

ОБЗОРЫ,
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 612.822

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ПАМЯТЬ, НЕЙРОГЕНЕЗ И СИГНАЛ НОВИЗНЫ

© 2003 г. Е. Н. Соколов, Н. И. Незлина

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова,
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва,
e-mail: ensok@mail.ru

Поступила в редакцию 15.04.2002 г.

Принята в печать 24.05.2002 г.

В соответствии с предлагаемой гипотезой долговременная память представляет собой собрание “гностических единиц”, селективно настроенных на произошедшие события. Формирование долговременной памяти происходит при участии постоянно возникающих новых нейронов, которые дифференцируются из стволовых клеток в процессе нейрогенеза, в частности во взрослом организме. Превращение предшественников нейронов в “гностические единицы”, селективные в отношении соответствующих событий, дополняется участием гиппокампальных “нейронов новизны”, усиливающих приток информации, которая должна быть зафиксирована в долговременной памяти. Формированию “гностической единицы” предшествуют информационные процессы, происходящие в вентральной (“что?”) и дорзальной (“где?”) системах. Образование новой “гностической единицы”, селективно настроенной на определенное событие, является результатом комбинации возбуждения детектора характеристик стимула и сигнала новизны, генерируемого “нейронами новизны” гиппокампа.

Ключевые слова: долговременная память, нейрогенез, сигнал новизны, гностические единицы.

**ДЕКЛАРАТИВНАЯ, ПРОЦЕДУРНАЯ
И РАБОЧАЯ ПАМЯТЬ**

К декларативной памяти относят память на события (эпизодическая память) и смысловую (семантическая), которые характеризуются тем, что в них фиксируются и сохраняются следы поступающей информации [77]. Следы поступающих сигналов могут сохраняться в латентном, недоступном сознанию состоянии. Актуализация этих следов происходит в результате подключения рабочей, или оперативной, памяти. Удержание следов в рабочей памяти позволяет производить их сравнение между собой, а также с поступающими вновь сигналами [66]. В отличие от декларативной памяти, фиксирующей события, существует процедурная память, которую иногда называют моторной [74].

Декларативная память связана с темпоро-париетальной корой мозга (“интерпретирующая кора” по [59]). Электрическое раздражение этой области коры вызывает образы прошлого [4], а повреждение ведет к нарушению сложного синтеза, агнозии [5]. В результате обучения в антеровентральной части височной коры происходит формирование нейронов, избирательно настроенных на отдельные комплексные раздражители, использованные при обучении. Между этими нейронами образуются связи в соответствии с порядком применения стимулов в опыте [54, 55].

В качестве механизма декларативной памяти рассматриваются ассоциативные связи между ней-

ронами, сформировавшимися в онтогенезе [23]. Другой подход предполагает, что основу декларативной памяти образуют нейроны “резерва”, которые специализируются под влиянием поступающей информации [1, 6, 10]. В самом общем виде этот процесс специализации нейронов в долговременной памяти аналогичен процессу формирования детекторов в онтогенезе [2]. Отличие заключается в том, что нейрон декларативной памяти, образуя “гностическую единицу” [41], характеризуется селективностью в отношении комплексного стимула. Резервные нейроны образуют “очередь”. Если поступивший на детекторы стимул является новым и вызывает реакцию нейронов новизны гиппокампа, то синаптические связи детекторов с очередным “кандидатом на должность” “гностической единицы” изменяются в соответствии с поступившими от детекторов возбуждениями. Этот процесс “консолидации” связей образует короткий “сенситивный период”, аналогичный значительно более продолжительному сенситивному периоду формирования детекторов в онтогенезе. После окончания процесса консолидации связей синаптические связи становятся стабильными и сформированная “гностическая единица”, или “гештальт-детектор”, становится избирательно настроенным на данную комбинацию возбуждений детекторов. Процесс узнавания в этом случае заключается в активации этой “гностической единицы” поступившим на вход стимулом. Таким образом, по мере поступления новой информации

число “гностических единиц”, образующих декларативную память, увеличивается [7].

Особенностью долговременной декларативной памяти является стабильность сформировавшихся синапсов, позволяющая сохранять след на протяжении всей жизни организма. Такая стабильность синапсов предполагает экспрессию генов, специфически кодирующих рецепторы на определенных участках постсинаптической мембраны.

При формировании процедурной памяти под влиянием обучения происходит пластическая перестройка синапсов командного нейрона. Эти синаптические контакты не остаются неизменными, а перестраиваются под влиянием переучивания [66].

Рассмотренная выше схема, включающая представление о “резерве” потенциальных кандидатов на превращение в нейроны долговременной памяти, означает необходимость поддерживать жизнеспособность таких нейронов. Современные данные показывают, что содержать такой “резерв” нет необходимости – его заменяет нейрогенез; в этом случае нейроны формируются из недифференцированных стволовых клеток под влиянием сигналов новизны [31]. Другими словами, число кандидатов, способных стать дифференцированными нейронами, определяется в зависимости от количества той новой информации, которую организм получает.

При рассмотрении вопроса о механизмах, лежащих в основе селективности настройки “гностических единиц” на определенные события, необходимо обсудить принципы кодирования информации в нейронных сетях, общие для процессов восприятия и памяти.

ВЕКТОРНОЕ КОДИРОВАНИЕ В НЕЙРОННЫХ ЦЕПЯХ

Внешние стимулы отображаются на “детекторные карты”, образованные нейронами-детекторами, избирательно настроенными на определенные признаки сигнала. Наиболее подробно были изучены нейроны-детекторы ориентации линий [34]. Однако детекторный принцип является также универсальным механизмом кодирования цвета [84, 85], направления и скорости движения зрительных объектов [20], стереопсиса [13]. На входе детекторов имеется ограниченное число градуальных нейронов, образующих нейронные ансамбли (модули).

Отдельный стимул, прежде чем он поступает на детекторы, представлен комбинацией возбуждений таких нейронов, входящих в состав модулей. Эту комбинацию возбуждений формально можно представить вектором, компонентами которого являются активации этих нейронов. Исследование кодирования цветов и эмоциональных выражений

лиц показало, что эти векторы возбуждения равны по длине. Это означает, что формально стимулы посредством равных по длине векторов возбуждения отображаются на сферическую поверхность [8]. При действии внешнего стимула возбуждения модуля параллельно воздействуют на детекторы, образующие “детекторную карту”. Отдельные детекторы характеризуются разными комбинациями эффективности синаптических контактов. Комбинации синаптических эффективностей детекторов можно представить векторами. Таким образом, каждый детектор определяется специфическим вектором синаптических связей; эти векторы нейронов-детекторов равны по длине.

Каждый детектор умножает величину пресинаптического возбуждения на эффективность (вес) синаптического контакта и суммирует эти произведения. Такая операция соответствует “вычислению” скалярного произведения двух равных по длине векторов: вектора пресинаптических возбуждений и вектора синаптических весов данного детектора.

Скалярное произведение двух равных по длине векторов достигает максимума, когда векторы совпадают по направлению. При изменении сигнала на входе вектор возбуждения меняется и активирует максимально тот детектор, у которого синаптические веса окажутся прямо пропорциональны поступившим возбуждениям. Таким образом, принцип векторного кодирования, реализованный в возбуждении нейронов модуля и в композиции синаптических связей детекторов, позволяет объяснить, как ограниченное число нейронов в составе модуля порождает реакции множества селективных детекторов, представляющих стимулы на “детекторной карте”.

Принцип векторного кодирования реализуется в механизме формирования селективных “гностических единиц”. Пресинаптические возбуждения, поступающие на такую единицу-детектор, увеличивают синаптические веса прямо пропорционально этим возбуждениям. В результате вектор синаптических связей “гностической единицы” становится равным вектору пресинаптических возбуждений и “гностическая единица” становится гештальт-детектором, специфически настроенным на данную комбинацию пресинаптических возбуждений [7].

Пресинаптические возбуждения к формирующимся нейронам долговременной памяти поступают от детекторов, кодирующих качественные признаки (система “что?”) и пространственные признаки (система “где?”) представляющие зрительный, слуховой, тактильный и другие анализаторы [68].

СИСТЕМА “ЧТО” И СИСТЕМА “ГДЕ”

Наиболее подробно системы, кодирующие качественные и пространственные характеристики

поступающих стимулов, изучены для зрительного анализатора. При исследовании зрительных функций обезьяны [78] было установлено, что система “что?” и система “где?” образуют в коре головного мозга два отдельных пути: вентральный, ведущий от зрительной области к инферотемпоральной коре, и дорзальный, связывающий зрительную область с задней частью париетальной коры. Разрушение инферотемпорального отдела коры приводит к невозможности различать разные по форме объекты, а удаление задней части париетальной коры нарушает различение пространственных отношений. На основании этих результатов было сделано заключение, что вентральный путь связан с идентификацией объектов, а дорзальный – с определением их локализации. Первый был назван системой “что?”, а второй – системой “где?”. Обе системы представлены на корковом уровне [29].

Окончательная интеграция сигналов “что?” и “где?” при зрительном восприятии достигается в нейронах префронтальной коры, избирательно реагирующих на определенную комбинацию признаков. Это отчетливо обнаруживается при изучении “рабочей памяти” в отставленных реакциях, когда нужно сравнить предваряющий и императивный стимулы. При совпадении сигналов по качественным характеристикам и месту расположения избирательно реагируют именно такие нейроны префронтальной коры [60, 64].

Дорзальная система “где?” локализована в задней париетальной коре, а также в области МТ (middle temporal), обозначаемой у приматов как V5, и принимает участие в восприятии движения объекта. Отдельные клетки этой системы чувствительны к локализации объектов в трехмерном внешнем пространстве и реагируют на изменение бинокулярной диспаратности зрительных образов. Вентральная система “что?” включает кроме инферотемпоральной коры также зоны V3 и V4. Обе эти системы получают сигналы от V1, однако система “где?” получает еще сигналы через переднее двухолмие и подушку таламуса. Основной поток информации к системе “что?” идет через парвоцеллюлярный канал, представленный на уровне сетчатки мелкими ганглиозными клетками, к которому добавляется вклад магноцеллюлярного канала. Система “где?” получает информацию только через магноцеллюлярную структуру, для которой характерны крупные ганглиозные клетки. Парвоцеллюлярный путь и магноцеллюлярный путь разделены и на уровне наружного колленчатого тела. Парвоцеллюлярный путь, идущий от фовеа, образует четыре слоя клеток в наружном колленчатом теле, а магноцеллюлярный путь, представляющий всю сетчатку, – два слоя. Эти два пути обладают разными пространственно-временными характеристиками. Для парвоцеллюлярных нейронов характерна высокая пространственная частота стимуляции, а для магноцеллюлярных – высо-

кая временная частота. Таким образом, системы “что?” и “где?” обрабатывают информацию, выделяя качественные и пространственные характеристики поступающих стимулов [29, 65].

ФОРМИРОВАНИЕ СТИМУЛ-СЕЛЕКТИВНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИ-СЕЛЕКТИВНЫХ НЕЙРОНОВ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ

В работах [55, 56] было показано, что антеро-вентральная височная кора мозга связана с нейронами системы “что?” и нейронами гиппокампа. Под влиянием зрительных стимулов эти “нейроны памяти” височной коры становятся избирательно настроенными на определенные сочетания стимулов независимо от их ориентации, размера и цвета. Кроме того, между “нейронами памяти” образуются ассоциативные связи в соответствии с порядком следования стимулов в процедуре обучения. Активация гиппокампа является важным условием формирования стимул-селективной избирательности.

Кроме стимул-селективных нейронов долговременной памяти, образующихся в височной коре, следует выделять нейроны, особенностью которых является то, что они кодируют отдельные поведенческие акты. Формирование таких “поведенчески-селективных” нейронов связано с экспрессией в них ранних генов, продукты синтеза которых активируют экспрессию структурных генов. Сопоставление плотности нейронов, обнаруживших продукт экспрессии гена *c-fos* – транскрипционный фактор *c-Fos* – и числа нейронов, вовлеченных в кодирование новых поведенческих актов, выявило высокую корреляцию этих показателей. При этом такие поведенчески-специализированные нейроны преобладали в цингулярной коре, где формируются специализированные нейроны при обучении [2, 6].

Возникает вопрос, какие нейроны “запоминают” действующий сложный стимул: являются ли эти нейроны “резервными” [10] или уже имеющиеся селективные нейроны “переучиваются” и изменяют свою избирательность. “Переучивание” нейронов памяти маловероятно, так как в этом случае вообще нельзя было бы говорить о долговременной памяти, удерживающей события многолетней давности. Если принять гипотезу о существовании “резерва”, то трудно объяснить, почему этот “резерв” не расходуется сразу, создавая множество дублеров, селективных к одним и тем же стимулам. Из этого затруднения помогают выйти представления о зависимости формирования следа стимула от сигнала новизны гиппокампа.

Видимо, следует различать формирование нейронов долговременной памяти височной коры и нейронов гиппокампа, которые, являясь более короткоживущими, участвуют в формировании ней-

ронов долговременной памяти. С.Мак Гир и Р.Девис [51] развили оригинальную теорию интенсивного нейрогенеза в гиппокампе. Они нашли, что мыши, лишённые гена пресенилина (presenilin-1), обнаруживают отсутствие эффекта влияния “обогащенной среды” на нейрогенез в гиппокампе. Одновременно эти мыши характеризовались устойчивой памятью на выработанную реакцию страха. Делается заключение, что нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа служит средством “очистения” гиппокампа от накопления более ранних следов памяти. Нейрогенез в гиппокампе с этой точки зрения все время делает гиппокамп способным формировать новые следы памяти, утрачивая ранее образованные [25]. Важно подчеркнуть, что такое снижение нейрогенеза в гиппокампе не ведет к нарушению обучения, показывая, что возникновение гранулярных нейронов не является необходимым для формирования долговременной памяти. Нейрогенез в гиппокампе служит “обновлению” в нем устаревших следов, происходящему после консолидации в коре мозга долговременного следа памяти. Тем самым гиппокамп может непрерывно обрабатывать новую информацию.

Вновь возникшие нейроны в зубчатой извилине гиппокампа образуют тот субстрат, который связан с длительной потенциацией. Показано, что в гиппокампе при воздействии низких доз гамма-излучения происходит резкое ограничение пролиферации предшественников гранулярных клеток, которое сопровождается избирательной блокадой длительной потенциации [72]. Авторы работы делают заключение, что именно вновь возникшие гранулярные клетки определяют пластичность зубчатой извилины и, поскольку именно она образует основной афферентный вход гиппокампа, пластичность его вновь сформировавшихся нейронов играет важную роль в обучении и памяти.

НЕЙРОГЕНЕЗ КАК ИСТОЧНИК НОВЫХ НЕЙРОНОВ

Открытие генеза новых нейронов у взрослого организма принадлежит Дж.Альтману [11], однако оно не сразу было принято научным сообществом. Только спустя десятилетия стали появляться работы, в которых проводились исследования этого феномена у грызунов [17, 37], пресмыкающихся [47], приматов [30, 42] и человека [24], и их число стремительно увеличивалось. В настоящее время нейрогенез в мозге разных животных и человека твердо доказан. Научный интерес сместился на проследивание дальнейшей судьбы заново возникших нервных клеток и выяснение их функций [33].

Было установлено, что новые нервные клетки возникают в субэпендимальной ткани желудочков мозга и центрального канала спинного мозга [36, 70] и представляют собой самовосстанавливающи-

еся клетки-предшественники, которые мигрируют в различные структуры.

Тот факт, что новая клетка возникла в результате деления клетки-предшественника и что эта клетка является нейроном, доказывается методом двойной метки. Введение 3Н-тимидина или бромодеооксиуридина (BrdU) позволяет установить факт деления, так как тимидин (или уридин) включается только во время деления клетки, когда формируется комплементарная цепь ДНК. Обработка срезов мозга антителами, специфичными в отношении белков нейронов, позволяет установить, какие именно из заново возникших клеток являются нейронами. Исследование числа вновь синтезированных нейронов в разное время после введения 3Н-тимидина или BrdU позволяет установить продолжительность их жизни. Критерием того, что заново синтезированные нейроны действительно функционируют, служит регистрация их электрической активности [67].

Важным направлением исследований нейрогенеза является проследивание путей миграции в мозге вновь образовавшихся нейронов. В какие именно нейроны будут трансформированы стволовые клетки, зависит от возраста организма: с возрастом полипотентность стволовых клеток сменяется их специализацией; при этом увеличивается число нейронов, встраивающихся в структуры переднего мозга. Это отчетливо проследивается у певчих птиц: локальные интернейроны встраиваются в участок гиперстриатума, где происходит запечатление мелодии. Проекционные нейроны дают аксоны к моторным ядрам, связанным с исполнением песни. Фактором, влияющим на нейрогенез, является смерть специфических нейронов: избирательное повреждение лазером определенных нейронов гиперстриатума стимулирует нейрогенез именно таких нейронов [67].

Вновь образовавшиеся клетки, мигрирующие в мозг, направляются в зубчатую извилину гиппокампа, а также в неокортекс [12, 28, 31, 37, 63 и др.]. У приматов новые нейроны мигрируют в префронтальную, заднюю теменную и верхнюю височную области коры мозга; в дальнейшем эти клетки дифференцируются в нейроны, астроциты или олигодендроциты [52, 82]. В работе [62] показано, что вновь возникшие нейроны гиппокампа обладают типичной нейронной морфологией. Кроме того, при внутриклеточной регистрации они обнаруживают устойчивый мембранный потенциал и потенциал действия. Тот факт, что эти нейроны встроились в нейронную сеть, доказывается наличием у них синаптических потенциалов, аналогичных тем, какие имеют гранулярные клетки, исходно находящиеся в гиппокампе. Эти данные свидетельствуют, что вновь образовавшиеся нейроны встраиваются в нейронную сеть, образуя синаптические контакты с другими нейронами.

Превращение полипотентных стволовых клеток в процессе дифференциации в высокоспециализированные нейроны определяется той микросредой, в которой они оказываются в результате миграции. Эта микросреда представлена множеством аксонных окончаний, стремящихся установить синаптические контакты, в противном случае новые клетки погибают. Набор трансмисмиттеров индуцирует формирование соответствующего пула постсинаптических рецепторов на дифференцирующейся стволовой клетке, что делает ее адекватной микросреде и позволяет “встроиться” в нейронную сеть [15, 16].

Примером непрерывного обновления нейронов может служить обонятельный эпителий, содержащий три вида клеток, – опорные, базальные и обонятельные нейроны. Базальные клетки являются стволовыми: из них образуются обонятельные нейроны. Это происходит путем деления базальных клеток – одна дочерняя клетка остается стволовой (способной снова делиться по той же схеме), а другая дифференцируется в обонятельный нейрон. Каждый обонятельный нейрон у млекопитающих служит около месяца, после чего заменяется новым. При дифференцировании базальной клетки в обонятельный нейрон от него отрастает новый аксон, устанавливающий заново синаптические связи [32]. Обонятельная луковица непрерывно пополняется заново сформированными нейронами, возникающими из стволовых клеток субвентрикулярной области бокового желудочка в течение всей жизни животного [75]. Эти предшественники нейронов или умирают, или мигрируют по “ростральному миграционному пути” в обонятельную луковицу, где они входят в гранулярный или перигломерулярный слой, превращаясь в локальные интернейроны [48, 58]. Миграция предшественников из субвентрикулярной области в обонятельную луковицу происходит при участии молекул адгезии нейронов. Мыши с отсутствием гена, кодирующего молекулы адгезии, обнаруживают нарушение такой миграции, в результате чего предшественники нейронов скапливаются вдоль пути миграции, а размер обонятельной луковицы уменьшается [76].

Вновь дифференцируемые интернейроны обонятельной луковицы являются тормозными ГАМКергическими клетками, образующими тормозные синапсы на митральных клетках, формируя их ритмическую активность. Уменьшение числа этих интернейронов у животных с отсутствием гена, кодирующего молекулы адгезии, ведет к нарушению различения запахов [27]. Интернейроны обонятельной луковицы различны по морфологии, физиологическим характеристикам и локализации. Можно предположить, что окончательная их дифференциация происходит при образовании синаптических связей со специфическими митральными клетками. Частотные характеристики электрической активности обонятельной лукови-

цы лежат в диапазоне гамма-ритма, обеспечивая эффективную передачу сигналов в нейронных сетях. Таким образом, специфическая локализация интернейронов обонятельной луковицы определяет специфику запаха, а частота пачек обеспечивает эффективную передачу информации в обонятельную кору мозга.

В работе [27] в качестве показателя различения запахов использовалась методика, основанная на угасании поведенческих реакций при многократном применении одного и того же запаха. Критерием служило увеличение времени принюхивания в случае замены одного запаха другим; таким образом измерялась эффективность образования следа знакомых запахов. У мышей с нарушенной миграцией предшественников интернейронов за счет выключения гена адгезии наблюдалось сокращение времени обнюхивания и снижение эффективности различения запахов. При этом абсолютный порог обнаружения запаха не менялся. Следует подчеркнуть, что время принюхивания – это время исследовательской деятельности, активации ориентировочного рефлекса, который связан с “нейронами новизны” гиппокампа. Можно предположить, что отсутствие молекул адгезии повлияло и на миграцию другого пула стволовых клеток, дифференцирующихся в нейроны зубчатой извилины гиппокампа и тем самым ослабляющих эффективность всех форм исследовательской активности, в том числе и исследование запахов. Однако это не было изучено авторами приведенной статьи.

Устойчивое сохранение геноза нейронов обонятельной луковицы в течение всей жизни животного и присутствие такого механизма на разных уровнях эволюционного развития говорит о фундаментальной значимости этого процесса. В обонятельной луковице происходит как смерть нейронов, так и увеличение их числа за счет нейрогенеза, и это позволяет оптимизировать различение запахов. По-видимому, такая оптимизация достигается формированием новых детекторов запахов, отвечающих характеристикам внешней среды при одновременном устранении тех детекторов, которые перестали ей соответствовать.

Уменьшение числа интернейронов обонятельной луковицы, с нашей точки зрения, ведет к уменьшению числа детекторов запахов, что снижает возможности дискриминации запахов, не влияя на абсолютный порог. Таким образом, отсутствие молекул адгезии, видимо, ведет к нарушению двух путей миграции стволовых клеток: к обонятельной луковице и к зубчатой извилине гиппокампа. Первое сопровождается уменьшением числа детекторов запаха, второе снижает уровень исследовательского поведения.

За последние годы появились данные, что генерация, восполнение и выживание новых нейронов во взрослом мозге подчиняется принципам, сход-

ным с принципами, которые лежат в основе формирования развивающегося мозга: смерть нейронов, сенсорный опыт, уровень активности, обучение. Так, нейрогенез у взрослых крыс увеличивается при ассоциативном обучении, которое происходит при участии гиппокампа, но увеличения не происходит при обучении, когда участие гиппокампа не требуется [30, 67].

Установлено, что у взрослых крыс, содержащихся в “обогащенной среде”, увеличивается нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа; кроме того, оказалось, что эти животные лучше выполняют задачи, связанные с пространственным обучением [57]. Мыши (особенно в раннем возрасте) после пребывания в “обогащенной среде” лучше обучались в водном лабиринте Морриса, и эти показатели коррелировали с увеличением нейрогенеза в гиппокампе [79]. Характер двигательной реакции на новизну окружающей обстановки коррелирует с нейрогенезом в зубчатой извилине гиппокампа [44].

Мышей линии 129/SvJ, у которых нейрогенез в гиппокампе значительно ниже, чем у инбредных мышей других линий и которые хуже обучаются, помещали в “обогащенную среду” (неодушевленные объекты и социальные контакты). Содержание в таких условиях вдвое увеличивало пролиферацию клеток в зубчатой извилине по сравнению с мышами, содержащимися в обычных условиях. Интересно, что мыши после пребывания в “обогащенной среде” изменяли свое поведение – становились более подвижными и активными [38].

Обычно, говоря о стимуляции нейрогенеза во взрослом организме, подчеркивают роль “обогащенной среды”, имея в виду как предметную сложность, так и социальные контакты. Оказалось, однако, что в группе мышей, подвергавшихся длительной, но однообразной стимуляции, число вновь образованных гранулярных нейронов зубчатой извилины гиппокампа не превосходило их число у животных контрольной группы. Можно заключить, что именно новизна сложных стимулов, а не их простое повторение, создают эффект влияния “обогащенной среды” [39].

Исследование нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа, долговременной потенциации и скорости обучения в водном лабиринте у мышей, содержащихся в клетке с вращающимся колесом, показало, что двигательная активность увеличивает нейрогенез, синаптическую пластичность и способствует обучению [61].

В механизме влияния на нейрогенез новизны информации участвует серотонин. Нарушение синтеза серотонина или избирательное разрушение серотонинергических нейронов приводит к уменьшению числа заново возникших клеток как в зубчатой извилине гиппокампа, так и в субвентрикулярной зоне [14].

Другими факторами, стимулирующими нейрогенез, являются некоторые повреждающие воздействия. Имеются данные, что число нервных клеток в зубчатой извилине гиппокампа увеличивается после ишемии мозга [35, 46] и судорожной активности [24, 69]. По-видимому, сигнал гибели нейронов мозга служит компенсаторным фактором, усиливающим нейрогенез.

Следует упомянуть, что нейрогенез угнетают стрессорные воздействия. Так, повторный стресс вызывает атрофию дендритов в области СА3 гиппокампа; острый и хронический стресс подавляют нейрогенез в гранулярных нейронах зубчатой извилины [49]. У человека при ряде психических нарушений обнаружена методом магнитного ядерного резонанса избирательная атрофия в гиппокампе, сопровождающаяся нарушениями декларативной, пространственной и контекстуальной памяти [50]. Пренатальный стресс у крыс вызывает снижение нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа, а также ухудшение выполнения задач при обучении [26, 45].

РОЛЬ ГИППОКАМПА В ФОРМИРОВАНИИ НЕЙРОНОВ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ

Возникновение сигнала новизны в гиппокампе связано с активацией мшистых волокон гранулярных клеток зубчатой извилины, получающих сигналы от клеток энторинальной коры через перфорантный путь и образующих синапсы на пирамидных клетках гиппокампа. Стимуляция мшистых волокон у взрослых крыс, приводящая к длительной потенциации, достаточна, чтобы увеличить число вновь возникших клеток зубчатой извилины. Таким образом, стимуляция гранулярных клеток сама вызывает их нейрогенез в гиппокампе [21].

В работах Я. Мияшита [55, 56] подчеркивалось, что “обучающиеся” нейроны долговременной памяти у приматов локализованы в височной коре, получают сигналы от высших отделов зрительной системы “что?” и, кроме того, эти “нейроны памяти” связаны с гиппокампом. При разрушении гиппокампа страдает кратковременная память, тогда как память в отношении ранее усвоенных знаний остается. При поражении нейронов долговременной памяти (болезнь Альцгеймера) утрачивается ранее накопленный опыт.

В исследовании [54] показано, что при выполнении двигательной условной реакции на зрительные стимулы, многократно воспроизводимые вместе, происходит их ассоциация в долговременной памяти в результате образования связей между нейронами, которые воспринимают каждый из этих стимулов. Отдельные клетки в инферотемпоральной коре обезьяны после выработки поведен-

ческой ассоциации демонстрируют сходство ответов на два последовательных зрительных стимула: нейрон, сначала реагирующий только на один стимул, в результате ассоциации начинает отвечать и на второй стимул. По мере продолжения обучения в течение нескольких часов реакции нейронов на оба стимула становятся все более сходными.

Формирование нейронов долговременной памяти представляет собой отбор новой информации. Из всех паттернов, поступающих от системы “что?”, фиксируются в долговременной памяти только новые – те, которые вызывают активацию “нейронов новизны” гиппокампа. Нейроны “резерва” образуют “очередь”, из которой под влиянием сигналов новизны последовательно формируются “нейроны памяти”. Нейроны гиппокампа отвечают на новые стимулы “сигналом новизны”, который представляет собой нейронную активность, возникающую в гиппокампе как результат рассогласования поступающего воздействия и сложившейся ранее нервной модели стимула. Сигнал новизны в виде спайкового разряда “нейронов новизны” гиппокампа сопровождается выделением из их пресинаптических окончаний кроме классического медиатора еще и факторов роста нервов. Сигнал новизны исчезает по мере повторения [3]. Другая группа нейронов – нейроны тождества – усиливают свои реакции по мере повторения стимула. Возможно, что эти нейроны ограничивают формирование нейронов долговременной памяти.

Подтверждение того, что заново сформированные нейроны действительно участвуют в образовании следов памяти, было получено в экспериментах на взрослых крысах при сравнении эффективности образования ассоциаций (обучение, зависимое от гиппокампа) на фоне высокого и низкого уровня нейрогенеза. При высокой вероятности генерации новых клеток способность формировать следы оказалась выше [71]. Процесс обучения в задачах, связанных с гиппокампом, также увеличивает число гранулярных клеток гиппокампа [39], а новизна комплексных стимулов усиливает влияние “обогащенной среды” на нейрогенез в гиппокампе в большей степени, чем простое повторение комплексных стимулов [40].

Сигнал “нейронов новизны” включает “пржектор внимания” как компонент ориентировочной реакции [9]. Это означает, что формирование нейронов долговременной памяти связано с актом внимания. После того как “нейрон памяти” сформировался, его синаптические контакты уже не меняются, и он длительно хранит след стимула.

НЕЙРОГЕНЕЗ, АПОПТОЗ И СТАРЕНИЕ

Вновь образованные нейроны частично умирают, однако оставшиеся могут длительно сохраняться.

Программируемая смерть нейронов (апоптоз) является важным механизмом онтогенетического развития, устраняя те нейроны, которые не смогли установить соответствующие синаптические контакты. В условиях культуры ткани запуск программируемой смерти нейронов можно вызвать, создавая низкую концентрацию калия в окружающей среде. Апоптоз включает механизм, зависящий от транскрипции генов *c-fos*, *c-jun*, циклина *D1*, а также экспрессию поздних структурных генов. Поэтому апоптоз может быть заблокирован ингибированием синтеза белка и РНК. Исследование экспрессии генов при снижении концентрации калия показало, что экспрессируются одновременно и гены выживания, и гены апоптоза. Погибает только часть нейронов. Это указывает на то, что нейроны исследуемой популяции по-разному реагируют на такое воздействие [18].

Старение связано со значительным снижением плотности холинергических волокон в неокортексе. Снижение функций нейронов с возрастом обнаруживается в базальных ядрах переднего мозга, содержащих холинергические нейроны, а также в мезенцефалических структурах, где локализованы тела дофаминергических нейронов. Эти образования оказывают модулирующее влияние на кору мозга. С возрастом синтез трансммиттеров в этих нейронах убывает, и плотность их аксонных окончаний в коре уменьшается. Введение фактора роста нервов в область локализации тел холинергических нейронов восстанавливает их функции и плотность нервных окончаний в коре [19].

Нормальный процесс старения у приматов сопровождается значительным снижением холинергической иннервации коры. Составляя незначительную часть всех синапсов, холинергические синапсы, оказывая модулирующее влияние, существенно влияют на возбудимость неокортекса и гиппокампа, что в свою очередь определяет протекание таких базовых когнитивных процессов, как внимание и память. Эти связанные с возрастом изменения можно восстановить, вводя клетки, содержащие ген фактора роста нервов, который восстанавливает атрофированные тела холинергических нейронов базальных ганглиев. Кроме того, фактор роста нервов способствует восстановлению холинергической иннервации в различных областях коры мозга. При этом трансплантаты, продуцирующие фактор роста нервов, действуют преимущественно на области коры, соответствующие тем участкам базальных ядер, в которые были введены трансплантаты. Нейроны базальных ганглиев с возрастом не теряют способности отвечать на действие фактора роста нервов увеличением плотности синапсов в коре. Механизм действия этого фактора на регенерацию холинергической иннервации коры мозга, по-видимому, включает активацию внутриклеточных киназ [19].

Нейрогенез в гиппокампе резко снижается в старческом возрасте. Однако снижение уровня кортикостероидов у старых крыс восстанавливает процесс пролиферации, увеличивая число вновь образовавшихся гранулярных нейронов гиппокампа. Это говорит о том, что популяция стволовых клеток при старении сохраняется, а нейрогенез снижен в результате действия кортикостероидов. Можно предположить, что старческий дефицит запоминания связан с ограничением нейрогенеза, которое, завися от концентрации кортикостероидов, само является обратимым [15].

Вновь возникшие нейроны “обучаются через сенсорный вход”. Так, при перерезке слухового нерва у птиц происходит нарушение пения, более выраженное у молодых, чем у старых, у которых сохраняется “старая мелодия”. По-видимому, включение новых нейронов, не успевших еще “обучиться”, нарушает исполнение. Чем меньше новых нейронов формируется у глухих старых птиц, тем устойчивее исполнение ранее усвоенной мелодии [67].

Значительный интерес представляет влияние на процесс старения новой информации Клинические данные указывают, что получение высшего образования отрицательно коррелирует с риском развития деменции, связанной с болезнью Альцгеймера и Паркинсона. “Обогащенная среда” снижает спонтанный апоптоз в гиппокампе, а также оказывает защитное действие в отношении судорожной активности, токсического действия перевозбуждения и возникновения инсульта. Это положительное действие “обогащенной среды” опосредовано экспрессией ряда трофических факторов. Особенно важное значение имеет фактор генетической транскрипции, участвующий в индукции экспрессии факторов роста [83].

ВСТРАИВАНИЕ НОВЫХ НЕЙРОНОВ В НЕЙРОННЫЕ СЕТИ

Регистрация активности сенсорных нейронов гиперстриатума птиц показывает, что большинство из них селективно настроено на собственную песню. Это относится и к проекционным нейронам генерации мелодии. Внутриклеточная регистрация вновь образованных проекционных нейронов открывает перспективу изучить, как меняются характеристики этих нейронов во времени в связи с их включением в нейронную сеть. Включение новых нейронов в нейронную сеть обеспечивает ее пластичность, а длительное сохранение части таких нейронов определяет стабильность нейронной сети. Вновь сформировавшиеся нейроны являются основой фиксации следов новых воздействий, а сохранение нейронов обеспечивает стабильность долговременной памяти. Роль заново возникающих нейронов в реализации поведенческих реакций состоит в том, что после нарушения целостности структуры мозга, связанной с определенной

функцией, восстановление утраченной функции происходит в результате миграции в эту область мозга вновь образующихся нейронов. Так, у птиц после разрушения области ядра, ответственного за пение, восстановление происходит при миграции туда новых нервных клеток [67].

Новый нейрон, попадая в результате миграции в нейронную сеть, должен установить синаптические контакты с соседними клетками и направить свой аксон к специфической целевой клетке (это, в частности, относится к проекционным нейронам центра пения в гиперстриатуме). При образовании контактов пресинаптические аксоны должны “опознать” новый нейрон, а новый нейрон своим аксоном найти целевую клетку. Конус роста направляется окружающими его молекулами, действующими как аттрактанты и репелленты. Как будет действовать та или иная молекула на конус роста, зависит от состояния конуса роста и даже его отдельных филоподий. При достижении конечного пункта новый нейрон начинает создавать отростки - нейриты. Конус роста по форме напоминает ладонь с филоподиями в виде пальцев, одни из которых удлиняются, а другие укорачиваются, определяя направление движения конуса роста. Рибосомы, находящиеся в теле новой клетки, синтезируют белки, которые транспортируются к конусу роста. Новые мембранные белки переносятся быстрым транспортом при участии микротрубочек, выполняющих функции рельсов. Микротрубочки удлиняются за счет белка тубулина, продвигающегося с потоком медленного аксонного транспорта. Ткань-мишень синтезирует вещества, которые вызывают хемотаксический эффект, направляющий конус роста. При продвижении аксона он контактирует с клетками, служащими “указателями” пути. Продвижение конуса роста достигается при участии имеющихся на его поверхности молекул адгезии, позволяющих ему селективно присоединиться к поверхности определенного субстрата. Как только нейрон-первопроходец проложит путь, остальные аксоны вновь образованных нейронов следуют за ним с использованием контактного механизма [73].

Нейроны несут на себе метки, которые узнаются другими нейронами, позволяя устанавливать избирательные связи (нейронная специфичность). Нейрон-мишень выделяет фактор роста нервов, который определяет направление конуса роста. Фактор роста нервов принадлежит к группе нейротропинов, которые влияют на дифференциацию клеток и их выживание. Действие нейротропинов определяется их присоединением к двум типам рецепторов: Trk (тирозинкиназа) и P75. Если Trk-рецептор определяет выживание клеток, то P75-рецептор является рецептором смерти клетки. При этом Trk-рецептор блокирует эффект P75-рецептора. Таким образом, воздействуя на Trk-рецептор, можно регулировать, ускорять или замедлять

процесс выживания нейронов и их дифференциацию [43]

Фактор роста нервов необходим для прорастания конусов роста и для выживания нейрона как целого. Без факторов роста нервов нейроны погибают. Фактор роста постсинаптической клетки, действуя на конус роста, поглощается пресинаптическим окончанием и переносится с ретроградным транспортом к телу клетки, предотвращая смерть пресинаптического нейрона. Факторы роста также действуют через Trk-рецепторы, активация которых запускает каскад внутриклеточных реакций. Факторы роста действуют и как аттрактанты, и как репелленты. Так, аттрактивное действие сменяется репеллентным, если в конусе роста заторможен синтез цАМФ. Движение конуса роста направляется сигналами окружающих нейронов избирательно. Эта избирательность определяется специфичностью веществ, выделяемых целевым нейроном, которые воспринимаются только специфическими рецепторами конуса роста. Траектория движения конуса роста определяется сигнальными молекулами – семафоринами. Семафорины образуют большую группу секретируемых и мембранных белков, сохраняющихся в филогенезе; разные семафорины оказывают разное влияние на конус роста, действуя как аттрактанты или как репелленты в зависимости от свойств конуса роста. Рецепторами семафоринов являются нейропипины. Мыши, не имеющие нейропипина в результате мутации, обнаруживают нарушение траектории движения конуса роста.

Передача сигналов в цитоплазме нейрона осуществляется при участии вторичных посредников. Вход кальция извне или из внутренних депо посредством кальмодулина и кальмодулинзависимой протеинкиназы определяет степень фосфорилирования белков. Уровень кальмодулина в конусе роста регулируется белком, участвующим в регенерации аксонов. Кальций и кальмодулин, кроме того, активируют аденилатциклазу – фермент, катализирующий синтез цАМФ.

ЦАМФ и цГМФ являются ведущими факторами в движении конуса роста. Выключение гена аденилатциклазы ведет к нарушению слоистой организации коры. В зависимости от уровня цАМФ в нейроне действие факторов роста меняется: высокий уровень ведет к аттракции, низкий – репелляции. Действие цАМФ опосредовано протеинкиназой А, которая способствует синтезу микротрубочек, необходимых для роста аксона. цГМФ образует независимый от цАМФ путь регуляции конуса роста, где участвует протеинкиназа G. Нейроны испытывают потребность в трофических факторах для выживания и дифференциации. Эта потребность удовлетворяется путем образования синаптических контактов с целевыми клетками [73].

ПЛАСТИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ НЕЙРОНОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В НЕЙРОННУЮ СЕТЬ

После того как новый нейрон, образовав синапсы на целевой клетке и получив синапсы от пресинаптических аксонов соседних клеток, встроился в нейронную сеть, он претерпевает ряд пластических изменений. Эти изменения аналогичны тем, которые имеют место и в ранее сформированных нейронах. Прежде всего это длительная потенциация (ДП), выражающаяся в усилении синаптической связи; ДП особенно подробно была изучена в гиппокампе. Оказалось, что ДП в гиппокампе зависит от нейротрофина. При конкуренции синапсов за трофические факторы идет селекция связей: нейроны, не установившие контакты, не получают фактор роста и гибнут [53].

Под влиянием активности нейронов или судорожной активности, вызванной электрическим раздражением гиппокампа, количество нейротрофина увеличивается. Длительная потенциация ведет к росту мРНК мозгового нейротрофического фактора (BDNF, brain derived neurotrophic factor) [79]. Добавление BDNF увеличивает амплитуду вызванного потенциала так, как это имеет место при ДП. Выключение гена BDNF или блокада нейротрофина приводит к исчезновению ДП [81]. BDNF влияет на ДП через Trk-рецепторы, увеличивая число везикул в пресинаптических окончаниях. Блокада Trk-рецепторов ведет к прекращению влияния BDNF на ДП. Нейроны гиппокампа в культуре ткани формируют синапсы, увеличивая под влиянием BDNF частоту миниатюрных потенциалов за счет пресинаптической мобилизации везикул. Это пресинаптическое действие BDNF заключается в двух эффектах: экспрессии генов везикулярных белков и в последующем фосфорилировании этих белков. В результате число готовых к экзоцитозу везикул увеличивается. Постсинаптическое влияние BDNF на ДП состоит в усилении синтеза дендритных белков, участвующих в постсинаптическом механизме рецепции транмиттера [80].

Важным механизмом пластичности является наличие положительной обратной связи между пре- и постсинаптической клеткой. Деполяризация постсинаптического нейрона ведет к выбросу BDNF из дендрита. В свою очередь его выход из постсинаптической клетки влияет на выброс транмиттера из пресинаптической клетки. Кроме того, выходя из дендритов постсинаптической клетки, BDNF действует на ее собственные NMDA-рецепторы, усиливая ответ на действие транмиттера. BDNF может также выделяться из пресинаптической терминали, оказывая влияние как на постсинаптическую клетку, так и вызывая саморегуляцию выброса транмиттера. Функциональная пластичность ведет к структурным перестройкам.

Так, ДП связана с увеличением плотности шипиков и числа синапсов на каждом из них. Важным механизмом постсинаптической пластичности является обратимое изменение постсинаптической плотности [22]. Постсинаптическая плотность представляет собой специализированный белковый комплекс, прилегающий к мембране и опосредующий действие трансмиттера, выделяемого пресинаптической клеткой. В опытах, проведенных на срезах и в культуре клеток гиппокампа, показано, что в этом комплексе под влиянием глутамата происходит утолщение постсинаптической плотности. При этом наблюдается возрастание активности кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназы II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII). После удаления глутамата и кальция из раствора постсинаптическая плотность возвращается к исходному состоянию. Наличие утолщения постсинаптической плотности играет существенную роль в процессах кратковременной памяти. Можно предположить, что в это короткое время возрастания киназной активности происходит фосфорилирование рецепторных белков постсинаптической плотности. В результате фосфорилирования рецепторные белки переходят из “спящего” в активное состояние, приобретая способность реагировать на действие трансмиттера открытием ионных каналов. Увеличение числа рецепторов, готовых реагировать на поступление трансмиттера, ведет к увеличению амплитуды элементарного постсинаптического потенциала. В случае, когда это имеет место в ряде синапсов, возрастает и комплексный постсинаптический потенциал [86].

Таким образом, нейрогенез у взрослого организма дополняется “пластическими” перестройками синаптических контактов на пре- и постсинаптическом уровнях. Эти синаптические перестройки, изменяя вклады различных нейронов, связанных с долговременной памятью, лежат в основе механизма формирования доминант поведения [71].

В процессе индивидуального развития нейроны, не установившие синаптических контактов со своими “целевыми” нейронами, подвергаются программируемой смерти, которая инициирует прекращение ретроградного транспорта фактора роста нервов от целевой клетки. Одновременно стволовые клетки мигрируют к участкам мозга, в которых внешняя стимуляция, и прежде всего ее новизна, создает повышенное содержание нервного фактора роста. Таким образом, гибель нейронов, оказавшихся не соответствующими условиям внешней среды, восполняется дифференциацией стволовых клеток в нейроны, синаптические контакты которых соответствуют новым условиям. Такой процесс отбора нейронов напоминает естественный отбор, описанный Ч.Дарвином как механизм эволюции. Это дало основание Дж.Эдельмену [23] ввести понятие “нейродарвинизм”. Конечно, необходимо учитывать принципиальное различие меж-

ду эволюцией как наследуемым изменением генома и отбором нейронов, который определяется экспрессией генов и не наследуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагается гипотеза, согласно которой долговременная память формируется на основе вновь образовавшихся нейронов в специфических областях мозга. Эти нейроны возникают в результате деления и последующей дифференциации стволовых клеток. Предшественники нейронов мигрируют из участков расположения стволовых клеток к специфическим областям мозга, где они окончательно дифференцируются и встраиваются в нейронную сеть, образуя синапсы на своих дендритах и посылая аксоны к клеткам-мишеням.

Окончательная дифференциация предшественника нейрона долговременной памяти запускается “сигналом новизны” гиппокампа при участии трофических факторов. Факторы роста нервов, выделяемые из пресинаптических окончаний “нейронов новизны” гиппокампа, способны повышать частоту актов деления стволовых клеток, увеличивать эффективность последующей дифференцировки и снижать вероятность запрограммированной смерти нейронов.

В результате нейрон долговременной памяти формирует синаптические контакты с набором детекторов, возбужденных действием стимула. Специфический “набор” сформированных синапсов превращает такой нейрон в “гностическую единицу” долговременной памяти, селективно настроенную на предъявленный стимул. То короткое время, в течение которого формируются синапсы, составляет “сенситивный период”, после которого нейрон перестает изменять свои синаптические контакты. Поскольку запуск окончательной дифференциации предшественника нейрона памяти зависит от сигнала новизны, то общее число заново сформированных нейронов долговременной памяти определяется новизной стимуляции.

Формирование нейронов долговременной памяти предполагает предварительную обработку информации в вентральной системе “что?” и дорзальной системе “где?”. Первая выделяет качественные, а вторая – пространственные характеристики стимула. Интеграция поступающей информации осуществляется в нейронах префронтальной коры, селективных к определенной комбинации признаков качества и положения объекта. Нейроны долговременной памяти, получив сигнал от этих детекторов, сохраняют след стимула в форме усиления синаптических контактов.

Следует выделить два аспекта долговременной памяти: формирование нейронов, фиксирующих новую информацию, и установление ассоциаций, которые соответствуют совпадению стимулов во

времени. В результате таких ассоциаций появление одного стимула вызывает возбуждение ассоциированных нейронов.

Сформированные заново нейроны долговременной памяти могут сохраняться на протяжении всей жизни организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти // Журн. высш. нерв. деят. 1997. Т. 47. № 2. С. 261–279.
2. Анохин К.В., Рябинин А.Э., Судаков К.В. Экспрессия гена *c-fos* у мышей в динамике выработки навыков оборонительного поведения // Журн. высш. нерв. деят. 2000. Т. 50. № 8. С. 88–94.
3. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975. 333 с.
4. Дельгадо Х.М.Р. Мозг и сознание. М.: Мир, 1971. 333 с.
5. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973. 347 с.
6. Сварник О.Е., Анохин К.В., Александров Ю.И. Распределение поведенчески-специализированных нейронов и экспрессия транскрипционного фактора *c-Fos* в коре головного мозга крыс при обучении // Журн. высш. нерв. деят. 2001. Т. 51. № 6. С. 758–761.
7. Соколов Е.Н. Проблема гештальта в нейробиологии // Журн. высш. нерв. деят. 1996. Т. 46. № 2. С. 229–240.
8. Соколов Е.Н. Векторное кодирование и нейронные карты // Журн. высш. нерв. деят. 1996. Т. 46. № 1. С. 7–13.
9. Соколов Е.Н., Незлина Н.И., Полянский В.Б., Евтихин Д.В. Ориентировочный рефлекс: “реакция прицеливания” и “прожектор внимания” // Журн. высш. нерв. деят. 2001. Т. 51. № 4. С. 421–437.
10. Шерстнев В.В. Нейрохимическая характеристика “молчащих” нейронов коры мозга // Докл. АН СССР. 1972. Т. 202. № 6. Р. 1473–1476.
11. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? // Science. 1962. V. 135. P.1127–128.
12. Altman J. Proliferation and migration of undifferentiated precursor cells in the rat during postnatal gliogenesis // Exp. Neurol. 1966. V. 16. № 3. P.263–278.
13. Bishop P.O. Neurophysiology of binocular single and stereopsis // Handbook of Sensory Physiology. Central Processing of Visual Information / Ed. Jung R. Berlin – Heidelberg – New York: Springer-Verlag, 1973. V.7/3. P.255–305.
14. Brezun J.M., Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats // Neuroscience. 1999. V. 89. № 4. P.999–1002.
15. Cameron H.A., McKay R.D. Restoring production of hippocampal neurons in old age // Nat. Neurosci. 1999. V. 2. № 10. P. 894–897.
16. Cameron H.A., McKay R.D. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus // J. Comp. Neurol. 2001. V. 435. № 4. P. 406–417.
17. Cameron H.A., Woolley C.S., McEwen B.S., Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat // Neuroscience. 1993. V. 56. № 2. P.337–344.
18. Chiang L.N., Grenier I.M., Ettwiller L. et al. An orchestrated gene expression component of neuronal programmed cell death revealed by cDNA array analysis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. № 5. P. 2815–2819.
19. Conner J.M., Darracq M.A., Roberts J., Tuszyński M.H. Nontropic action of neurotrophins: subcortical nerve growth factor gene delivery reverses age-related degeneration of primate cortical cholinergic innervation // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. № 4. P.1941–1946.
20. Cynader M., Regan D. Neurons in cat parastriate cortex sensitive to the direction of motion in tree-dimensional space // J. Physiol. (Lond). 1978. V. 274. P.549–569.
21. Derrick B.E., York A.D., Martinez J.L. (Jr). Increased granule cell neurogenesis in the adult dentate gyrus following mossy fiber stimulation sufficient to induce long-term potentiation // Brain Res. 2000. V. 857. № 1–2. P. 300–307.
22. Dosemeci A., Tao-Cheng J.H., Vinade L. et al. Glutamate-induced transient modification of the postsynaptic density // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. № 18. P.10428–10432.
23. Edelman G. Neural Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection. N.Y.: Basic Books, 1987.
24. Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T. et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus // Nat. Med. 1998. V. 4. № 11. P. 1313–1317.
25. Feng R., Rampon C., Tang Y.P. et al. Deficient neurogenesis in forebrain-specific Presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces // Neuron. 2001. V. 32. № 5. P.911–926.
26. Fuchs E., Flugge G., Ohl F. et al. Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus // Physiol. Behav. 2001. V. 73. № 3. P. 285–291.
27. Gheusi C., Cremer H., McLean H. et al. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97. № 4. P.1823–1828.
28. Goldman S.A. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic // J. Neurobiol. 1998. V. 36. № 2. P. 267–268.
29. Goodale M.A. Different spaces and different times for perception and action // Prog. Brain Res. 2001. V. 134. P.313–331.
30. Gould E., Beylin A., Tanapat P. et al. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation // Nat. Neurosci. 1999. V. 2. № 3. P.260–265.
31. Gould E., Vail N., Wagers M., Gross C.G. Adult generated hippocampal and neocortical neurogenesis in macaques have a transient existence // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. № 19. P. 10910–10917.
32. Graciadei P.P.C., Monti-Graciadei J.A. Regeneration in the olfactory system of vertebrates // Am. J. Otolaryngol. 1983. V. 4. № 4. P. 228–233.
33. Gross C.G. Neurogenesis in the brain: death of a dogma // Nat. Rev. Neurosci. 2000. V. 1. № 1. P. 67–73.

34. Hubel D.H., Wisel T.N. Brain mechanisms of vision // *Sci. Am.* 1979. V. 241. P.130–144.
35. Jin K., Minami M., Lan I.Q. et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. № 8. P.4711–4715.
36. Johansson C.B., Momma S., Clarke D.L. et al. Identification of a neural stem cells in the adult mammalian central nervous system // *Cell.* 1999. V. 98. № 1. P.25–34.
37. Kaplan M.S. Neurogenesis in the 3-month-age rat visual cortex // *J.Comp. Neurol.* 1981. V. 195. № 2. P. 323–338.
38. Kempermann G., Brandon E.P., Gage F.N. Environmental stimulation of 129 / SvJ mice causes increased cell proliferation and neurogenesis in the adult dentate gyrus // *Curr. Biol.* 1998. V. 8. № 16. P.939–942.
39. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment // *Nature (London).* 1997. V. 386. № 6624. P.493–495.
40. Kempermann G., van Praag H., Gage F.H. Activity-dependent regulation of neuronal plasticity and self repair // *Prog. Brain Res.* 2000. V. 127. P. 35–48.
41. Konorski J. Integrative Activity of the Brain: an Interdisciplinary Approach. Chicago: Chicago Univ.Press, 1967. 531 p.
42. Kornack D.R., Rakic P. The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain// *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. P.4752–4757.
43. Lee F.S., Chao M.V. Activation of Trk neurotrophin receptors in the absence of neurotrophins // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. № 6. P.3555–3560.
44. Lemaire V., Aurousseau C., Le Moal M., Abrous D.N. Behavioural trait of reactivity to novelty is related to hippocampal neurogenesis // *Eur. J. Neurosci.* 1999. V. 11. № 11. P.4006–4014.
45. Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D.N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. № 20. P. 11032–11037.
46. Liu J.P., Solway K., Messing R.O., Sharp F.R. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbil // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. № 19. P.7768–7778.
47. Lopez-Garcia C., Molowny A., Garcia-Verdugo J.M., Ferrer I. Delayed postnatal neurogenesis in the cerebral cortex of lizards // *Brain Res.* 1988. V. 471. P. 167–174.
48. Luskin M.B. Neuroblasts of the postnatal mammalian forebrain: their phenotype and fate // *J. Neurobiol.* 1998. V. 36. № 2. P.221–233.
49. McEwen B.S. Stress and hippocampal plasticity // *Ann. Rev. Neurosci.* 1999. V. 22. P. 105–122.
50. McEwen B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // *Brain Res.* 2000. V. 886. № 1–2. P. 172–189.
51. McGuire S.E., Davis R.L. Presenilin-1 and memories of the forebrain // *Neuron.* 2001. V. 32. № 5. P. 763–765.
52. McKay R. Stem cells in the central nervous system // *Science.* 1997. V. 276. № 5309. P.66–71.
53. McKay S.E., Pursell A.L., Carew T.J. Regulation of synaptic function by neurotrophic factors in vertebrates and invertebrates: implications for development and learning // *Learn. Mem.* 1999. V. 6. № 3. P.193–215.
54. Messinger A., Squire L.R., Zola S.M., Albright T.D. Neuronal representations of stimulus associations develop in the temporal lobe during learning // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. № 21. P. 12239–12244.
55. Miyashita Y., Sakai K., Higuchi S.-I., Masui N. Localization of primal long-term memory in the primate temporal cortex// *Memory: Organization and Lokus of Change / Eds Squire L.R. et al. New York- Osgord: Oxford Univ. Press,* 1991. P.239–249.
56. Naya Y., Yoshida M., Miyashita Y. Backward spreading of memory-retrieval signal in the primate temporal cortex // *Science.* 2001. V. 291. № 5504. P. 661–664.
57. Nilsson M., Perfilieva E., Johansson U. et al. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory // *J. Neurobiol.* 1999. V. 39. № 4. P.569–578.
58. O'Rourke N.A. Neuronal chains gangs: homotypic contacts support migration into the olfactory bulb // *Neuron.* 1996. V. 16. P.1061–1064.
59. Penfield W., Rasmussen Th. The Cerebral Cortex of the Man. N.Y.: Macmillan, 1950. 248 p.
60. Pollmann S., von Cramon D.Y. Object working memory and visiospatial processing: functional neuroanatomy analyzed by event-related fMRI // *Exp. Brain Res.* 2000. V. 133. № 1. P. 12–22.
61. Van Praag H., Christie B.R., Sejnowski T.J., Gage F.H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. № 23. P.13427–13431.
62. Van Praag H., Schinder A.F., Christie B.R. et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus // *Nature.* 2002. V. 415. № 6875. P. 1030–1034.
63. Privat A., Leblond C.P. The subependymal layer and neighboring region in the brain of the young rat // *J. Comp. Neurol.* 1972. V. 146. № 3. P. 277–302.
64. Rao S.C., Rainer G., Miller E.K. Integration of what and where in the primate prefrontal cortex // *Science.* 1997. V. 276. № 5313. P. 821–824.
65. Rolls E.T. Memory systems in the brain // *Ann. Rev. Psychol.* 2000. V. 51. P. 599–630.
66. Rose S. The Making of Memory from Molecules to Mind. London., New York, Toronto, Sidney, Auckland: Bantam Press, 1992. 382с. (пер. с англ. М: Мир, 1995).
67. Scharff C. Chasing fate and function of new neurons in adult brains // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2000. V. 10. № 6. P.774–783.
68. Schneider G.E. Two visual systems // *Science.* 1969. V. 163. № 3870. P. 895–902.
69. Scott B.W., Wojtowicz J.M., Burnham W.M. Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures // *Exp. Neurol.* 2000. V. 165. № 2. P.231–236.
70. Shiasson B.J., Tropepe V., Morshead C.M., Van der Kooy D. Adult mammalian forebrain ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potential, but only subependymal cells have neuronal stem cell

- characteristics // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. № 11. P.4462–4471.
71. Shors T.J., Miesegaes G., Beylin A. et al. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories // *Nature*. 2001. V. 410. № 6826. P. 372–376.
72. Snyder J.S., Kee N., Woitowich J.M. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. № 6. P.2423–2431.
73. Song H.J., Poo M.M. Signal transduction underlying growth cone guidance by diffusible factors // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999. V. 9. № 3. P. 355–363.
74. Squire L.R. The neuropsychology of human memory // *Ann. Rev. Neurosci.* 1987. V. 5. P. 241–273.
75. Temple S., Alvarez-Buylla A. Stem cells in the adult mammalian central nervous system // *Current Opin. Neurobiol.* 1999. V. 9. P. 135–141.
76. Tomasiewicz H., Ono K., Yee D. et al. Genetic deletion a neural cell adhesion molecule variant (N-CAM-180) produces distinct defects in the central nervous system // *Neuron*. 1993. V. 11. P. 1163–1174.
77. Tulving E. Concepts of human memory // *Memory Organization and Locus of Change* / Eds Square L.R. et al. N.Y.: Oxford Univ. Press, 1991. P. 3–32.
78. Underleider L.G., Mishkin M. Two cortical visual systems // *Analysis of Visual Behavior*. Eds. Ingle D.I., Goodale M.A., Mansfield R.J. W. Cambridge, MA.: MIT Press, 1982. P. 549–586.
79. Williams B.M., Luo Y., Ward C. et al. Environmental enrichment: effects on spatial memory and hippocampal CREB immunoreactivity // *Physiol. Behav.* 2001. V. 73. № 4. P. 649–658.
80. Yang E.J., Ahn Y.S., Chung K.C. Protein kinase Dyrk 1 activates cAMP response element-binding protein during neuronal differentiation in hippocampal progenitor cells // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 43. P. 39819–39824.
81. Yoshimura S., Takagi Y., Harada I et al. FGF regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. № 10. P. 5874–5879.
82. Young G.M., Levison S.W. Persistence of multipotential progenitors in the juvenile rat subventricular zone // *Developm. Neurosci.* 1996. V. 18. № 4. P. 255–256.
83. Young D., Lawlor P.A., Leone P. et al. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective // *Nat. Med.* 1999. V. 5. № 4. P. 448–453.
84. Zeki S. Colour coding in the cerebral cortex: the responses of wavelength-selective and colour-coded cells in monkey visual cortex to changes in wavelength composition // *Neuroscience*. 1983. V. 9. № 4. P. 767–781.
85. Zeki S. Localization and globalization in conscious vision // *Ann. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 57–86.
86. Zhang S.C., Ge B., Duncan I.D. Adult brain retains the potential to generate oligodendroglial progenitors with extensive myelination capacity // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. № 7. P. 4089–4094.

Long-term Memory, Neurogenesis, and Novelty Signal

E.N. Sokolov, N.I. Nezlina

Lomonosov State University;

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow

In accordance with the advanced hypothesis the long-term memory is a collection of “gnostic units” selectively tuned to experienced events. The long-term memory is continuously supplemented by new neurons differentiated from stem cells during neurogenesis (particularly, in adults). The transformation of neuronal progenitors into event-selective gnostic units is accomplished with participation of hippocampal “novelty neurons” emphasizing information inputs to be stored in the long-term memory. The formation of the gnostic units is preceded by informational processes occurring in the ventral (“what?”) and dorsal (“where?”) systems. The formation of a new gnostic unit selectively tuned to a particular event is a result of combination of feature-detector excitation and novelty signal generated by hippocampal novelty neurons.

Key words: long-term memory, neurogenesis, novelty neurons, gnostic units.