

Неуловимая энграмма

Борис Жуков, «Что нового в науке и технике» №1-2, 2006

Поиск физиологических механизмов памяти длится уже около столетия. И только последнее время старые и новые гипотезы начинают получать экспериментальное подтверждение.

Лучшее украшение любой научной теории — сбывшееся предсказание, некое содержательное утверждение о том, чего к моменту публикации еще никто не видел, но что впоследствии обнаружилось. Совсем недавно, в ноябре 2005 года, такое случилось в нейрофизиологии. Группа исследователей из университета Карнеги-Меллона в Питтсбурге (штат Пенсильвания) во главе с Роберто Фернандесом изучала реакции пчелиного мозга на новые запахи. Изохронная методика позволяла воочию наблюдать активность множества отдельных клеток в нервных структурах, ответственных за восприятие запаха. А разработанный доктором Фернандесом метод обработки данных показал: с появлением нового запаха активность части наблюдаемых нейронов из независимой становилась согласованной — как у театральных зрителей, переходящих от обычных аплодисментов к бисированию. И эта согласованность сохранялась добрых две минуты после прекращения действия запаха.

Полученные результаты сенсационны сами по себе: по сути дела, американские физиологи видели не что иное, как реальный след события в работающем мозге живого существа. Но еще интересней то, что картина, увиденная группой Фернандеса, еще в 1949 году была описана канадским психологом Дональдом Хеббом. Именно так, по мнению Хебба, должна была выглядеть для внешнего наблюдателя первая фаза формирования следа внешнего события в нервной системе — фаза кратковременной памяти.

Помнить — значит предвидеть

Способность, именуемая памятью, присуща всем людям без исключения, и каждый из нас использует ее практически непрерывно. Но много ли мы знаем об этом явлении — хотя бы о том, что вообще такое «память»? Обычный ответ на этот вопрос: память — это способность создавать и хранить следы прошедших событий. Но царапина на камне — это тоже «след прошедшего события», и она может храниться довольно долго. Осадочные породы миллионами лет хранят отпечатки погребенных в них растений и животных, с поразительной точностью сохраняя их форму. Минералы помнят намагниченность, полученную при застывании из расплава, годовые кольца древесины отражают давно миновавшие засухи и морозы. Все эти и многие другие феномены нередко называют памятью, но понятно, что они принципиально отличаются от памяти живых существ.

Дело в том, что в памяти человека и животных отпечаток былого не только формируется и хранится, но и прямо влияет на дальнейшее поведение, позволяя своему обладателю узнавать предметы и явления окружающего мира. Пласт известняка с оттиском древнего листа никак не отреагирует на встречу с живым листом той же формы. И если нынешнее лето будет точной копией лета полувековой давности, древесный ствол об этом ничего не узнает. В то время как собака радостно приветствует знакомого человека, лосось безошибочно находит родной ручей по тончайшим оттенкам запаха и вкуса его воды, и даже плоский червь, лишенный всякого подобия мозга, быстро обучается не поворачивать туда, где его ждет удар током. Помнить — это значит уметь сравнивать прошлое с настоящим, некогда воспринятое — с воспринимаемым сейчас. Это означает уметь узнавать ситуации, в которые уже попадал, и действовать в них с учетом прежнего опыта; выделять и учитывать устойчивые и повторяющиеся сочетания при-



Роберто Фернандесу Галану и группе исследователей из университета Карнеги-Меллона удалось увидеть реальный след события в работающем мозге живого существа (фото с сайта www.andrew.cmu.edu)

знаков — скажем, голоса конкретного человека с его лицом, фигурой или походкой. Можно даже сказать, что помнить — это всегда в той или иной степени предвидеть.

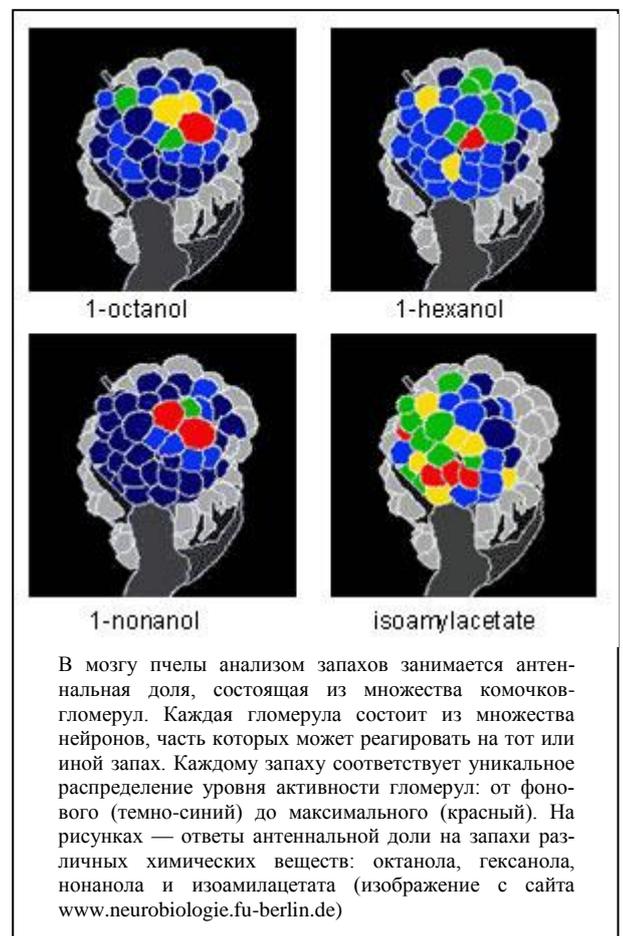
Именно поэтому, кстати, до сих пор остается нерешенным вопрос об универсальности феномена памяти. В разные времена находились исследователи, утверждавшие, что она есть, скажем, у растений. В самом деле, не так уж трудно найти в растительном организме какие-нибудь структуры, способные фиксировать внешние условия, — хотя бы те же годовые кольца. Проблема в том, чтобы показать, что прошлый опыт как-то влияет на текущее поведение организма — а для этого у растений надо найти что-то, что можно считать «поведением». Вокруг этого сломано немало научных копий, но весомых доказательств существования памяти у растений нет до сих пор.

Впрочем, успехи в изучении памяти у человека и высокоразвитых животных долгое время тоже были весьма скромны — хотя уж тут-то сомневаться в существовании предмета изучения не приходилось, да и интерес к нему был высоким во все времена. Одна из первых известных моделей памяти принадлежит знаменитому философу Диогену: память — это бочонок, в который складывают глиняные таблички с надписями, вынимая их потом по мере необходимости. За прошедшие с тех пор 24 века память сравнивали с оттиском печати на сургуче, типографской страницей, фонографом, автоматической телефонной станцией, компьютером — по этим моделям впору изучать историю техники. Ни одна из них не помогла понять, на какой глине и какими буквами пишутся эти таблички, и что за перо их пишет.

Термин и гипотеза

Отсутствие прогресса объяснялось просто: наука не располагала инструментами, позволявшими заглянуть внутрь работающего мозга. Первым, кто нашел возможность хотя бы краешком глаза заглянуть туда, был знаменитый русский физиолог Иван Павлов: открытый им в самом начале XX века феномен условного рефлекса дал в руки ученым простую и удобную для работы модель памяти. Используя ее, Павлов создал довольно стройную теорию: при многократном одновременном возбуждении двух нервных центров между ними возникает анатомическая связь, и в дальнейшем возбуждение одного центра будет автоматически вызывать возбуждение другого. Но инструментов для проверки этих построений ни у него, ни у кого-либо из его современников не было: о тончайших нервных процессах приходилось судить лишь по соотношению сравнительно простых внешних воздействий на подопытное животное и столь же простых физиологических ответов на них.

Если сам Павлов и его ученики считали это трудностью, которую нужно преодолеть, то возникшая в 1911 году в США школа бихевиористов возвела это ограничение в принцип: дескать, мы всё



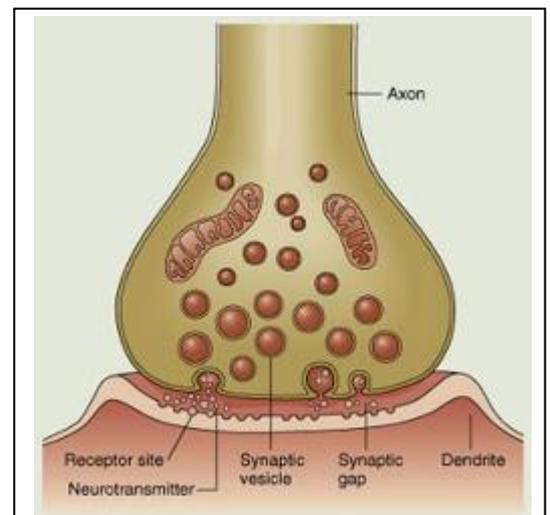
равно не знаем, что творится внутри мозга, так давайте не предаваться беспочвенным фантазиям, а изучать то, что можно изучать. Будем рассматривать животное как «черный ящик»: воздействовать на него различными стимулами, наблюдать его реакции и пытаться найти связь одного с другим. А всё остальное — от лукавого.

Тем не менее именно бихевиористы (главным предметом исследований которых стал как раз феномен обучения) сделали популярным термин «энграмма», придуманный в начале прошлого века Рихардом Земонам — немецким зоологом и теоретиком биологии, сторонником представления о памяти как об универсальном свойстве живого. У Земона этот термин означал яркое комплексное воспоминание, вызываемое простым стимулом, — как в знаменитом стихотворении Майкова «Емшан», где запах полыни пробуждает в душе хана образ родной степи. Бихевиористы придали слову «энграмма» иной смысл, назвав им гипотетическую запись в мозге, материальный носитель единичного воспоминания.

Понятно, что о природе этой записи или методах ее объективного изучения в ту пору и речи быть не могло. Однако к середине века экспериментальная психология, опыты над животными и делавшая свои первые шаги электрофизиология накопили огромное количество фактов. Обобщая их, уже знакомый нам Дональд Хебб в 1949 году постулировал существование двух принципиально разных типов памяти: кратковременной и долговременной. Вся приходящая от органов чувств информация попадает в кратковременную память на срок от нескольких минут до нескольких десятков минут. Затем большая ее часть безвозвратно стирается, а меньшая — фиксируется в долговременной памяти, где хранится неограниченно долго — годами и десятилетиями, возможно в течение всей человеческой жизни. Кратковременную память можно стереть и искусственно — например, электрошоком, охлаждением мозга, наркозом. Память долговременная практически нечувствительна к таким воздействиям — стереть ее можно только вместе с той нервной тканью, в которой она хранится. Да и это непросто: еще в 20-е годы учитель Хебба — Карл Лешли — вырабатывал у крыс условный рефлекс, после чего удалял им различные участки мозга. И так и не смог найти участок, удаление которого разрушало бы выработанный навык.

Идея «временной» и «постоянной» памяти сама по себе не так уж необычна: каждый из нас без запинки повторяет продиктованный собеседником номер телефона, а через полчаса не помнит ни единой цифры из него. И каждому случалось вдруг вспоминать номер, по которому мы последний раз звонили лет тридцать назад. Но Хебб пошел дальше, предположив, каков мог бы быть материальный субстрат каждого из этих видов памяти. Согласно гипотезе Хебба, кратковременная память — это циркуляция нервного импульса по замкнутой цепочке нейронов. Такой ансамбль клеток, перекидывающих друг другу импульс возбуждения, образуется всякий раз при поступлении в мозг новой информации от органов чувств. Если два сигнала поступили одновременно, принявшие их нейроны могут образовать общую цепочку. Процесс длится несколько минут, после чего происходит либо распадение ансамбля, либо консолидация энграммы — формирование устойчивого долговременного следа.

Последнее, по мнению Хебба, происходит в синапсах — специальных образованиях в точках контакта одного нейрона с другим. В упрощенном виде их работу можно представить так: приходящий импульс вызывает высвобождение сигнальных веществ — нейромедиаторов. Они изливаются в зазор между клетками (синаптическую щель), достигают поверхности другого нейрона и связываются там со специальными белками-рецепторами, встроенными в мембрану. Те открывают ионные каналы, электрический потенциал между внешней и внутренней стороной мембраны резко падает — и этот скачок рас-



Основной элемент мозга — синапс. Возбуждение одного нейрона высвобождает молекулы нейромедиатора (красные шарики), которые пересекают синаптическую щель и связываются с рецепторами (ямки), что изменяет состояние мембраны второго нейрона (изображение с сайта www.ashingtonhigh.northumberland.sch.uk)

пространяется по всей поверхности нейрона. Но в отличие от электрического реле синапс срабатывает не однозначно, а с некоторой вероятностью, зависящей от интенсивности приходящих импульсов, количества выделяющегося медиатора и числа рецепторов к нему в мембране нейрона-получателя.

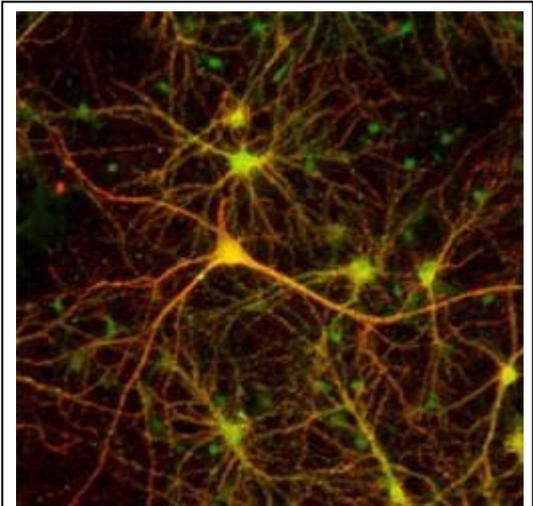
Хебб предположил, что если через данный синапс импульсы какое-то время идут чаще обычного, то в нем происходят перестройки, облегчающие прохождение сигнала. Если такое произойдет по всей цепочке нейронов, то в следующий раз сигнал, поступив в одно из ее звеньев, вызовет срабатывание всего ансамбля. Формирование такой устойчивой цепочки нейронов с «облегченным запуском» и есть элементарный акт запоминания. А сама она — не что иное, как энграмма, материальный след события.

Молекулярное обольщение

В конечном счете теорию Хебба можно рассматривать как модификацию теории Павлова. Главными «действующими лицами» выступали уже не участки коры, а отдельные нейроны, связь между ними возникала не за счет образования новых проводящих путей, а за счет перестройки имеющихся. Но основная идея была та же: одновременное возбуждение независимых нервных структур приводит к образованию устойчивой связи между ними. Сходным было и то, что обе теории оставались довольно умозрительными: тогдашняя физиология только-только начинала работать с электрической активностью отдельных нейронов и не имела средств для обнаружения клеточных ансамблей или анализа процессов, происходящих в синапсе.

Тем не менее уже в первые годы после публикации гипотезы Хебба отдельные ее пункты получили подтверждение. В середине 50-х известный нейрохирург и нейрофизиолог Уайлдер Пенфилд (работавший тогда, кстати, в одном городе с Хеббом — Монреале) начал свои опыты с прямой электрической стимуляцией височной коры у находящихся в сознании людей. Под ее действием пациенты с необычайной яркостью припоминали события, разговоры, знания, напрочь забытые много лет назад, — подтверждая тем самым тезис о том, что после перехода в долговременную память воспоминание хранится неограниченно долго, а забывание — это затруднение доступа к энграмме, а не разрушение ее самой. В 1959 году американские нейрофизиологи Дэвид Хьюбел и Торстен Визел обнаружили в затылочной (зрительной) коре кошки нейроны, реагирующие на абстрактные признаки: одни из них срабатывали, если в очертаниях объекта были прямые линии, другие фиксировали углы, третьи — движение (причем одни — горизонтальное, другие — вертикальное) и т. д. Это позволяло понять, как кодируется воспринятая информация в гипотетических нейронных ансамблях. В новом свете теперь выглядели классические работы русского невролога Сергея Корсакова, еще в конце XIX века описавшего больных, которые прекрасно помнили всё, что знали прежде, но не усваивали новую информацию. Они без труда вели интеллектуальную беседу, но, отвлекшись на несколько минут, начисто забывали, о чем шла речь. А тем, кто познакомился с ними уже после начала болезни, приходилось при каждой встрече представляться заново. С точки зрения теории Хебба синдром Корсакова представлял собой не что иное, как нарушение процесса консолидации следа.

Но тут перед охотниками за энграммой открылись новые перспективы. Как известно, 50-60-е годы были



Из культуры клеток человека или животного можно вырастить в пробирке искусственную нейронную сеть, побудив клетки превратиться в нейроны и установить контакты между собой. Такие сети демонстрируют способность к обучению (изображение с сайта www.bio.sci.osaka)



Исследования работы человеческого мозга сильно продвинулись после появления компьютерного томографа — прибора, позволяющего воочию увидеть степень активности любого участка мозговой ткани на любой глубине, не нанося испытуемому ни малейшей травмы (фото с сайта www.hitachimedservice.ru)

временем необычайного прогресса в понимании другой, еще более универсальной информационной системы живых существ — языка наследственности. Оказалось, что посредством всего четырех химических «букв» можно записать не только все особенности строения живого организма, но и формы его поведения — в том числе сложные и совершенные, поражающие своим разнообразием. Но если врожденное знание записано в виде последовательности нуклеотидов, то почему знание приобретенное должно кодироваться как-то иначе? Зачем природе два разных языка для записи информации — в том числе совершенно однотипной? Не логичнее ли предположить, что вожденная энграмма — это тоже какие-то линейные макромолекулы, может быть, те же нуклеиновые кислоты?

Правда, с главной героиней молекулярной биологии — ДНК — пришлось расстаться сразу: при интенсивном обучении с ней вроде бы что-то происходило, но ни количество, ни состав ее не менялись. Зато в нейронах, вовлеченных в процесс обучения, обнаружился активный синтез РНК и каких-то белков, и формирование долговременной памяти оказалось очень чувствительным к его блокированию. Вскоре последовали и знаменитые опыты по «переносу памяти»: плоских червей планарий обучали проходить Т-образный лабиринт, затем их измельчали, экстрагировали из них РНК, вводили необученным собратьям — и те учились гораздо быстрее. В мозге крыс, приученных избегать темноты, обнаружился пептид скотофобин — цепочка из 15 аминокислот, никогда не встречавшаяся в мозге обычных крыс, инстинктивно предпочитавших темные участки помещения. Казалось, вот-вот в руках ученых окажутся молекулы с записью индивидуального жизненного опыта.

Дальше всё шло по обычному сценарию научных обольщений: многообещающие результаты оказались плохо воспроизводимыми в других лабораториях, а более тщательное изучение процесса представило их совсем в ином свете. «Белки обучения» действительно удалось выделить и идентифицировать, но их молекулы не несли в себе никаких отпечатков запоминаемой информации: чему бы ни училось животное, белки у него образовывались при этом одни и те же. Никакого механизма, перекодирующего импульсы чувствительных нервов в последовательность нуклеотидов или аминокислот, найти не удалось. (И немудрено: главное достоинство нуклеиновых кислот — способность к матричному синтезу, когда новая молекула не подбирается «по буквке», а как бы отпечатывается с молекулы-образца. Использовать этот принцип для записи текущей информации — всё равно что конспектировать лекцию посредством типографского станка.) Поток работ, посвященных «молекулам памяти», мелел год от года и к середине 80-х годов практически иссяк.

Возвращение в синапс

Однако сказать, что молекулярный бум ничего не дал, все-таки нельзя. Подобно алхимикам, открывшим в бесплодных поисках философского камня множество веществ и явлений, искатели «молекул памяти» нашли вместо них немало интересного. Полученные ими данные об активном синтезе специфических белков в обучающихся нейронах оказались весьма полезны в 90-е годы, когда у ученых появилась возможность изучать процессы памяти на молекулярном уровне.

Как показали исследования Эрика Кендела (получившего за них Нобелевскую премию за 2000 год), запоминание начинается с ионов кальция, входящих в синапс из межклеточной среды во время прохождения нервного импульса. Если импульсы приходят слишком часто, кальций не успевает полностью выводиться в промежутках между ними, его концентрация растет, увеличивая выброс медиатора. На другом краю синаптической щели повышенное поступление медиатора вызывает не только «быстрый» электрический ответ мембраны, но и постепенное накопление неких сигнальных веществ. Достигая ядра клетки, они включают определенные гены. Группа российских физиологов во главе с Константином Анохиным установила, что это так называемые ранние гены. Их продуктом являются факторы транскрипции — белки, служащие командой начать синтез других белков. Эта цепочка химических посредников между исходным сигналом и конечным продуктом работает как каскадный усилитель: каждая молекула предыдущего уровня обеспечивает появление множества молекул следующего.

Цепь заканчивается синтезом целого ряда специфических синаптических белков: рецепторов, структурных белков, возможно, факторов роста. Их появление в синапсе приводит к резкому повышению эффективности его работы и даже увеличению его в размерах. И это уже необратимо — при последующем ослаблении стимуляции синапс не возвращается к прежнему состоянию. Что полностью соответствует ожидаемым свойствам энграммы: как обнаружил еще Павлов, однажды выработанный условный рефлекс никогда не угасает сам собой, без специального подавления.

Нетрудно видеть, что эта картина, нарисованная к концу 90-х трудами множества экспериментаторов, очень похожа на умозрительную схему, предложенную за полвека до этого Дональдом Хеббом. Конечно, Хебб не мог предвидеть роль кальция, механизмы регуляции активности генов или двухфазный ответ генетического аппарата. Но все основные положения его теории подтвердились одно за другим. Открытие питтсбургских физиологов ложится в картину последним мазком: согласованно работающие нейроны Фернандеса — это и есть гипотетические нейронные ансамбли Хебба, в которых поступивший от органов чувств сигнал может циркулировать после прекращения действия породившего его стимула.

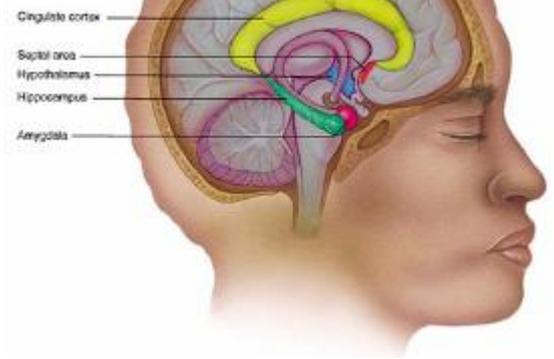
Заметим: Хебб постулировал этот процесс, опираясь на данные экспериментов с человеком и млекопитающими, а впервые обнаружен он был в мозге пчелы. Это наводит на мысль о том, что подобная схема организации памяти — не одно из возможных решений, а универсальный принцип работы нервной ткани.

Вопросы остаются

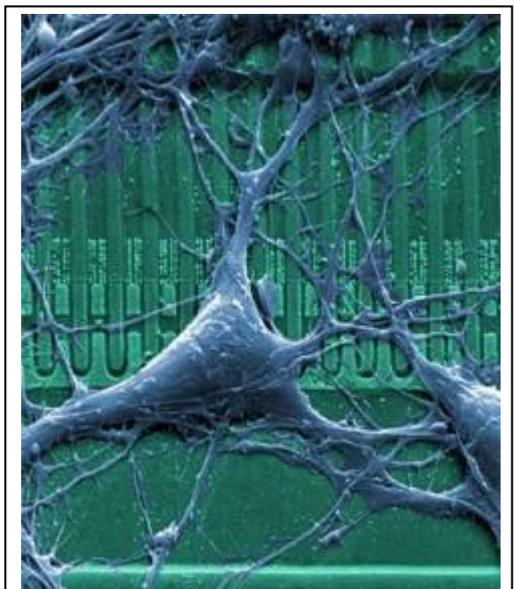
Итак, столетний поиск завершен, умозрительная энграмма идентифицирована с конкретными материальными образованиями и изменениями в них. Но наука — не детектив, где раскрытие главной загадки дает ответ и на все остальные.

Давно известно: если поместить инфузорию в сосуд с квадратным сечением, первое время она будет наткаться на стенки. Затем траектория ее перемещения станет более плавной: она станет двигаться по вписанной окружности, избегая соприкосновения со стенками. Не признавать это обучением было бы явной софистикой. Но инфузория вся состоит из одной-единственной клетки, на поверхности которой нет никаких синапсов. Где же в ней реализуется заветная энграмма?

С другой стороны, согласно вышеописанной теории, изменения, связанные с запоминанием, происходят во всех нейронах, вовлеченных в данную конкретную цепочку циркуляции импульса. Это очень хорошо объясняет, почему память не удается связать с каким-то конкретным местом мозга: никакие травмы и разрушения, если только они совместимы с жизнью, не стирают ее полностью. Но тогда непонятно, почему разрушение или патологическое перерождение гиппокампа — весьма ограниченного участка древней коры, запрятанного вглубь височной доли головного мозга, — однозначно приводит к развитию уже



Особую роль в процессах памяти играет так называемая лимбическая система мозга: та ламус (образование в центре), амигдала (шарик на толстом конце С-образной структуры), гиппокамп (толстая часть С-образной структуры) и мамиллярные тела (шарики на тонком конце). Эти структуры, лежащие в глубине каждого из полушарий, играют также ключевую роль в формировании эмоций (изображение с сайта www.mhhe.com)



Сегодня соединение нервных клеток с кремниевым микрочипом — уже не фантастика (фото с сайта www.inb.uni-luebeck.de)

знакомого нам синдрома Корсакова, неспособности к запоминанию новой информации? Получается, что энграммы хранятся по всему мозгу, но при этом для их формирования нужен неповрежденный гиппокамп.

В последнее время появились данные о возможности восстановления кратковременной памяти, стертой электрошоком или гипотермией. Восстановление это, правда, частичное и нестойкое. Но как бы то ни было, циркулирующий нервный импульс не может пережить воздействие, полностью угнетающее электрическую активность мозга. Значит, уже на стадии кратковременной памяти существует что-то, что способно пережить «выключение» мозга?

В тени восторжествовавшей теории Хебба уже появляются новые гипотезы, совсем иначе трактующие совокупность известных науке фактов. До формирования полного и непротиворечивого представления о механизмах памяти еще далеко.

<http://www.scorcher.ru/neuro/science/memory/mem4.php>