ) и «реализация» (РЛЗ).

	<i>Слои</i>					
	<i>II-IV</i>		<i>V</i>		<i>VI</i>	
	Плотность в 1 мм <sup>2</sup> , медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Плотность в 1 мм <sup>2</sup> , медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Плотность в 1 мм <sup>2</sup> , медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)
<b>КОНТР</b>	11 (4; 21)	1,3% (0,5; 2,5)	9 (4; 16)	1,25% (0,6; 2,2)	23 (3; 30)	2,7% (0,4; 3,5)
<b>РСГЛ</b>	12 (4; 53)	1,4% (0,5; 6,4)	7 (2; 32)	0,9% (0,2; 4,4)	23 (5; 50)	2,7% (0,6; 5,8)
<b>ФРМ</b>	6 (3; 28)	0,7% (0,4; 3,4)	8 (4; 14)	1,1% (0,6; 1,9)	20 (6; 23)	2,3% (0,7; 2,7)
<b>РЛЗ</b>	15 (6; 53)	1,8% (0,7; 6,3)	11 (8; 33)	1,5% (1,1; 4,5)	21 (10; 85)	2,4% (1,2; 9,9)

Таблица 2. Плотность Fos-положительных клеток в 1мм<sup>2</sup> и процент Fos-положительных нейронов от общего числа нейронов в слоях моторной коры головного мозга животных групп «контроль» (КОНТР), «рассогласование» (РСГЛ), «формирование» (ФРМ) и «реализация» (РЛЗ).

животных групп «контроль», «рассогласование», «формирование» и «реализация» представлены в таблице 2.

#### **4.2. Ретроспленциальная кора**

В ретроспленциальной коре животных группы «контроль» наблюдался низкий уровень экспрессии Fos (рис. 7). В таблице 3 представлены плотность Fos-положительных нейронов на  $1 \text{ мм}^2$  и проценты Fos-положительных нейронов от общего числа клеток в ретроспленциальной коре животных групп КОНТР, РСГЛ, ФРМ и РЛЗ. Сопоставления с использованием критерия Манна-Уитни показали, что у животных группы «реализация» процент Fos-положительных нейронов выше, чем у животных группы «контроль» ( $z=2,89$ ;  $p<0,01$ ). У животных групп «формирование» и «рассогласование» процент Fos-положительных нейронов оказался достоверно выше (Манн-Уитни,  $z=2,78$  для обеих групп;  $p<0,01$ ), чем у животных группы «реализация». Животные группы «формирование» не отличались достоверно от животных группы «рассогласование» по проценту Fos-положительных нейронов (Манн-Уитни,  $z=0,95$ ;  $p=0,343$ ).

Ни у контрольных, ни у экспериментальных животных не было обнаружено достоверных различий в экспрессии Fos между ретроспленциальной корой левого полушария и той же областью правого полушария головного мозга (Вилкоксон,  $z=1,29$ ,  $p=0,198$ ). Анализ плотности Fos-положительных нейронов по слоям был выполнен только для правого полушария и показал, что процент Fos-положительных нейронов в слое V не отличается достоверно от процента Fos-положительных нейронов в слое VI ни в одной из групп животных: «контроль», «рассогласование», «формирование» и

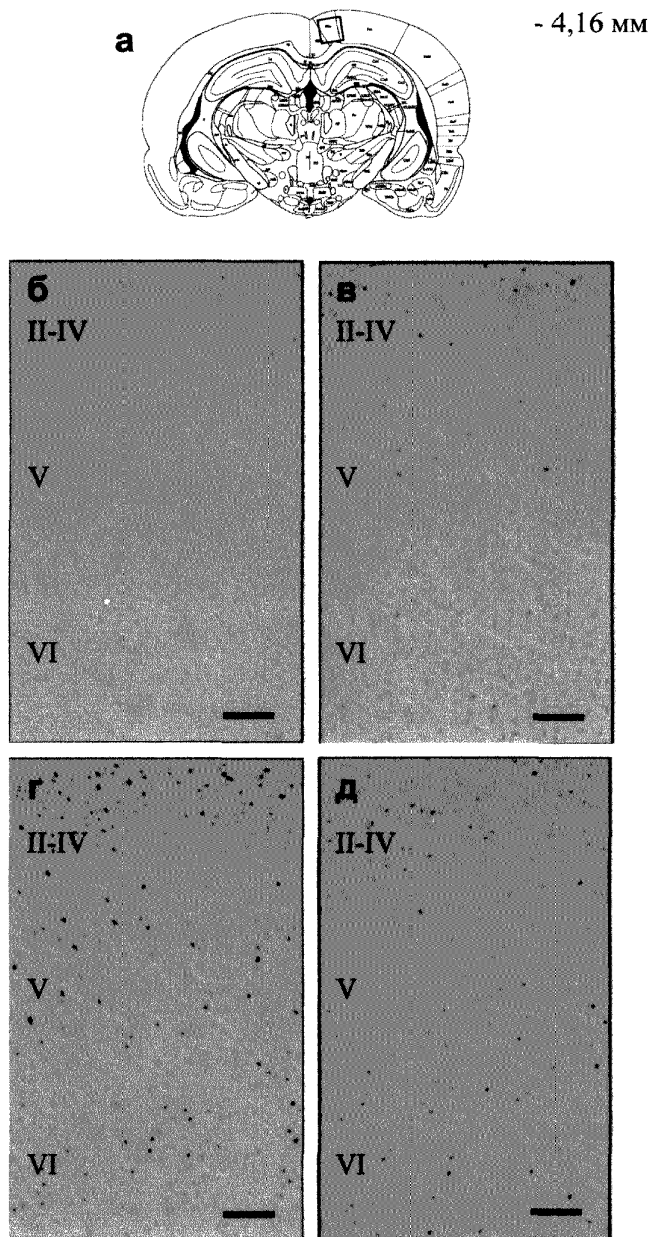


Рис. 7. Координаты срезов мозга (а) (Paxinos and Watson , 1997) и микрофотографии Fos-иммунореактивности на срезах ретросплениальной коры мозга животных групп «контроль» (б), «расогласование» (в), «формирование» (г) и «реализация» (д). Калибровка - 100 мкм.



	<b>Плотность в 1 мм<sup>2</sup>, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)</b>	<b>Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)</b>
<b>КОНТР</b>	<b>26 (21; 41)</b>	<b>3,3% (2,3; 5)</b>
<b>РСГЛ</b>	<b>177 (162; 200)</b>	<b>21,2% (17,5; 24)</b>
<b>ФРМ</b>	<b>202 (159; 246)</b>	<b>24,5% (17,5; 29)</b>
<b>РЛЗ</b>	<b>99 (90; 147)</b>	<b>11% (9; 16)</b>

Таблица 3. Плотность Fos-положительных клеток в 1мм<sup>2</sup> и процент Fos-положительных нейронов от общего числа нейронов в ретроспленциальной коре головного мозга животных групп «контроль» (КОНТР), «рассогласование» (РСГЛ), «формирование» (ФРМ) и «реализация» (РЛЗ).

	<i>Слои</i>					
	<i>II-IV</i>		<i>V</i>		<i>VI</i>	
	Плотность в 1 мм <sup>2</sup> , медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Плотность в 1 мм <sup>2</sup> , медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Плотность в 1 мм <sup>2</sup> , медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)
<b>КОНТР</b>	103 (76; 188)	8,9% (6,6; 16,3)	20 (12; 29)	2,2% (1,3; 3,2)	24 (16; 35)	2,4% (1,6; 3,5)
<b>РСГЛ</b>	591 (298; 736)	51,3% (25,9; 64)	213 (114; 244)	23,7% (12,7; 27,1)	211 (167; 252)	21,2% (16,8; 25,3)
<b>ФРМ</b>	496 (422; 814)	43,1% (36,7; 70,7)	204 (157; 224)	22,6% (17,4; 24,9)	249 (194; 267)	25% (19,5; 26,8)
<b>РЛЗ</b>	349 (283; 552)	30,3% (24,6; 48)	120 (102; 150)	13,3% (11,3; 16,7)	134 (95; 168)	13,5% (9,5; 16,9)

Таблица 4. Плотность Fos-положительных клеток в 1мм<sup>2</sup> и процент Fos-положительных нейронов от общего числа нейронов в слоях ретросплениальной коры головного мозга животных групп «контроль» (КОНТР), «рассогласование» (РСГЛ), «формирование» (ФРМ) и «реализация» (РЛЗ).

«реализация» (Вилкоксон;  $z=0,31$ ,  $z=0,28$ ,  $z=1,18$ ,  $z=0,11$  соответственно;  $p>0,05$ ). Таким образом, в дальнейшем анализе эти слои были объединены под названием нижние слои, противопоставлявшиеся верхним, II-IV. В верхних слоях ретроспленциальной коры животных всех групп («контроль», «рассогласование», «формирование» и «реализация») было найдено достоверно больше Fos-положительных нейронов, чем в нижних слоях (Вилкоксон;  $z=2,20$ ;  $z=2,52$ ;  $z=2,37$ ;  $z=2,20$  соответственно;  $p<0,05$ ). Значения плотности Fos-положительных нейронов в слоях ретроспленциальной коры головного мозга животных групп «контроль», «рассогласование», «формирование» и «реализация» представлены в таблице 4. В верхних слоях процент Fos-положительных нейронов животных групп «рассогласование», «формирование» и «реализация» достоверно превышал процент Fos-положительных нейронов в этих слоях у животных группы «контроль» (Манн-Уитни,  $z=2,84$ ,  $z=3$ ,  $z=2,88$  соответственно,  $p<0,01$ ). Достоверных различий между экспериментальными группами в этих слоях выявлено не было. Аналогично для нижних слоев коры, процент Fos-положительных нейронов животных групп «рассогласование», «формирование» и «реализация» достоверно превышал процент Fos-положительных нейронов в этих слоях у животных группы «контроль» (Манн-Уитни,  $z=3,1$ ,  $z=3$ ,  $z=2,88$  соответственно,  $p<0,01$ ). Кроме того, процент Fos-положительных нейронов в нижних слоях коры головного мозга животных группы «формирование» достоверно превышал процент Fos-положительных нейронов в этих слоях у животных группы «реализация» (Манн-Уитни,  $z=2,93$ ,  $p<0,01$ ).

### 4.3. Сопоставление моторной и ретроспленальной коры

С помощью критерия Вилкоксона было показано для групп «контроль» ( $z=1,47$ ;  $p=0,141$ ) и «реализация» ( $z=1,57$ ;  $p=0,116$ ), что моторная и ретроспленальная кора головного мозга этих животных не различаются достоверно по плотности Fos-положительных нейронов (рис. 8). Процент Fos-положительных нейронов у животных групп «рассогласование» и «формирование» оказался достоверно выше в ретроспленальной коре, чем в моторной (Вилкоксон;  $z=2,53$ ,  $z=2,37$  соответственно;  $p<0,05$ ).

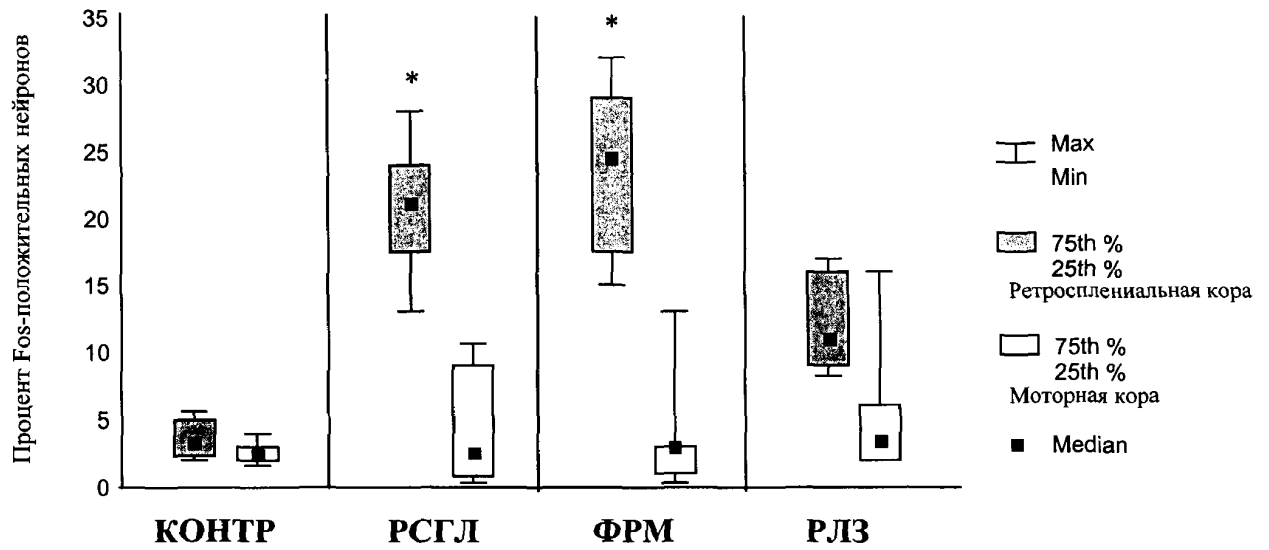


Рис. 8. Распределение Fos-положительных нейронов в моторной и ретросплениальной коре головного мозга животных групп «контроль» (КОНТР), «рассогласование» (РСГЛ), «формирование» (ФРМ) и «реализация» (РЛЗ). \* -  $p < 0,05$ , относительно моторной коры.

#### **4.4. Сопоставление экспрессии Fos с процессами поведенческой специализации нейронов**

Для сопоставления процессов экспрессии раннего гена *c-fos* в ядрах нейронов с процессами формирования поведенческих нейрональных специализаций были предприняты следующие шаги. Сначала был установлен процент нейронов, со специализацией нажатия на педаль, относительно общего числа нейронов в исследуемых областях. В качестве репрезентативной части моторной коры был выбран цилиндр радиусом 50 мкм и высотой 2.000 мкм. Радиус был установлен на основе пространственной продолжительности регистрации одного нейрона при движении микроманипулятора (Mouncastle et al., 1957; Favorov & Whitsel, 1988). Высота цилиндра соответствовала глубине коры, и в случае ретроспленальной коры составила 1.500 мкм. Далее было установлено, какое число нейронов находится в таких цилиндрах. Зная плотность нейронов в этих двух областях, установленную при помощи метода окраски срезов мозга по Нисслю, было найдено, что в репрезентативном объеме моторной коры находится 602 нейрона, а в репрезентативном объеме ретроспленальной коры - 521 нейрон. Из этого следует, что именно такое число нейронов можно было бы встретить за одну проходку микроэлектродом сквозь толщу коры, если бы они все были активны. Далее необходимо было посчитать число активных нейронов в треке. Для этого были взяты данные о числе активных нейронов в треках, полученные в ранее описанных экспериментах В.В. Гаврилова. Число активных нейронов на трек составило около 12 нейронов для моторной коры и около 8 нейронов для ретроспленальной коры. Число активных нейронов в треке может зависеть от свойств используемого электрода и ряда других причин. В аналогичном поведении у кроликов было показано, что число

активных нейронов в треке составило в ретросплениальной коре около 17 нейронов (Alexandrov et al., 2000). Из данных о числе активных нейронов на трек можно заключить, что в пищедобывательном поведении нажатия на педаль только 1,9 % нейронов в моторной коре показывают импульсную активность, и 1,5 % - в ретросплениальной коре. Если говорить о проценте нейронов, специализированных относительно нажатия на педаль (от общего числа нейронов в изучаемых областях), то этот процент составляет 0,04% для моторной коры и 0,23% для ретросплениальной коры. При сопоставлении этих чисел с числами Fos-положительных нейронов для этих областей, получаем, что в моторной коре только 1,11% нейронов, экспрессировавших ген *c-fos* после научения данному поведению, предположительно становится специализированным относительно этого поведения. Этот процент составил 0,98% нейронов для ретросплениальной коры.

## Обсуждение

Проведенные эксперименты продемонстрировали, прежде всего, что при научении пространственное распределение Fos-положительных нейронов в головном мозге совпадает с пространственным распределением, сформированных в ходе научения новых нейрональных специализаций. Такое совпадение делает возможным использование метода картирования Fos для определения локусов формирования специализаций нейронов относительно элементов индивидуального опыта. В экспериментах В.В. Гаврилова и др. (2002) было показано, что доля нейронов новых специализаций в ретроспленальной коре на порядок превышает долю таких нейронов в моторной коре. Аналогичное распределение было обнаружено для Fos-положительных нейронов: доля таких нейронов составила 23,6 % в ретроспленальной коре головного мозга животных, сформировавших новое пищедобывательное поведение нажатия на педаль, и 3,6 % в моторной коре. Таким образом, можно предполагать, что процессы экспрессии Fos в нейронах и последующее формирование поведенческой специализации связаны.

Связь эта, возможно, заключается в том, что экспрессия раннего гена *c-fos* запускает программу перестройки метаболизма нейронов, а формирование поведенческой специализации нейрона на молекулярном уровне заключается в достижении такого изменения метаболизма нейрона, при котором его участие в определенной функциональной системе приводит к достижению полезного поведенческого результата целого организма. Известно, что транскрипционный фактор Fos, продукт раннего гена *c-fos*, регулирует экспрессию так называемых поздних генов, содержащих AP-1 элемент (см. обзор в Sheng & Greenberg, 1990). Среди большого числа генов-мишеней транскрипционного фактора Fos можно



выделить гены, кодирующие молекулы клеточной адгезии, регулирующие агрегацию и дисагрегацию клеток в процессах консолидации и модификации функциональных систем (Анохин, 1997).

Если процессы экспрессии Fos в нейронах и процессы формирования поведенческих специализаций в них же связаны, то следует ожидать экспрессию Fos в пренатальном и раннем онтогенезе тогда, когда формируются специализации нейронов относительно филогенетически древних функциональных систем. Действительно, экспрессии Fos была обнаружена в мозге мышат до и после рождения (Kasik et al., 1987; Smeyne et al., 1992). В части структур мозга происходило дальнейшее увеличение экспрессии Fos, однако к постнатальному дню 10 - 15 экспрессия значительно падала (Smeyne et al., 1992). Экспрессия Fos была также обнаружена в нервной системе мышей в пренатальном развитии на 12 - 18 эмбриональный день (Caubet, 1989).

Кроме того, если экспрессия Fos отражает процессы формирования поведенческих специализаций нейронов, то можно предположить, что по выраженности Fos можно судить о результативности научения. Действительно, в ряде исследований была найдена прямая корреляция между интенсивностью экспрессии Fos и успешностью научения. Zhang с соавторами (2000) показали, что с возрастом увеличивается число попыток, за которые происходит научение избеганию электроболевого раздражения в затемненном отсеке, и в тоже время регистрируется меньший уровень экспрессии Fos при данном научении. Такие данные согласуются с представлением, согласно которому число преспециализированных нейронов запаса уменьшается с возрастом (Швырков, 1995). В инструментальной пищедобывательной задаче было показано, что, чем больше прогресс в научении (время, потраченное на

совершение 15 правильных актов) от первого дня ко второму, тем больше Fos-положительных клеток обнаруживалось в области CA1 гиппокампа после второго дня научения, охарактеризованного авторами как окончательное формирование навыка; другие области не различались (Bertaina-Anglade et al., 2000). Сходные корреляции были получены и для задачи импринтинга (McCabe & Horn, 1994) и для задачи контекстуального замирания (Radulovic et al., 1998). Интересные данные были получены при введении апамина – полипептида, улучшающего обучение и память (Messier et al., 1991). У мышей, которым после второй сессии научения инструментальной пищедобывательной задаче был введен апамин внутривентрикулярно, наблюдалось увеличение Fos экспрессии в гиппокампе, по сравнению с животными, которым был введен физиологический раствор или апамин без предварительного тренинга (Heurteaux et al., 1993).

Как следует из полученных в наших экспериментах результатов, только около 1% нейронов, экспрессировавших Fos, возможно, приобретают поведенческую специализацию в результате научения. Можно предположить, что экспрессия Fos наблюдается в заведомо большем числе нейронов, чем затем специализируется, а затем из этой массы отбираются нейроны во вновь формируемую функциональную систему нажатия на педаль. В этом случае экспрессия Fos является одним из компонентов процесса «активации» нейрона, т.е. состояния, приводящего к установлению нового фенотипа (Kaczmarek & Kaminska, 1989) или состояния «компетенции», т.е. готовности к фиксации участия нейрона в новом поведенческом акте (Анохин, Судаков, 1993). Также это предположение перекликается с концепцией Clayton (2000) об экспрессии Fos как «геномном потенциале действия». Согласно этой концепции, экспрессия ранних генов изменяет статус нейронов в отношении

приобретения памяти о последующих событиях. Полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что действительно экспрессия Fos связана с фиксацией памяти в том смысле, что она обуславливает формирование специализаций нейронов относительно приобретаемых поведенческих актов. Однако, число нейронов, экспрессирующих Fos, заведомо избыточно для формирования нейронами резерва новых поведенческих специализаций. Такая избыточность, возможно, является необходимой для селекции нейронов с такими преспециализациями, которые оптимально обеспечат, в составе новой функциональной системы, адаптивное соотношение организма со средой. Таким образом, полученные данные вписываются в контекст селекционных теорий научения (Edelman, 1989; Швырков, 1995) и предлагают возможный механизм молекулярно-генетического обеспечения подобной селекции.

У части Fos-положительных нейронов, возможно, в дальнейшем запускаются процессы апоптоза при научении. Результаты ряда исследований (Smeyne et al., 1993; Schreiber & Baudry, 1995; Wenzel et al., 2000) дают возможность предполагать, что продолжительная экспрессия c-Fos является частью процессов апоптоза. В исследованиях Lemaire и др. (2000) было показано, что научение пространственной задаче в водном лабиринте вызывает увеличение числа новых гранулярных нейронов в зубчатой извилине, не изменяя общего числа гранулярных нейронов. Из этих данных можно предположить, что при научении, и в частности, данной задаче, часть нейронов подвергается апоптозу. Существует гипотеза согласно которой, в случае рассогласования между «метаболическими» потребностями нейрона и его микросредой и при невозможности устранить рассогласование в рамках имеющегося опыта, у нейрона имеется, образно говоря, две альтернативы: вовлечение в успешный

системогенез или смерть (Александров, 2003, в печати). В последнем случае, «затянутая» экспрессия Fos вызывают экспрессию так называемых генов «смерти», активация которых ведет к гибели нервных клеток (Schreiber & Baudry, 1995).

Скорее всего, основная масса Fos-положительных нейронов, найденных после научения пищедобывательному поведению нажатия на педаль, представляет собой неоднородную по своим характеристикам совокупность нейронов, принадлежащих системам, образованным на разных этапах формирования индивидуального опыта. В последнее время на основании данных, полученных в экспериментах с регистрацией нейрональной активности у кроликов (Alexandrov et al. 2000), первоначально обученных инструментальному пищедобывательному поведению, а затем в той же экспериментальной клетке алкогольдобывательному поведению, был сделан следующий вывод. Нейроны, специализированные относительно систем первого поведения, претерпевают при формировании второго модификацию и начинают вовлекаться также и в обеспечение алкогольдобывательного поведения вместе с нейронами, вновь специализировавшимися относительно этого поведения. Эта реконсолидационная модификация, претерпеваемая предсуществующей, «старой» системой при появлении связанной с ней новой системы, была названа «аккомодационной» (Alexandrov et al. 2000). Таким образом, формирование индивидуального опыта представляет собой совокупность процессов морфологической и функциональной модификации как «молчащих» нейронов, так и нейронов уже специализированных ранее.

Можно предположить, что большая часть Fos-положительных нейронов, это те нейроны которые приобрели поведенческие специализации в ходе предварительного поэтапного научения в данной клетке. Было показано, что при научении данному

пищедобывательному поведению появляются нейроны, специализированные относительно этапов обучения (Горкин, 1988). В результате обучения последнему этапу нажатия на педаль данные нейроны могут подвергаться изменениям, связанным с возникновением новой функциональной системы пищедобывательного акта нажатия на педаль.

Нейроны старых специализаций, образованных в самом раннем онтогенезе, по-видимому, не экспрессируют Fos при научении последнему этапу нажатия на педаль. Небольшой процент Fos-положительных нейронов в моторной коре, где большая часть нейронов, связанных с данным поведением, принадлежит онтогенетически древним функциональным системам, например, связанным с движениями тела животного (Gavrilov et al., 2002), показывает, что активация экспрессии Fos, связанная с процессами аккомодационной реконсолидации, не затрагивает все нейроны, специализированные относительно ранее сформированных элементов индивидуального опыта, а зависит от того, какого рода опыт формируется в данном научении, с каким предыдущим опытом он связан и насколько он требует реорганизации предыдущего. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о выраженной экспрессии в области представительства передних лап в моторной коре при обучении крыс нажатию на педаль в оборонительном поведении (Castro-Alamancos et al., 1992), а также цитированные в Обзоре литературы данные об экспрессии при обучении в филогенетически древних структурах, в которых локализуются нейроны преимущественно старых систем (Hunt et al., 1987; Jasmin et al., 1994 и др.). Кроме того, возможно, что существует некий возрастной градиент экспрессии Fos: чем онтогенетически моложе функциональная система, тем с большей

вероятностью нейроны, входящие в эту систему, экспрессируют Fos при формировании нового элемента опыта.

Разница в числе Fos-положительных нейронов между цингулярной и моторной корой, показанная для животных группы «формирование», уменьшается с упрочением навыка нажатия на педаль (группа «реализация»). Логично предположить, что с упрочением навыка все меньшее число нейронов подвергается процессам формирования поведенческих специализаций и/или процессам аккомодационной реконсолидации. Однако, имеющиеся данные не позволяют сделать заключение о большем или меньшем вкладе первых или вторых процессов в упрочение навыка. В ряде других исследований было также показано, что увеличение экспрессии Fos связано с приобретением, но не реализацией навыка обусловленной вкусовой аверсии (Swank et al., 1996), пассивного избегания (Mileusnic et al., 1996), обусловленного страха (Morrow et al., 1999), инструментальной задачи (Bertaina-Anglade et al., 2000) и навыка предпочтения места (Tolliver et al., 2000). Различия в экспрессии Fos между группами «формирование» и «реализация», показанные в данной работе, не могут быть обусловлены различиями в количестве моторной активности, поскольку число проверок кормушек у них не различались, что означает, что животные обеих групп пробежали приблизительно одинаковую дистанцию. Другие исследования также продемонстрировали, что активация экспрессии Fos не может быть объяснена исключительно увеличением моторной активности (Kleim et al., 1996; Anokhin & Rose, 1991).

Распределение Fos-положительных нейронов между ретроспленальной и моторной корой у животных группы «формирование» не отличается от такового у животных группы «рассогласование». Анализ поведения животных этих двух групп

показывает, что первая половина поведенческой сессии этих животных практически не различалась по числу проверок кормушек. Таким образом, животные обеих групп проходили стадию рассогласования, когда предварительно выученное результативное поведение не приводило более к ожидаемому результату. Такая стадия является неотъемлемой частью любого научения, и, по-видимому, экспрессия Fos связана с процессами научения в том смысле, что она связана с самой первой его стадией – рассогласованием или новизной. Было неоднократно показано, что новизна вызывает экспрессию Fos (Anokhin et al., 1991; Kerr et al., 1996; Grimm & Tischmeyer, 1997; Montero, 1997; Radulovic et al., 1998). В то время, как животные группы «рассогласование» так и не сформировали новое поведение, животные группы «формирование», после периода рассогласования, добавили в свой индивидуальный опыт навык нажатия на педаль. Не смотря на то, что общее распределение Fos-положительных нейронов не различается у этих групп, отличия все же были найдены в V слое моторной коры. Кроме того, возможно, что различия могли бы быть найдены и в других областях, если мы бы исследовали большее число структур мозга. Так например, общемозговые паттерны экспрессии Fos различались у обученных и псевдообученных животных в модели условнорефлекторного мигания (Irwin et al., 1992). Кроме того, в наших экспериментах не исследовалась временная динамика экспрессии Fos, а различия между этими двумя группами могли заключаться не только в пространственной, но и во временной динамике. Например, различия во временной динамике экспрессии c-Fos в базальных ядрах Meynert головного мозга крыс были показаны между обученными и псевдообученными животными в задаче пассивного избегания электроболевого раздражения в затемненном отсеке (Zhang et al., 2000). У мышей, обученных пищедобывательному поведению нажатия на педаль, максимум

экспрессии *c-fos* в цингулярной коре и гиппокампе приходился на 90 минут после обучения, а у псевдообученных – на 30 минут (Bertaina & Destrade, 1995). Это может свидетельствовать о том, что первая стадия – рассогласование вызывает сходную экспрессию Fos и у той, и у другой группы животных, но затем у научившихся животных формирование новой функциональной системы нейронов вызывает процессы аккомодационной реконсолидации ранее сформированных систем и тем самым , вносит дополнительный вклад в общую картину экспрессии.

Анализ экспрессии Fos по слоям ретроспленальной и моторной коры показал, что наибольшая плотность Fos-положительных нейронов наблюдается в II-III слоях ретроспленальной коры. Неравное вовлечение различных слоев областей-представительств передней и задней лап сенсомоторной коры в процессы экспрессии Fos было также показано при выполнении задачи избегания электроболевого раздражения (Castro-Alamancos et al., 1992). Однако в экспериментах по изучению паттернов поведенческих специализаций на кроликах (Alexandrov et al., 1990) было выявлено, что нейроны, специализированные относительно нажатия на педаль, равномерно распределены по слоям ретроспленальной коры головного мозга. Хотя распределение таких нейронов и равномерно, однако, было показано, что острое (Alexandrov et al., 1990) и хроническое (Alexandrov et al., 2000) введение этанола производит большой эффект на нейроны новых специализаций, находящиеся в верхних слоях, но не в нижних. Кроме того, было найдено, что этанол вызывает увеличенную апоптотическую нейродегенерацию именно в поверхностных слоях развивающегося мозга крысят (Ikonomidou et al., 2000). Таким образом, упомянутые данные позволяют предположить, что нейроны различных морфологических типов возможно подвергаются различным процессам формирования поведенческих



специализаций, возможно за счет вовлечения каких-то других ранних генов, и как результат мы видим их различное вовлечение в процессы экспрессии Fos.

На данный момент процессы формирования поведенческих специализаций нейронов можно представить только гипотетически. Данные, полученные нейрофизиологическими методами, свидетельствуют в пользу того, что научение осуществляется за счет процесса «поведенческой специализации» молчащих нейронов запаса (Shvyrkov, 1986). В экспериментах с регистрацией импульсной активности нейронов было выявлено, что появление в результате научения нейронов «новейших» специализаций не сопровождается уменьшением числа нейронов, специализированных относительно ранее сформированных актов (Горкин, 1988). В то же время, данные литературы показывают, что определенные воздействия, изменяющие микросреду нейронов, такие как, подведение биологически активных веществ, например, ацетилхолина, норадреналина или глутамата, (Шерстнев, 1972; Swadlow & Hicks, 1997) приводят к появлению активаций у ранее молчащих клеток. Аналогично, изменения микросреды нейрона, имеющие место при различных воздействиях, приводят к активации экспрессии Fos. Например, индукция экспрессии Fos в нейронах была обнаружена в гиппокампе при введении глутамата и норадреналина под гиппокамп (Kaczmarek et al., 1988). Кроме того, экспрессия Fos индуцируется введением амфетамина (Graybiel et al., 1990; Badiani et al., 1998), кокаина (Graybiel et al., 1990; Moratalla et al., 1993, Pich et al., 1997), никотина (Pich et al., 1997), морфина (Sharp et al., 1995; Bontempi & Sharp, 1997), а также введением антагонистов адренергических рецепторов (Gubits et al., 1989; Stone et al., 1993), NMDA рецепторов (Dragunow & Faull, 1990; Guthrie et al., 1993), GABA рецепторов (Berretta et al., 1997) и агонистов допаминергических рецепторов (Robertson et al., 1989). Такие,

более грубые нарушения микросреды нейронов, как механические повреждения тканей мозга (Ruppert & Wille, 1987; White & Gall, 1987; Dragunow & Robertson, 1988b; Sharp et al., 1989; Dragunow et al., 1990a; Dragunow et al., 1990b; Dragunow et al., 1990c; Herrera et al., 1993; Hughes et al., 1993; Ruzdijic et al., 1993; Weiser et al., 1993) или ишемия (Jorgensen et al., 1989; Onodera et al., 1989) также приводят к экспрессии Fos. Следовательно, можно предположить, что при научении изменения микросреды молчащих нейронов, с одной стороны, связаны с появлением у них специфических активаций, а с другой – с экспрессией ранних генов (и, в частности, гена *c-fos*), которая является первым этапом каскада процессов, ведущих к специализации.

Таким образом, можно полагать, что значение экспрессии Fos заключается в том, что она обеспечивает избыточность для селекции нейронов во вновь формируемые функциональные системы поведенческих актов при научении и является необходимым условием формирования новых элементов индивидуального опыта, а также для модификации уже существующих.

## Выводы

1. Формирование нового элемента индивидуального опыта при научении нажатию на педаль в пицедобывательном поведении сопровождается экспрессией раннего гена *c-fos*. Экспрессия Fos наблюдается и при рассогласовании, и при формировании нового элемента индивидуального опыта, хотя общие паттерны экспрессии различаются в этих двух случаях. Таким образом, формирование нового индивидуального опыта сопровождается изменениями в экспрессии генов еще до появления результативного поведения.
2. Выраженность экспрессии выше в ретроспленальной области, т. е. там, где нейронов, специализированных относительно этого нового элемента индивидуального опыта, больше, по сравнению с моторной корой. Полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о связи экспрессии гена *c-fos* в нейроне и последующим формированием поведенческой специализации этого нейрона.
3. Поскольку было обнаружено, что пространственные распределения Fos-положительных нейронов и нейронов, специализированных относительно нового элемента индивидуального опыта совпадают, картирование мозга по экспрессии этого гена может использоваться как метод для выявления локусов формирования поведенческих специализаций нейронов относительно элементов индивидуального опыта.
4. Число Fos-положительных нейронов существенно превышает число нейронов, специализированных относительно нового элемента индивидуального опыта. Таким образом, экспрессия гена *c-fos* создает предпосылки для создания избыточности, необходимой для селекции в новую

▲ функциональную систему таких нейронов, которые максимально обеспечат адаптивное соотношение организма и среды.

## Список литературы

Абрамова А.Б., Анохин К.В. Индукция гена *c-fos* в мозге цыплят при зрительном импринтинге // Журн. ВНД. – 1997. – Т. 47. – Вып.4. – С. 766-770.

Александров И.О., Максимова Н.Е. Научение // Психология сегодня. – М.: Инфра-М, 1997.

Александров Ю.И. Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении. – М.: Наука, 1989.

Александров Ю.И., Греченко Т.Н., Гаврилов В.В., Горкин А.Г., Шевченко Д.Г., Гринченко Ю.В., Александров И.О., Максимова Н.Е., Безденежных Б.Н., Бодунов М.В. Закономерности формирования и реализации индивидуального опыта // Журн. ВНД. – 1997. – Т. 47. – Вып.2. – С. 243-260.

Александров Ю.И., Гринченко Ю.В. Иерархическая организация элементарного поведенческого акта // Системные аспекты нейрофизиологии поведения. – М.: Наука, 1979. – С. 170-234.

Александров Ю.И., Гринченко Ю.В. Иерархическая организация физиологических субсистем и нейрональная активность в пищеводобывательном поведенческом акте // Нейрофизиологические механизмы поведения. – М., 1982.

Александров Ю.И., Корпусова А.В., Гринченко Ю.В., Мац В.Н., Лаукка С., Ярвилехто Т. Морфологические изменения и реорганизация активности нейронов коры в поведении хронически алкоголизированных кроликов // Журн. ВНД. – 1994. – Т. 44. – С. 1084-1092.

Анохин К.В. Генные зонды для картирования нервных сетей при обучении // Принципы и механизмы деятельности мозга человека. – Л.: Наука, 1989. – С. 191-192.

Анохин К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти // Журн. ВНД. – 1997. – Т. 47. – Вып.2. – С. 261-279.

Анохин К.В., Судаков К.В. Системная организация поведения: Новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении // Успехи физиологических наук. – 1993. – Т. 24. – № 3. – С. 53-70.

Анохин П.К. Проблемы высшей нервной деятельности. – М.: АМН СССР, 1949.

Анохин П.К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона // Успехи физиологических наук. – 1974. – Т. 5. – С. 5-92.

Анохин П.К. Узловые механизмы функциональной системы как аппарата саморегуляции // Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – С. 307-322.

Безденежных Б.Н. Активность корковых нейронов в пищедобывательном поведении при микроионофоретическом подведении к ним ацетилхолина и L-глутамата // Журн. ВНД. – 1983. – Т. 33. – Вып.3. – С. 500-507.

Беритов И.С. Структурные и функциональные основы психической деятельности. – М.: Изд-во АН СССР, 1963.

Бехтерев В.М. Обоснование объективной психологии // Проблемы развития и воспитания человека. – М.: Издательство «Институт практической психологии», Воронеж: НПО «МОДЭК», 1997. – С. 35-96.

Бобровников Л.В. Исследование корковых нейронов методом микроионофореза, управляемого нейронной активностью // Журн. ВНД. – 1986. – Т. 36. – Вып.5. – С. 975-977.

Брушлинский А.В. Проблемы психологии субъекта. – М., 1994.

Брушлинский А.В., Сергиенко Е.А. Ментальная репрезентация как системная модель в когнитивной психологии // Ментальная репрезентация: Динамика и структура. – М.: Издательство «Институт психологии РАН», 1998. – С. 5-22.

Гальперин П.Я. Методы обучения и умственное развитие ребенка. – М., 1985.

Горкин А.Г. Специализация нейронов в обучении: Автореф. дис. канд. псих. наук. – М., 1988. – 24 с.

Горкин А.Г., Шевченко Д.Г. Стабильность поведенческой специализации нейронов // Журн. ВНД. – 1990. – Т. 40. – Вып.2. – С. 291-300.

Горкин А.Г., Шевченко Д.Г. Отражение структуры памяти в активности системоспецифичных нейронов // Психологический журнал. – 1991. – Т. 12. – № 2. – С. 60-69.

Горкин А.Г., Шевченко Д.Г. Отражение истории обучения в активности нейронов лимбической коры кроликов // Журн. ВНД. – 1993. – Т. 43. – Вып.1. – С. 172-175.

Давыдов В.В. Виды обобщения в обучении. – М.: Педагогика, 1972.

Иоффе М.Е. Кортико-спинальные механизмы инструментальных двигательных реакций. – М.: Наука, 1975.

Котляр Б.И. Нейробиологические основы обучения. – М.: Наука, 1989. – 240 с.

Крик Ф. Мысли о мозге // Мозг. – М.: Мир, 1982.

Куман Э.А., Латаш Л.П. Полифункциональный характер ответов одиночных нейронов зрительной коры бодрствующей крысы на вспышки света // Нейрофизиология. – 1970. – Т. 2. – № 3. – С. 242-250.

Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. – М.: Издательство МГУ, 1969.

Малеева Н.Е., Бикбулатова Л.С., Иволгина Г.Л., Анохин К.В., Лимборская С.А., Кругликов Р.И. Активация протоонкогена c-FOS в различных структурах головного

мозга крыс при обучении и псевдообуславливании // Доклады Академии наук СССР. – 1990. – Т. 314. – № 3. – С. 762-764.

Малеева Н.Е., Иволгина Г.Л., Анохин К.В., Лимборская С.А. Анализ экспрессии протоонкогена *c-fos* в коре головного мозга крыс при обучении // Генетика. – 1989. – Т. 25. – № 6. – С. 1119-1121.

Найссер У. Познание и реальность: смысл и принципы когнитивной психологии. – М., 1980.

Павлов И.П. Избранные произведения. – М.: Издательство АН СССР, 1949. – 639 с.

Равич-Щербо И.В. Исследования по психогенетике человека // Вопросы психологии. – 1972. – Т.2. – С. 178-187.

Роуз С. Устройство памяти: От молекул к сознанию. – М.: Мир, 1995. – 384 с.

Сеченов И.М. Кому и как разрабатывать психологию? // Избранные философские и психологические произведения. – ОГИЗ, Гос. из-во политической литературы, 1947. – С. 222-308.

Соколов Е.Н. Механизмы памяти. – М.: Издательство МГУ, 1969. – 175 с.

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

Соколова А.А., Липецкая Т.Д. Микроэлектродное исследование моторной области коры большого мозга ненаркотизированного кролика // Журн. Внд. – 1966. – Т. 16. – Вып.6. – С. 1055-1063.

Толмен Э. Когнитивные карты у крыс и у человека // Хрестоматия по истории психологии. – М.: МГУ, 1980. – С. 63-82.

Швырков В.Б. Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения. – М.: Наука, 1978. – 240 с.



Швырков В.Б. Цель как системообразующий фактор в поведении и обучении // Нейрофизиологические механизмы поведения. – М., 1982.

Швырков В.Б. Психофизиологическое изучение структуры субъективного отражения // Психологический журнал. – 1985. – Т. 6. – № 3. – С. 22-37.

Швырков В.Б. Основные этапы развития системно-эволюционного подхода в психофизиологии // Психологический журнал. – 1993. – Т. 14. – № 3. – С. 15-27.

Швырков В.Б. Введение в объективную психологию: Нейрональные основы психики. – М.: Институт психологии РАН, 1995. – 162 с.

Швыркова Н.А. Активность нейронов коры и гиппокампа в обучении // Нейроны в поведении: системные аспекты. – М.: Наука, 1986. – С. 253-270.

Шерстнев В.В. Нейрохимическая характеристика «молчащих» нейронов коры мозга // Доклады Академии наук СССР. – 1972. – Т. 202. – № 6. – С. 1473-1476.

Экспериментальная психология. – М.: Прогресс, 1973. – 342 с.

Юнг К.Г. Проблемы души нашего времени. – М.: Прогресс, 1996. – 336 с.

Abel, T., Lattal, K.M. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval // Curr Opin Neurobiol. – 2001. – V.11. – P.180-187.

Abraham, W.C., Goddard, G.V. Asymmetric relationship between homosynaptic long-term potentiation and heterosynaptic long-term depression // Nature. – 1983. – V. 305. – P. 717-719.

Abraham, W.C., Mason, S.E., Demmer, J., Williams, J.M., Richardson, C.L., Tate, W.P., Lawlor, P.A., Dragunow, M. Correlation between immediate early gene induction and the persistence of long-term potentiation // Neuroscience. – 1993. – V. 56. – P. 717-727.

Aitkin, L.M., Moore, D.R. Inferior colliculus. II. Development of tuning characteristics and tonotopic organization in central nucleus of the neonatal cat // *J Neurophysiol.* – 1975. – V. 38. – P. 1208-1216.

Alexandrov, Yu.I., Grinchenko, Yu.V., Averkin, R.G., Shevchenko, D.G. Relationship of neuronal basis of premonitory food-acquisition (FA) and alcohol-acquisition behaviour (AA) // *Behav Pharmacol.* – 1998. – V. 9. – P. 11.

Alexandrov, Yu.I., Grinchenko, Yu.V., Bodunov, M.V., Maz, V.N., Korpusova, A.V., Laukka, S., Sams, M. Neuronal subserving of behavior before and after chronic ethanol treatment // *Alcohol.* – 2000. – V. 22. – P. 97-106.

Alexandrov, Yu.I., Grinchenko, Yu.V., Laukka, S., Jarvilehto, T., Maz, V.N., Korpusova, A.V. Effect of ethanol on hippocampal neurons depends on their behavioral specialization // *Acta Physiol Scand.* – 1993. – V. 149. – P. 105-115.

Alexandrov, Yu.I., Grinchenko, Yu.V., Laukka, S., Jarvilehto, T., Maz, V.N., Svetlajev, I.A. Acute effect of ethanol on the pattern of behavioral specialization of neurons in the limbic cortex of the freely moving rabbit // *Acta Physiol Scand.* – 1990. – V. 140. – P. 257-268.

Alexandrov, Yu.I., Grinchenko, Yu.V., Shevchenko, D.G., Averkin, R.G., Maz, V.N., Laukka, S., Korpusova, A.V. A subset of cingulate cortical neurones is specifically activated during alcohol-acquisition behaviour // *Acta Physiol Scand.* – 2001. – V. 171. – P. 87-97.

Anokhin, K.V., Mileusnic, R., Shamakina, I.Y., Rose, S.P.R. Effects of early experience on *c-fos* gene expression in the chick forebrain // *Brain Res.* – 1991. – V. 544. – C. 101-107.

Anokhin, K.V., Rose, S.P.R. Learning-induced increase of immediate early gene messenger RNA in the chick forebrain // *Eur J Neurosci.* – 1991. – V. 3. – P. 162-167.

Araki, C.M., Hamassaki-Britto, D.E. Motion-sensitive neurons in the chick retina: a study using Fos immunohistochemistry // *Brain Research*. – 1998. – V. 794. – P. 333-337.

Averkin R. G., Grinchenko Y. V., Sozinov A. A., Kuzina E. A., Alexandrov Y. I. Anterolateral motor cortex unit activity in rabbits during realization of food-acquisition behavior in a single way or in two alternative ways // *Abstracts of The 3<sup>rd</sup> Forum of European Neuroscience*. – Paris: Societe des Neurosciences, 2002. – P. 040.1

Badiani, A., Oates, M.M., Day, H.E.W., Watson, S.J., Akil, H., Robinson, T.E. Amphetamine-induced behavior, dopamine release, and *c-fos* mRNA expression: Modulation by environmental novelty // *J Neurosci*. – 1998. – V. 18. – P. 10579-10593.

Bailey, C.H., Kandel, E.R. Structural changes accompanying memory storage // *Annu Rev Physiol*. – 1993. – V. 55. – P. 397-426.

Bartel, D.P., Sheng, M., Lau, L.F., Greenberg, M.E. Growth factors and membrane depolarization activate distinct programs of early response gene expression: Dissociation of *fos* and *jun* induction // *Genes and Development*. – 1989. – V. 3. – P. 304-313.

Bartels, A., Zeki, S. The neural basis of romantic love // *Neuroreport*. – 2000. – V. 11. – P. 3829-3834.

Beck, C.H.M., Fibiger, H.C. Conditioned fear-induced changes in behavior and in the expression of the immediate early gene *c-fos*: With and without diazepam pretreatment // *J Neurosci*. – 1995. – V. 15. – P. 709-720.

Berretta, S., Parthasarathy, H.B., Graybiel, A.M. Local release of GABAergic inhibition in the motor cortex induces immediate-early gene expression in indirect pathway neurons of the striatum // *J Neurosci*. – 1997. – V. 17. – P. 4752-4763.

Berridge, M. Second messenger dualism in neuromodulation and memory // *Nature*. – 1986. – V. 323. – P. 294-295.

Bertaina, V., Destrade, C. Differential time courses of *c-fos* mRNA expression in hippocampal subfields following acquisition and recall testing in mice // *Cognitive Brain Res.* – 1995. – V. 2. – C. 269-275.

Bertaina-Anglade, V., Tramu, G., Destrade, C. Differential learning-stage dependent patterns of c-Fos protein expression in brain regions during the acquisition and memory consolidation of an operant task in mice // *Eur J Neurosci.* – 2000. – V. 12. – P. 3803-3812.

Bialy, M., Nikolaev, E., Beck, J., Kaczmarek, L. Delayed *c-fos* expression in sensory cortex following sexual learning in male rats // *Mol Brain Res.* – 1992. – V. 14. – P. 352-356.

Black, I.B., Adler, J.E., Dreyfus, C.F., Friedman, W.F., LaGamma, E.F., Roach, A.H. Biochemistry of information storage in the nervous system // *Science.* – 1987. – V. 236. – P. 1263-1268.

Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus // *Nature.* – 1993. – V. 361. – P. 31-39.

Bontempi, B., Sharp, F.R. Systemic morphine-induced Fos protein in the rat striatum and nucleus accumbens is regulated by  $\mu$  opioid receptors in the substantia nigra and ventral tegmental area // *J Neurosci.* – 1997. – V. 17. – P. 8596-8612.

Boyle, W.J., Lampert, M.A., Lipsick, J.S., Baluda, M.A. Avian myeloblastosis virus and E26 virus oncogene products are nuclear proteins // *PNAS.* – 1984. – V. 81. – P. 4265-4269.

Bradford, C.M., McCabe, B.J. Neuronal activity related to memory in the intermediate and medial part of the hyperstriatum ventrale of the chick brain // *Brain Res.* – 1994. – V. 640. – P. 11-16.

Brown, M.W., Horn, G. Learning-related alterations in the visual responsiveness of neurons in a memory system of the chick brain // *Eur J Neurosci.* – 1994. – V. 6. – P. 1479-1490.

Brown, M.W., Wilson, F.A.W., Riches, I.P. Neuronal evidence that inferomedial temporal cortex is more important than hippocampus in certain processes underlying recognition memory // *Brain Res.* – 1987. – V. 409. – P. 158-162.

Buser, P., Kitakis, A., Weisendanger, M. Modulation of visual input to single neurons of the motor cortex by the primary visual area in the cat // *Brain Res.* – 1968. – V. 10. – P. 262-265.

Cahusac, P.M.B., Rolls, E.T., Miyashita, Y., Niki, H. Modification of the responses of hippocampal neurons in the monkey during the learning of a conditional spatial response task // *Hippocampus.* – 1993. – V. 3. – P. 29-42.

Calamandrei, G., Keverne, E.B. Differential expression of Fos protein in the brain of female mice dependent on pup sensory cues and maternal experience // *Behav Neurosci.* – 1994. – V. 108. – P. 113-120.

Campeau, S., Hayward, M.D., Hope, B.T., Rosen, J.B., Nestler, E.J., Davis, M. Induction of the c-fos proto-oncogene in rat amygdala during unconditioned and conditioned fear // *Brain Res.* – 1991. – V. 565. – P. 349-352.

Carretta, D., Herve-Minvielle, A., Bajo, V.M., Villa, A.E.P., Rouiller, E.M. c-Fos expression in the auditory pathways related to the significance of acoustic signals in rats performing a sensory-motor task // *Brain Res.* – 1999. – V. 841. – P. 170-183.

Carrive, P., Kehoe, E.J., Macrae, M., Paxinos, G. Fos-like immunoreactivity in locus coeruleus after classical conditioning of the rabbit's nictitating membrane response // *Neuroscience Lett.* – 1997. – V. 223. – P. 33-36.

Carson, R.G., Riek, S. Changes in muscle recruitment patterns during skill acquisition // *Exp Brain Res.* – 2001. – V. 138. – P. 71-87.

Castro-Alamancos, M.A., Borrell, J., Garcia-Segura, L.M. Performance in an escape task induces Fos-like immunoreactivity in a specific area of the motor cortex of the rat // *Neuroscience*. – 1992. – V. 49. – P. 157-162.

Caubet, J.-F. *c-fos* proto-oncogene expression in the nervous system during mouse development // *Mol Cell Biol*. – 1989. – V. 9. – P. 2269-2272.

Chang, F.C.T., Scott, T.R. Conditioned taste aversions modify neural responses in the rat nucleus tractus solitarius // *J Neurosci*. – 1984. – V. 4. – P. 1850-1862.

Chang, J.Y., Chen, L., Luo, F., Shi, L.H., Woodward, D.J. Neuronal responses in the frontal cortico-basal ganglia system during delayed matching-to-sample task: ensemble recording in freely moving rats // *Exp Brain Res*. – 2002. – V.142. – P.67-80.

Chang, J., Sawyer, S.F., Lee, R.S., Woodward, D.J. Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbens in cocaine self-administration in freely moving rats // *J Neurosci*. – 1994. – V. 14. – P. 1224-1244.

Clayton, D.F. The genomic action potential // *Neurobiology of Learning and Memory*. – 2000. – V. 74. – P. 185-216.

Cochran, B.H., Reffel, A.C., Stiles, C.D. Molecular cloning of gene sequences regulated by platelet-derived growth factor // *Cell*. – 1983. – V. 33. – P. 939-947.

Cochran, B.H., Zullo, J., Verma, I.M., Stiles, C.D. Expression of the *c-fos* gene and *fos*-related gene is stimulated by platelet-derived growth factor // *Science*. – 1984. – V. 226. – P. 1080-1082.

Curran, T., Franza, B.R.Jr. Fos and Jun: The AP-1 connection // *Cell*. – 1988. – V. 55. – P. 395-397.

Curran, T., Miller, A.D., Zokas, L., Verma, I.M. Viral and cellular *fos* proteins: A comparative analysis // *Cell*. – 1984. – V. 36. – P. 259-268.

Curran, T., Morgan, J.I. Superinduction of *c-fos* by nerve growth factor in the presence of peripherally active benzodiazepines // *Science*. – 1985. – V. 229. – P. 1265-1268.

Curran, T., Morgan, J.I. Barium modulates *c-fos* expression and post-translational modification // *PNAS*. – 1986. – V. 83. – P. 8521-8524.

Curran, T., Morgan, J.I. Memories of *fos* // *BioEssays*. – 1987. – V. 7. – P. 255-258.

Curran, T., Van Beveren, C., Ling, N., Verma, I.M. Viral and cellular *fos* proteins are complexed with a 39,000-dalton cellular protein // *Molecular and Cellular Biology*. – 1985. – V. 5. – P. 167-172.

Da Costa, A.P.S., Broad, K.D., Kendrick K.M. Olfactory memory and maternal behavior-induced changes in *c-fos* and *zif/268* mRNA expression in the sheep brain // *Mol Brain Res*. – 1997. – V. 46. – P. 63-76.

Davis, H.P., Squire, L.R. Protein synthesis and memory: A review // *Psychological Bulletin*. – 1984. – V. 96. – P. 518-559.

Demmer, J., Dragunow, M., Lawlor, P.A., Mason, S.E., Leah, J.D., Abraham, W.C. Tate, W.P. Differential expression of immediate early genes after hippocampal long-term potentiation in awake rats // *Mol Brain Res*. – 1993. – V. 17. – P. 279-286.

Distel, R.J., Ro, H.-S., Rosen, B.S., Groves, D.L., Spiegelman, B.M. Nucleoprotein complexes that regulate gene expression in adipocyte differentiation: Direct participation of *c-fos* // *Cell*. – 1987. – V. 49. – P. 835-844.

Douglas, R.M., Dragunow, M., Robertson, H.A. High-frequency discharge of dentate granule cells, but not long-term potentiation, induces *c-fos* protein // *Molecular Brain Research*. – 1988. – V. 4. – P. 259-262.

Dragunow, M., Abraham, W.C., Goulding, M., Mason, S.E., Robertson, H.A., Faull, R.L.M. Long-term potentiation and the induction of *c-fos* mRNA and proteins in the dentate gyrus of unanesthetized rats // *Neurosci Lett.* – 1989. – V. 101. – P. 274-280.

Dragunow, M., de Castro, D., Faull, R.L.M. Induction of Fos in glia-like cells after focal brain injury but not during wallerian degeneration // *Brain Res.* – 1990a. – V. 527. – P. 41-54.

Dragunow, M., Goulding, M., Faull, R.L.M., Ralph, R., Mee, E., Frith, R. Induction of *c-fos* mRNA and protein in neurons and glia after traumatic brain injury: Pharmacological characterization // *Exp Neurology.* – 1990b. – V. 107. – P. 236-248.

Dragunow, M., Faull, R.L.M. MK801 induces *c-fos* protein in thalamic and neocortical neurons of rat brain // *Neurosci Lett.* – 1990. – V. 113. – P. 144-150.

Dragunow, M., Faull, R.L.M., Jarsen, K.L.R. MK-801, an antagonist of NMDA receptors, inhibits injury-induced *c-fos* protein accumulation in rat brain // *Neurosci Lett.* – 1990c. – V. 109. – P. 128-133.

Dragunow, M., Robertson, H.A. Kindling stimulation induces *c-fos* protein(s) in granule cells of the rat dentate gyrus // *Nature.* – 1987. – V. 329. – P. 441-442.

Dragunow, M., Robertson, H.A. Localization and induction of *c-fos* protein-like immunoreactive material in the nuclei of adult mammalian neurons // *Brain Research.* – 1988a. – V. 440. – P. 252-260.

Dragunow, M., Robertson, H.A. Brain injury induces *c-fos* protein(s) in nerve and glial-like cells in adult mammalian brain // *Brain Res.* – 1988b. – V. 455. – P. 295-299.

Edelman, G.M. *Neural Darwinism: The theory of neuronal group selection.* – Oxford University Press, 1989.

Ehret, G., Fischer, R. Neuronal activity and tonotopy in the auditory system visualized by *c-fos* gene expression // *Brain Res.* – 1991. – V. 567. – P. 350-354.



Eilam, D., Golani, I. Home base behavior of rats (*Rattus norvegicus*) exploring a novel environment // Behavioral Brain Res. – 1989. – V. 34. – P. 199-211.

Esser, K.H., Condon, C.J., Suga, N., Kanwal, J.S. Syntax processing by auditory cortical neurons in the FM-FM area of the mustached bat *Pteronotus parnellii* // PNAS. – 1997. – V. 94. – P. 14019-14024.

Favorov, O., Whitsel, B.L. Spatial organization of the peripheral input to area 1 cell columns: I. The detection of “segregates” // Brain Res Rev. – 1988. – V. 13. – P. 25-42.

Fernandez-Fewell, G.D., Meredith, M. *c-fos* expression in vomeronasal pathways of mated or pheromone-stimulated male golden hamsters: Contributions from vomeronasal sensory input and expression related to mating performance // J Neurosci. – 1994. – V. 14. – P. 3643-3654.

Filipkowski, R.K., Rydz, M., Berdel, B., Morys, J., Kaczmarek, L. Tactile experience induces *c-fos* expression in rat barrel cortex // Learn Mem. – 2000. – V. 7. – P. 116-122.

Franza, B.R.Jr., Rauscher III, F.J., Josephs, S.F., Curran, T. The Fos complex and Fos-related antigens recognize sequence elements that contain AP-1 binding sites // Science. – 1988. – V. 239. – P. 1150-1153.

Fregnac, Y., Shulz, D., Thorpe, S., Bienenstock, E. Cellular analogs of visual cortical epigenesis. I. Plasticity of orientation selectivity // J Neurosci. – 1992. – V. 12. – P. 1280-1300.

Gandolfo, F., Li, C.-S.R., Benda, B.J., Padoa Schioppa, C., Bizzi, E. Cortical correlates of learning in monkeys adapting to a new dynamical environment // Proc Natl Acad Sci. – 2000. – V. 97. – P. 2259-2263.

Gavrilov, V., Grinchenko, Y. V., Alexandrov, Y. I. Do neurons in homologous cortical areas of rabbits and rats have similar behavioral specialization? // Abstracts of The 3<sup>rd</sup> Forum of European Neuroscience. – Paris: Societe des Neurosciences, 2002. – P. 040.8

Goelet, P., Castellucci, V.F., Schacher, S., Kandel, E.R. The long and the short of long-term memory – a molecular framework // Nature. – 1986. – V. 322. – P. 419-422.

Gorkin, A.G., Shevchenko, D.G. The stability of units behavioral specialization // Neurosci Behav Physiol. – 1991. – V. 21. – P. 222-229.

Graybiel, A.M., Moratalla, R., Robertson, H.A. Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the *c-fos* gene in striosome-matrix compartments and limbic subdivisions of the striatum // PNAS. – 1990. – V. 87. – P. 6912-6916.

Greenberg, M.E., Greene, L.A., Ziff, E.B. Nerve growth factor and epidermal growth factor induce rapid transient changes in proto-oncogene transcription in PC12 cells // The Journal of Biological Chemistry. – 1985. – V. 260. – P. 14101-14110.

Greenberg, M.E., Ziff, E.B. Stimulation of 3T3 cells induces transcription of the *c-fos* proto-oncogene // Nature. – 1984. – V. 311. – P. 433-437.

Greenberg, M.E., Ziff, E.B., Greene, L.A. Stimulation of neuronal acetylcholine receptors induces rapid gene transcription // Science. – 1986. – V. 234. – P. 80-83.

Grimm, R., Schicknick, H., Riede, I., Gundelfinger, E.D., Herdegen, T., Zuschratter, W., Tischmeyer, W. Suppression of *c-fos* induction in rat brain impairs retention of a brightness discrimination reaction // Learning & Memory. – 1997. – V. 3. – P. 402-413.

Grimm, R., Tischmeyer, W. Complex patterns of immediate early gene induction in rat brain following brightness discrimination training and pseudotraining // Beh Brain Res. – 1997. – V. 84. – P. 109-116.

Gubits, R.M., Smith, T.M., Fairhurst, J.L., Yu, H. Adrenergic receptors mediate changes in *c-fos* mRNA levels in brain // *Mol Brain Res.* – 1989. – V. 6. – P. 39-45.

Guthrie, K.M., Anderson, A.J., Leon, M., Gall, C. Odor-induced increases in *c-fos* mRNA expression reveal an anatomical "unit" for odor processing in olfactory bulb // *PNAS.* – 1993. – V. 90. – P. 3329-3333.

Guzowski, J.F., Setlow, B., Wagner, E.K., McGaugh, J.L. Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: A comparison of the immediate-early genes *Arc*, *c-fos*, and *zif268* // *J Neurosci.* – 2001. – V. 21. – P. 5089-5098.

Halazonetis, T.D., Georgopoulos, K., Greenberg, M.E., Leder, P. *c-Jun* dimerizes with itself and *c-Fos*, forming complexes of different DNA binding affinities // *Cell.* – 1988. – V. 55. – P. 917-924.

Handa, R.J., Nunley, K.M., Bollnow, M.R. Induction of *c-fos* mRNA in the brain and anterior pituitary gland by a novel environment // *NeuroReport.* – 1993. – V. 4. – P. 1079-1082.

Hasselmo, M.E., Rolls, E.T., Baylis, G.C. The role of expression and identity in the face-selective responses of neurons in the temporal visual cortex of the monkey // *Beh Brain Res.* – 1989. – V. 32. – P. 203-218.

Herrera, D.G., Figueiredo, B.F., Cuello, A.C. Differential regulation of *c-fos* expression after cortical brain injury during development // *Dev Brain Res.* – 1993. – V. 76. – P. 79-85.

Hess, U.S., Lynch, G., Gall, C.M. Changes in *c-fos* mRNA expression in rat brain during odor discrimination learning: Differential involvement of hippocampal subfields CA1 and CA3 // *J Neurosci.* – 1995a. – V. 15. – P. 4786-4795.

Hess, U.S., Lynch, G., Gall, C.M. Regional patterns of *c-fos* mRNA expression in rat hippocampus following exploration of a novel environment versus performance of a well-learned discrimination // *J Neurosci.* – 1995b. – V. 15. – P. 7796-7809.

Heurteaux, C., Messier, C., Destrade, C., Lazdunski, M. Memory processing and apamin induce immediate early gene expression in mouse brain // *Mol Brain Res.* – 1993. – V. 3. – P. 17-22.

Hockfield, S. Selected methods for antibody and nucleic acid probes. – Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993. – 659 pgs.

Horn, G., Nicol, A.U., Brown, M.W. Tracking memory's trace // *PNAS.* – 2001. – V. 98. – P. 5282-5287.

Houpt, T.A., Philopena, J.M., Wessel, T.C., Joh, T.H., Smith, G.P. Increased *c-fos* expression in nucleus of the solitary tract correlated with conditioned taste aversion to sucrose in rats // *Neurosci Lett.* – 1994. – V. 172. – P. 1-5.

Hubel, D. & Wiesel, T. Receptive fields of single neurons in the cat's striate cortex // *J Physiol.* – 1959. – V. 148. – P. 579-596.

Hughes, P., Beilharz, E., Gluckman, P., Dragunow, M. Brain-derived neurotrophic factor is induced as an immediate early gene following N-methyl-D-aspartate receptor activation // *Neuroscience.* – 1993. – V. 57. – P. 319-328.

Hunt, S.P., Pini, A., Evan, G. Induction of *c-fos*-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation // *Nature.* – 1987. – V. 328. – P. 632-634.

Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M.J., Wozniak, D.F., Koch, C., Genz, K., Price, M.T., Stefovská, V., Horster, F., Tenkova, T., Dikranian, K., Olney, J.W. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome // *Science.* – 2000. – V. 287. – P. 1056-1060.

Irwin, K.B., Craig, A.D., Bracha, V., Bloedel, J.R. Distribution of *c-fos* expression in brainstem neurons associated with conditioning and pseudo-conditioning of the rabbit nictitating membrane reflex // *Neuroscience Lett.* – 1992. – V. 148. – P. 71-75.

Jasmin, L., Gogas, K.R., Ahlgren, S.C., Levine, J.D., Basbaum, A.I. Walking evokes a distinctive pattern of Fos-like immunoreactivity in the caudal brainstem and spinal cord of the rat // *Neuroscience.* – 1994. – V. 58. – P. 275-286.

Jog, M.S., Kubota, K., Connolly, C.I., Hillegaart, V., Graybiel, A.M. Building neural representations of habits // *Science.* – 1999. – V. 286. – P. 1745-1749.

Johnson, R.S., Spiegelman, B.M., Papaioannou, V. Pleiotropic effects of a null mutation in the *c-fos* proto-oncogene // *Cell.* – 1992. – V. 71. – P. 577-586.

Jorgensen, M.B., Deckert, J., Wright, D.C., Gehlert, D.R. Delayed *c-fos* proto-oncogene expression in the rat hippocampus induced by transient global cerebral ischemia: an in situ hybridization study // *Brain Res.* – 1989. – V. 484. – P. 393-398.

Kaczmarek, L., Kaminska, B. Molecular biology of cell activation // *Exp Cell Res.* – 1989. – V. 183. – P. 24-35.

Kaczmarek, L., Nikolajew, E. C-Fos protooncogene expression and neuronal plasticity // *Acta Neurobiol Exp.* – 1990. – V. 50. – P. 173-179.

Kaczmarek, L., Siedlecki, J.A., Danysz, W. Proto-oncogene *c-fos* induction in rat hippocampus // *Mol Brain Res.* – 1988. – V. 3. – P. 183-186.

Kandel, E.R. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses // *Science.* – 2001. – V.294. – P.1030-1038.

Kandiel, A., Chen, S., Hillman, D.E. *c-fos* gene expression parallels auditory adaptation in the adult rat // *Brain Research.* – 1999. – V. 839. – P. 292-297.

Kasik, J.W., Wan, Y.-J. Y., Ozato, K. A burst of *c-fos* gene expression in the mouse occurs at birth // *Mol Cell Biol.* – 1987. – V. 7. – P. 3349-3352.

Kelly, K., Cochran, B.H., Stiles, C.D., Leder, P. Cell-specific regulation of the *c-myc* gene by lymphocyte mitogens and platelet-derived growth factor // *Cell.* – 1983. – V. 35. – P. 603-610.

Kendrick, K.M., Levy, F., Keverne, E.B. Changes in the sensory processing of olfactory signals induced by birth in sheep // *Science.* – 1992. – V. 256. – P. 833-836.

Kerr, J.E., Beck, S.G., Handa, R.J. Androgens selectively modulate *c-fos* messenger RNA induction in the rat hippocampus following novelty // *Neuroscience.* – 1996. – V. 74. – P. 757-766.

Kimpo, R.R., Doupe, A.J. FOS is induced by singing in distinct neuronal populations in a motor network // *Neuron.* – 1997. – V. 18. – P. 315-325.

Kleim, J.A., Lussnig, E., Schwarz, E.R., Comery, T.A., Greenough, W.T. Synaptogenesis and FOS expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning // *J Neurosci.* – 1996. – V. 16. – P. 4529-4535.

Kouzarides, T., Ziff, E. The role of the leucine zipper in the *fos-jun* interaction // *Nature.* – 1988. – V. 336. – P. 646-651.

Kruijer, W., Cooper, J.A., Hunter, T., Verma, I.M. Platelet-derived growth factor induces rapid but transient expression of the *c-fos* gene and protein // *Nature.* – 1984. – V. 312. – P. 711-716.

Kruijer, W., Schubert, D., Verma, I.M. Induction of the proto-oncogene *fos* by nerve growth factor // *PNAS.* – 1985. – V. 82. – P. 7330-7334.

Kubota, K., Niki, H. Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys // *J Neurophysiol.* – 1971. – V. 34. – P. 337-347.

Labiner, D.M., Butler, L.S., Cao, Z., Hosford, D.A., Shin, C., McNamara, J.O. Induction of *c-fos* mRNA by kindled seizures: Complex relationship with neuronal burst firing // *J Neurosci.* – 1993. – V. 13. – P. 744-751.

Lamprecht, R., Dudai, Y. Differential modulation of brain immediate early genes by intraperitoneal LiCl // *Neuroreport.* – 1995. – V. 7. – P. 289-293.

Lamprecht, R., Dudai, Y. Transient expression of c-Fos in rat amygdala during training is required for encoding conditioned taste aversion // *Learn Mem.* – 1996. – V. 3. – P. 31-41.

Lashley, K. Studies of cerebral function in learning // *Brain.* – 1921. – V. 44. – № 3. – P. 255-285.

Lau, L.F., Nathans, D. Identification of a set of genes expressed during the G0/G1 transition of cultured mouse cells // *The EMBO Journal.* – 1985. – V. 4. – P. 3145-3151.

Lau, L.F., Nathans, D. Expression of a set of growth-related immediate early genes in BALB/c 3T3 cells: Coordinate regulation with *c-fos* or *c-myc* // *PNAS.* – 1987. – V. 84. – P. 1182-1186.

Lederhendler, I., Schulkin, J. Behavioral neuroscience: challenges for the era of molecular biology // *TINS.* – 2000. – V. 23. – P. 451-454.

Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M., Abrous, D.N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus // *PNAS.* – 2000. – V. 97. – P. 153-158.

Lonstein, J.S., Simmons, D.A., Swann, J.M., Stern, J.M. Forebrain expression of *c-fos* due to active maternal behavior in lactating rats // *Neuroscience.* – 1998. – V. 82. – P. 267-281.

Mack, K.J., Mack, P.A. Induction of transcription factors in somatosensory cortex after tactile stimulation // *Mol Brain Res.* – 1992. – V. 12. – P. 141-147.

Margoliash, D. Acoustic parameters underlying the responses of song-specific neurons in the white-crowned sparrow // *J Neurosci.* – 1983. – V. 3. – P. 1039-1057.

Margoliash, D. Preference for autogenous song by auditory neurons in a song system nucleus of the white-crowned sparrow // *J Neurosci.* – 1986. – V. 6. – P. 1643-1661.

Mason, R.J., Rose, S.P.R. Lasting changes in spontaneous multi-unit activity in the chick brain following passive avoidance training // *Neuroscience.* – 1987. – V. 21. – P. 931-941.

Mason, R.J., Rose, S.P.R. Passive avoidance learning produces focal elevation of bursting activity in the chick brain: Amnesia abolishes the increase // *Beh and Neural Biol.* – 1988. – V. 49. – P. 280-292.

McCabe, B.J., Horn, G. Learning-related changes in Fos-like immunoreactivity in the chick forebrain after imprinting // *PNAS.* – 1994. – V. 91. – P. 11417-11421.

Melia, K.R., Ryabinin, A.E., Corodimas, K.P., Wilson, M.C., LeDoux, J.E. Hippocampal-dependent learning and experience-dependent activation of the hippocampus are preferentially disrupted by ethanol // *Neuroscience.* – 1996. – V. 74. – P. 313-322.

Melzer, P., Steiner, H. Stimulus-dependent expression of immediate-early genes in rat somatosensory cortex // *J Comp Neurology.* – 1997. – V. 380. – P. 145-153.

Messier, C., Mourre, C., Bontempi, B., Sif, J., Lazdunski, M., Destrade, C. Effect of apamin, a toxin that inhibits  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  channels, on learning and memory processes // *Brain Res.* – 1991. – V. 551. – P. 322-326.



Milanovic, S., Radulovic, J., Laban, O., Stiedl, O., Henn, F., Spiess, J. Production of the Fos protein after contextual fear conditioning of C57BL/6N mice // Brain Res. – 1998. – V. 784. – P. 37-47.

Milbrandt, J. Nerve growth factor rapidly induces *c-fos* mRNA in PC12 rat pheochromocytoma cells // PNAS. – 1986. – V. 83. – P. 4789-4793.

Mileusnic, R., Anokhin, K.V., Rose, S.P.R. Antisense oligodeoxynucleotides to *c-fos* are amnesic for passive avoidance in the chick // NeuroReport. – 1996. – V. 7. – P. 1269-1272.

Milner, B., Squire, L.R., Kandel, E.R. Cognitive neuroscience and the study of memory // Neuron. – 1998. – V.20. – P.445-468.

Miyachi, S., Hikosaka, O., Lu, X. Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning // Exp Brain Res. – 2002. – V. 146. – P. 122-126.

Montero, V.M. *C-fos* induction in sensory pathways of rats exploring a novel complex environment: Shifts of active thalamic reticular sectors by predominant sensory cues // Neuroscience. – 1997. – V. 76. – P. 1069-1081.

Montero, V.M., Jian, S. Induction of *c-fos* protein by patterned visual stimulation in central visual pathways of the rat // Brain Res. – 1995. – V. 690. – P. 189-199.

Mora, F., Rolls, E., Burton, M. Modulation during learning of the responses of neurons in the lateral hypothalamus to the sight of food // Exp Neurol. – 1976. – V. 53. – P. 508-519.

Moratalla, R., Vickers, E.A., Roberson, H.A., Cochran, B.H., Graybiel, A.M. Coordinate expression of *c-fos* and *jun B* is induced in the rat striatum by cocaine // J Neurosci. – 1993. – V. 13. – P. 423-433.

Morgan, J.I., Cohen, D. R., Hempstead, J.L., Curran, T. Mapping patterns of *c-fos* expression in the central nervous system after seizure // *Science*. – 1987. – V. 237. – P. 192-197.

Morgan, J.I., Curran, T. Role of ion flux in the control of *c-fos* expression // *Nature*. – 1986. – V. 322. – P. 552-555.

Morrow, B.A., Elsworth, J.D., Inglis, F.M., Roth, R.H. An antisense oligonucleotide reverses the footshock-induced expression of Fos in the rat medial prefrontal cortex and the subsequent expression of conditioned fear-induced immobility // *J Neurosci*. – 1999. – V. 19. – P. 5666-5673.

Mountcastle, V.B., Davies, P.W., Berman, A.L. Response properties of neurons of cat's somatic sensory cortex to peripheral stimuli // *J Neurophysiol*. – 1957. – V. 20. – P. 374-407.

Mountcastle, V.B. The evolution of ideas concerning the function of the neocortex // *Cerebral Cortex*. – 1995. – V. 5. – P. 289-295.

Muller, R., Bravo, R., Burckhardt, J., Curran, T. Induction of *c-fos* gene and protein by growth factors precedes activation of *c-myc* // *Nature*. – 1984. – V. 312. – P. 716-720.

Nakabeppu, Y., Ryder, K., Nathans, D. DNA binding activities of three murine Jun proteins: Stimulation by Fos // *Cell*. – 1988. – V. 55. – P. 907-915.

Narins, P.M., Capranica, R.R. Sexual differences in the auditory system of the tree frog *Eleutherodactylus coqui* // *Science*. – 1976. – V. 192. – P. 378-380.

Nieder, A., Wagner, H. Perception and neuronal coding of subjective contours in the owl // *Nature Neuroscience*. – 1999. – V. 2. – № 7. – P. 660-663.

Nikolaev, E., Tischmeyer, W., Krug, M., Matties, H. Kaczmarek, L. *c-fos* protooncogene expression in rat hippocampus and entorhinal cortex following titanic stimulation of the perforant path // *Brain Res.* – 1991. – V. 560. – P. 346-349.

Nikolaev, E., Werka, T., Kaczmarek, L. *C-fos* protooncogene expression in rat brain after long-term training of two-way active avoidance reaction // *Beh Brain Res.* – 1992. – V. 48. – P. 91-94.

Ogawa, T. Visual input to the cat's motor cortex // *J. Physiol.Soc.Jap.* – 1975. – V. 37. – № 11. – P. 369-370.

O'Keefe, J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat // *Exp Neurol.* – 1976. – V. 51. – P. 78-109.

O'Keefe, J. Do hippocampal pyramidal cells signal non-spatial as well as spatial information? // *Hippocampus.* – 1999. – V. 9. – P. 352-364.

Onodera, H., Kogure, K., Ono, Y., Igarashi, K., Kiyota, Y., Nagaoka, A. Protooncogene *c-fos* is transiently induced in the rat cerebral cortex after forebrain ischemia // *Neurosci Lett.* – 1989. – V. 98. – P. 101-104.

Papa, M., Pellicano, M.P., Welzl, H., Sadile, A.G. Distributed changes in *c-Fos* and *c-Jun* immunoreactivity in the rat brain associated with arousal and habituation to novelty // *Brain Res Bull.* – 1993. – V. 32. – P. 509-515.

Pardo, J.V., Fox, P.T., Raichle, M.E. Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography // *Nature.* – 1991. – V. 349. – P. 61-64.

Paxinos, G., Watson, C. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* – San Diego: Academic Press, 1997.

Paylor, R., Johnson, R.S., Papaioannou, V., Spiegelman, B.M., Wehner, J.M. Behavioral assessment of *c-fos* mutant mice // *Brain Res.* – 1994. – V. 651. – P. 275-282.

Penfield, W., Roberts, L. Speech and brain mechanisms. New Jersey: Princeton University Press, 1959.

Pich, E.M., Pagliusi, S.R., Tessari, M., Talabot-Ayer, D., van Huijsduijnen, R.H., Chiamulera, C. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine // *Science*. – 1997. – V. 275. – P. 83-86.

Pond, F., Sinnamon, H., Adams, D. Single unit recording in the midbrain of rats during shock-elicited fighting behaviour // *Brain Res*. – 1977. – V. 120. – P. 469-484.

Radulovic, J., Kammermeier, Spiess, J. Relationship between Fos production and classical fear conditioning: effects of novelty, latent inhibition, and unconditioned stimulus preexposure // *J Neurosci*. – 1998. – V. 18. – P. 7452-7461.

Ranck, J.B. Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. I. Behavioural correlates and firing repertoires // *Exp Neurol*. – 1973. – V. 41. – P. 461-531.

Rauschecker, J.P., Tian, B., Hauser, M. Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex // *Science*. – 1995. – V. 268. – P. 111-114.

Rauscher III, F.J., Sambucetti, L.C., Curran, T., Distel, R.J., Spiegelman, B.M. Common DNA binding site for Fos protein complexes and transcription factor AP-1 // *Cell*. – 1988. – V. 52. – P. 471-480.

Robertson, H.A., Peterson, M.R., Murphy, K., Robertson, G.S. D<sub>1</sub>-dopamine receptor agonists selectively activate striatal *c-fos* independent of rotational behavior // *Brain Res*. – 1989. – V. 503. – P. 346-349.

Rolls, E.T., Baylis, G.C. Size and contrast have only small effects on the responses to faces of neurons in the cortex of the superior temporal sulcus of the monkey // *Exp Brain Res*. – 1986. – V. 65. – P. 38-48.

Rolls, E., Roper-Hall, A., Sanghera, M. The latency of activation of neurons in the lateral hypothalamus and substantia innominata during feeding in the monkey // *Brain Res.* – 1979. – V. 64. – P. 121-135.

Romand, R., Ehret, G. Development of tonotopy in the inferior colliculus. I. Electrophysiological mapping in house mice // *Developmental Brain Research.* – 1990. – V. 54. – P. 221-234.

Rosen, K.M., McCormack, M.A., Villa-Komaroff, L., Mower, G.D. Brief visual experience induces immediate early gene expression in the cat visual cortex // *PNAS.* – 1992. – V. 89. – P. 5437-5441.

Ruppert, C., Wille, W. Proto-oncogene *c-fos* is highly induced by disruption of neonatal but not of mature brain tissue // *Mol Brain Res.* – 1987. – V. 2. – P. 51-56.

Ruzdijic, S., Pecovic, S., Kanazir, S., Ivkovic, S., Stojiljkovic, M., Rakic, L. Temporal and spatial preferences of *c-fos* mRNA expression in the rat brain following cortical lesion // *Brain Res.* – 1993. – V. 60. – P. 230-240.

Saffen, D.W., Cole, A.J., Worley, P.F., Christy, B.A., Ryder, K., Baraban, J.M. Convulsant-induced increase in transcription factor messenger RNAs in rat brain // *PNAS.* – 1988. – V. 85. – P. 7795-7799.

Sagar, S.M., Sharp, F.R., Curran, T. Expression of *c-fos* protein in brain: Metabolic mapping at the cellular level // *Science.* – 1988. – V. 240. – P. 1328-1331.

Sakata, S., Kitsukawa, T., Kaneko, T., Yamomori, T., Sakurai, Y. Task-dependent and cell-type-specific Fos enhancement in rat sensory cortices during audio-visual discrimination // *Eur J Neurosci.* – 2002. – V. 15. – P. 735-743.

Sambucetti, L.C., Curran, T. The Fos protein complex is associated with DNA in isolated nuclei and binds to DNA cellulose // *Science.* – 1986. – V. 234. – P. 1417-1419.

Schoenbaum, G., Chiba, A.A., Gallagher, M. Neural encoding in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during olfactory discrimination learning // *J Neurosci.* – 1999. – V. 19. – P. 1876-1884.

Schreiber, S.S., Baudry, M. Selective neuronal vulnerability in the hippocampus – a role for gene expression? // *TINS.* – 1995. – V. 18. – P. 446-451.

Sharp, F.R., Gonzalez, M.F., Hisanaga, K., Mobley, W.C., Sagar, S.M. Induction of the *c-fos* gene product in rat forebrain following cortical lesions and NGF injections // *Neurosci Lett.* – 1989. – V. 100. – P. 117-122.

Sharp, F.R., Liu, J., Nickolenko, J., Bontempi, B. NMDA and D1 receptors mediate induction of *c-fos* and *junB* genes in striatum following morphine administration: implications for studies of memory // *Behav Brain Res.* – 1995. – V. 66. – P. 225-230.

Sheng, M., Greenberg, M.E. The regulation and function of *c-fos* and other immediate early genes in the nervous system // *Neuron.* – 1990. – V. 4. – P. 477-485.

Shima, K., Tanji, J. Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward // *Science.* – 1998. – V. 282. – P. 1335-1338.

Shima, K., Tanji, J. Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements // *J Neurophysiol.* – 2000. – V. 84. – P. 2148-60.

Shvyrkov, V.B. Behavioral specialization of neurons and the system-selection hypothesis of learning // *Human memory and cognitive capabilities: mechanisms and performances* (Klix F, Hagendorf H, eds). – North-Holland: Elsevier Science Publishers BV, 1986. – P. 599-611.

Smeyne, R.J., Curran, T., Morgan, J.I. Temporal and spatial expression of a *fos-lacZ* transgene in the developing nervous system // *Mol Brain Res.* – 1992. – V. 16. – P. 158-162.

Smeyne, R.J., Vendrell, M., Hayward, M., Baker, S.J., Miao, G.G., Schilling, K., Robertson, L.M., Curran, T., Morgan, J.I. Continuous *c-fos* expression precedes programmed cell death *in vivo* // *Nature*. – 1993. – V. 363. – P. 166-169.

Smith, M.A., Banerjee, S., Gold, P.W., Glowa, J. Induction *c-fos* mRNA in rat brain by conditioned and unconditioned stressors // *Brain Res*. – 1992. – V. 578. – P. 135-141.

Staiger, J.F., Bisler, S., Schleicher, A., Gass, P., Stehle, J.H., Zilles, K. Exploration of a novel environment leads to the expression of inducible transcription factors in barrel-related columns // *Neuroscience*. – 2002. – V. 99. – P. 7-16.

Staiger, J.F., Masannek, C., Bisler, S., Schleicher, A., Zuschratter, W., Zilles, K. Excitatory and inhibitory neurons express c-Fos in barrel-related columns after exploration of a novel environment // *Neuroscience*. – 2002. – V. 109. – P. 687-699.

Stiebler, I., Ehret, G. Inferior Colliculus of the Mouse. I. A Quantitative Study of Tonotopic Organization, Frequency Representation, and Tone-Threshold Distribution // *Journal of Comp Neurol*. – 1985. – V. 238. – P. 65-76.

Stone, E.A., Zhang, Y., John, S., Filer, D., Bing, G. Effect of locus coeruleus lesion on *c-fos* expression in the cerebral cortex caused by yohimbine injection or stress // *Brain Res*. – 1993. – V. 603. – P. 181-185.

Swadlow, H.A., Hicks, T.P. Subthreshold receptive fields and baseline excitability of "silent" S1 callosal neurons in awake rabbits: contributions of AMPA/kainate and NMDA receptors // *Exp Brain Res*. – 1997. – V. 115. – P. 403-409.

Swank, M.W., Bernstein, I.L. c-Fos induction in response to a conditioned stimulus after single trial taste aversion learning // *Brain Res*. – 1994. – V. 636. – P. 202-208.

Swank, M.W., Ellis, A.E., Cochran, B.N. c-Fos antisense blocks acquisition and extinction of conditioned taste aversion in mice // *NeuroReport*. – 1996. – V. 7. – P. 1866-1870.

Swank, M.W., Schafe, G.E., Bernstein, I.L. c-Fos induction in response to taste stimuli previously paired with amphetamine or LiCl during taste aversion learning // *Brain Res*. – 1995. – V. 673. – P. 251-261.

Tanaka, K. Neuronal mechanisms of object recognition // *Science*. – 1993. – V. 262. – P. 685-688.

Tanji, J., Okano, K., Sato, K.C. Relation of neurons in the nonprimary motor cortex to bilateral hand movement // *Nature*. – 1987. – V. 327. – P. 618-620.

Teskey, G.C., Atkinson, B.G., Cain, D.P. Expression of the proto-oncogene *c-fos* following electrical kindling in the rat // *Mol Brain Res*. – 1991. – V. 11. – P. 1-10.

Thompson, R.F. The neurobiology of learning and memory // *Science*. – 1986. – V. 233. – P. 941-947.

Tischmeyer, W., Kaczmarek, L., Strauss, M., Jork, R., Matthies, H. Accumulation of *c-fos* mRNA in rat hippocampus during acquisition of a brightness discrimination // *Behavioral and Neural Biology*. – 1990. – V. 54. – P. 165-171.

Tolliver, B.K., Sganga, M.W., Sharp, F.R. Suppression of *c-fos* induction in the nucleus accumbens prevents acquisition but not expression of morphine-conditioned place preference // *Eur J Neurosci*. – 2000. – V. 12. – P. 3399-3406.

Tronel, S., Sara, S.J. Mapping of olfactory memory circuits: Region-specific *c-fos* activation after odor-reward associative learning or after its retrieval // *Learning & Memory*. – 2002. – V. 9. – P. 105-111.



Van Beveren, C., van Straaten, F., Curran, T., Muller, R., Verma, I.M. Analysis of FBJ-MuSV provirus and *c-fos* (mouse) gene reveals that viral and cellular *fos* gene products have different carboxy termini // *Cell*. – 1983. – V. 32. – P. 1241-1255.

Vann et al., Brown, M.W., Aggleton, J.P. Fos expression in the rostral thalamic nuclei and associated cortical regions in response to different spatial memory tests // *Neuroscience*. – 2000a. – V. 101. – P. 983-991.

Vann, S.D., Brown, M.W., Erichsen, J.T., Aggleton, J.P. Fos imaging reveals differential patterns of hippocampal and parahippocampal subfield activation in rats in response to different spatial memory tests // *J Neurosci*. – 2000b. – V. 20. – P. 2711-2718.

Villa, A.E.P., Tetko, I.V., Hyland, B., Najem, A. Spatiotemporal activity patterns of rat cortical neurons predict responses in a conditioned task // *PNAS*. – 1999. – V. 96. – P. 1106-1111.

Wahlsten, D. Single-gene influences on brain and behavior // *Annu Rev Psychol*. – 1999. – V. 50. – P. 599-624.

Wan, H., Aggleton, J.P., Brown, M.W. Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory // *J Neurosci*. – 1999. – V. 19. – P. 1142-1148.

Wang, Z.-Q., Ovitt, C., Grigoriadis, A.E., Mohle-Steinlein, U., Ruther, U., Wagner, E.F. Bone and haematopoietic defects in mice lacking *c-fos* // *Nature*. – 1992. – V. 360. – P. 741-745.

Weinberg, R.A. The action of oncogenes in the cytoplasm and nucleus // *Science*. – 1985. – V. 230. – P. 770-776.

Weiser, M., Baker, H., Wessel, T.C., Joh, T.H. Axotomy-induced differential gene induction in neurons of the locus ceruleus and substantia nigra // *Mol Brain Res*. – 1993. – V. 17. – P. 319-327.

Weissman, D.H., Woldorff, M.G., Hazlett, C.J., Mangun, G.R. Effects of practice on executive control investigated with fMRI // *Cog Brain Res.* – 2002. – V. 15. – P. 47-60.

Wenzel, A., Grimm, C., Marti, A., Kueng-Hitz, N., Hafezi, F., Niemeyer, G., Reme, C.E. *c-fos* controls the “private pathway” of light-induced apoptosis of retinal photoreceptors // *J Neurosci.* – 2000. – V. 20. – P. 81-88.

White, J.D., Gall, C.M. Differential regulation of neuropeptide and proto-oncogene mRNA content in the hippocampus following recurrent seizures // *Mol Brain Res.* – 1987. – V. 3. – P. 21-29.

Wiedenmayer, C.P., Barr, G.A. Developmental changes in *c-fos* expression to an age-specific social stressor in infant rats // *Beh Brain Res.* – 2001. – V. 126. – P. 147-157.

Wilson, M.A., McNaughton, B.L. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space // *Science.* – 1993. – V. 261. – P. 1055-1058.

Wilson, F.A., Rolls, E.T. The effects of stimulus novelty and familiarity on neuronal activity in the amygdala of monkeys performing recognition memory tasks // *Exp Brain Res.* – 1993. – V. 93. – P. 367-382.

Wirtshafter, D., Stratford, T.R., Shim, I. Placement in a novel environment induces Fos-like immunoreactivity in supramammillary cells projecting to the hippocampus and midbrain // *Brain Res.* – 1998. – V. 789. – P. 331-334.

Wisden, W., Errington, M.L., Williams, S., Dunnett, S.B., Waters, C., Hitchcock, D., Evan, G., Bliss, T.V.P., Hunt, S.P. Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord // *Neuron.* – 1990. – V. 4. – P. 603-614.

Wong, Y., Kwan, H., Mac Kay, W., & Murphy, J. Participation of precentral neurons in somatically and visually triggered movements in awake primates // *Brain Res.* – 1982. – V. 247. – P. 49-56.

Worley, P.F., Bhat, R.V., Baraban, J.M., Erickson, C.A., McNaughton, B.L. Barnes, C.A. Thresholds for synaptic activation of transcription factors in hippocampus: correlation with long-term enhancement // *J Neurosci.* – 1993. – V. 13. – P. 4776-4786.

Xiang, J.Z., Brown, M.W. Differential neuronal encoding of novelty, familiarity and recency in the regions of the anterior temporal lobe // *Neuropharmacology.* – 1998. – V. 37. – P. 657-76.

Zhang, Y.-Q., Ji, Y.-P., Mei, J. Behavioral training-induced c-Fos expression in the rat nucleus basalis of Meynert during aging // *Brain Research.* – 2000. – V. 879. – P. 156-162.

Zhu, X.O., Brown, M.W. Changes in neuronal activity related to the repetition and relative familiarity of visual stimuli in rhinal and adjacent cortex of the anaesthetized rat // *Brain Res.* – 1995. – V. 689. – P. 101-110.

Zhu, X.O., Brown, M.W., Aggleton, J.P. Neuronal signaling of information important to visual recognition memory in rat rhinal and neighbouring cortices // *Eur J Neurosci.* – 1995a. – V. 7. – P. 753-765.

Zhu, X.O., Brown, M.W., McCabe, B.J., Aggleton, J.P. Effects of the novelty or familiarity of visual stimuli on the expression of the immediate early gene *c-fos* in rat brain // *Neuroscience.* – 1995b. – V. 69. – P. 821-829.

Zhu, X.O., McCabe, B.J., Aggleton, J.P., Brown, M.W. Mapping visual recognition memory through expression of the immediate early gene *c-fos* // *NeuroReport.* – 1996. – V. 7. – P. 1871-1875.