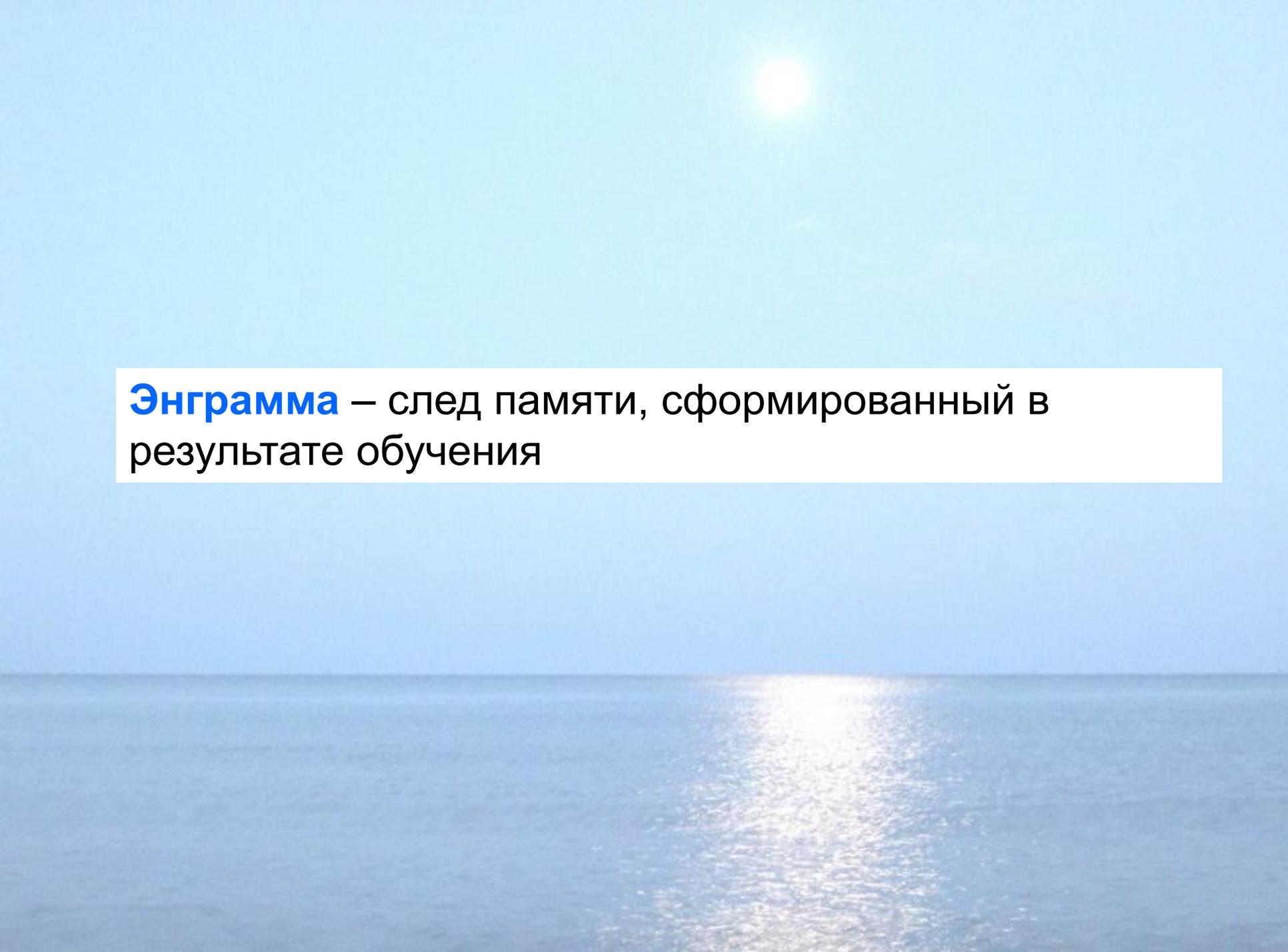


Нейрофизиология памяти

1. Виды и формы памяти
2. Память и функции гиппокампа
3. Синаптическая пластичность
4. Кратковременная и долговременная память



Энграмма – след памяти, сформированный в результате обучения

Процессы, связанные с памятью:

Кодирование, в процессе которого выделяется та информация, которая должна храниться;

Консолидация – переход информации в долговременную память;

Хранение и связывание новой информации с уже хранящейся;

Воспроизведение (извлечение) из памяти (!).

Забывание. Забывание может быть связано с различными факторами.

Этапы формирования памяти (по Д.Хеббу, 1949):

1. **Кратковременная память** – неустойчивый след памяти. Для кратковременной памяти характерен ограниченный объем информации (7 ± 2 единицы), быстрое угасание и разрушаемость под воздействием большого числа факторов

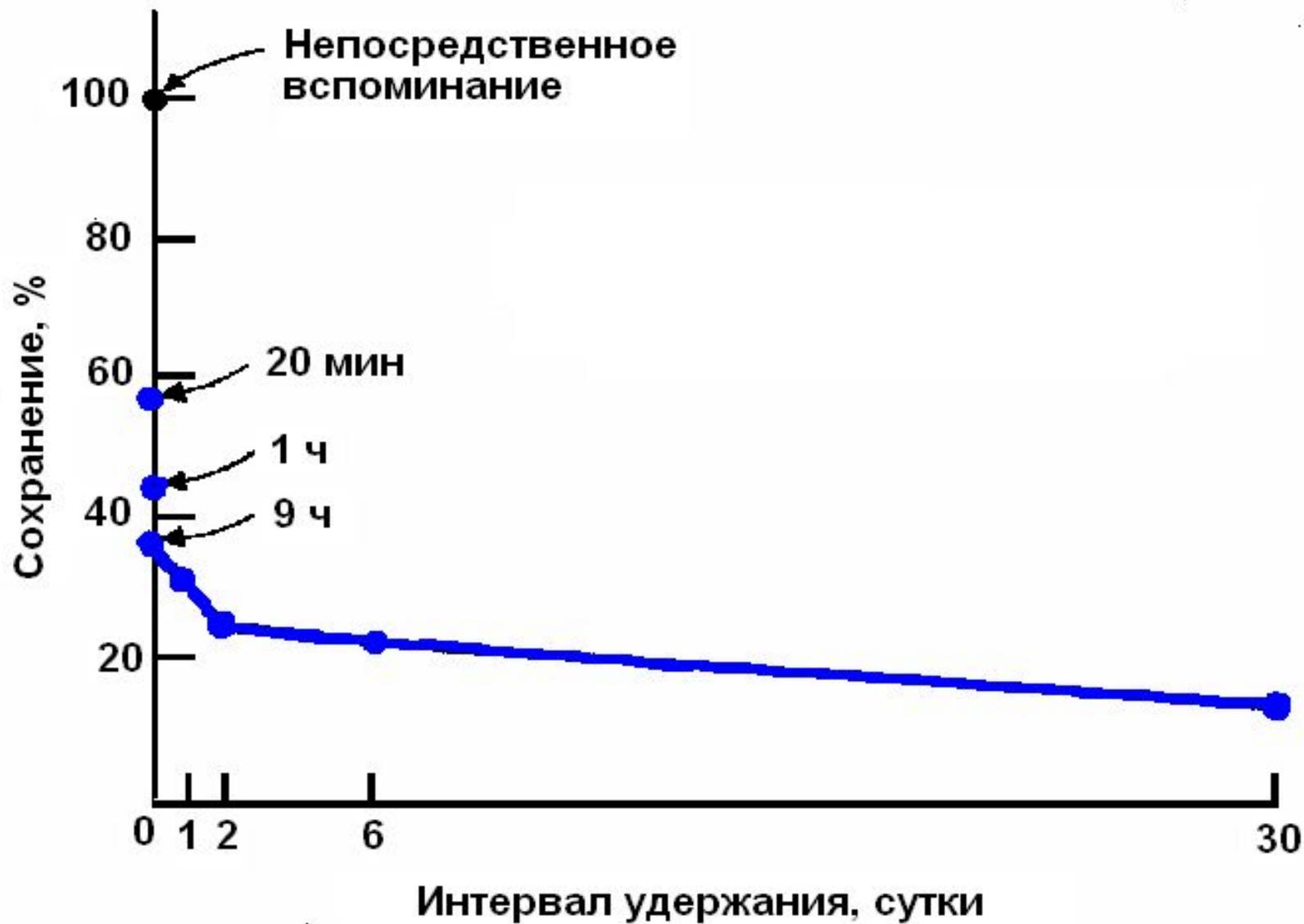
2. **Долговременная память** – устойчивый след памяти

Процесс перехода кратковременной памяти в долговременную называется **консолидацией**.

Примечание: кратковременная память не эквивалентна рабочей (оперативной памяти)!

Временная организация памяти:

1. Сенсорная память: порядка $\frac{1}{2}$ секунды (иногда до нескольких минут)
2. Кратковременная (краткосрочная) память: минуты, десятки минут
3. *Промежуточная память (период консолидации): несколько часов (?)*
4. Долговременная (долгосрочная) память: дни, месяцы, годы



Increasing the digit span by practice (and the development of associational strategies).

During many months involving one hour of practice a day for 3–5 days a week, this subject increased his digit span from 7 to 79 numbers. Random digits were read to him at the rate of one per second. If a sequence was recalled correctly, one digit was added to the next sequence

Возрастание цифр диапазона на практике (и развитие ассоциативной стратегии).

На протяжении многих месяцев с участием одного часа практики в день в течение 3-5 дней в неделю, обследуемый увеличил свою память запомнив с 7 до 79 числа.

Случайные цифры читались ему в размере одного в секунду.

Если последовательность была запомнена правильно, одна цифра была добавлена в следующей последовательности.



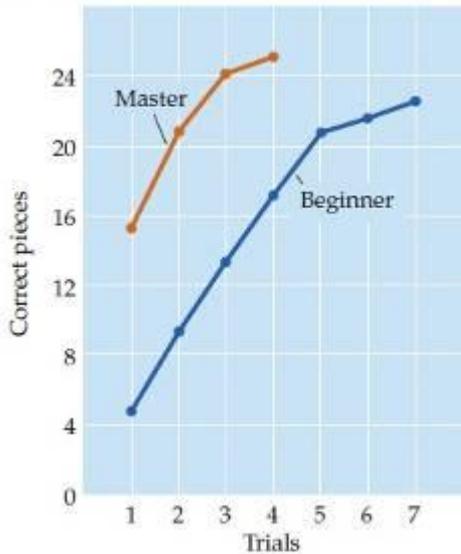
(A)



(B)



(C) Real game



(D) Randomly arranged



Сохранение в кратковременной памяти информации зависит от прошлого опыта, контекста и его предполагаемой важности.

А - Состояние позиции после двадцати первого хода белых в 10 игре 1985 г. на Чемпионате мира по шахматам между А. Карповым (белые) и Г. Каспаров (черный).

В - случайное расположение тех же 28 шахматных фигур.

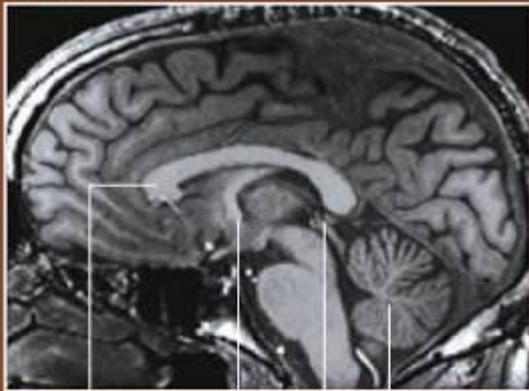
После краткого обзора настоящей позиции, мастер-игрок реконструировал часть позиции с гораздо большей эффективностью, чем начинающие игроки.

В позиции с хаотически расположенными фигурами, начинающие игроки справлялись так же хорошо а в некоторых случаях даже лучше, чем мастера.

Ким Пик (Kim Peek) – человек с уникальной памятью. Ким прочитывает страницу за 8 - 10 секунд, сразу запоминая ее наизусть. В его памяти хранится 9 тыс. книг, охватывающих огромные области знания от Шекспира до композиторов и карт всех крупных городов США.

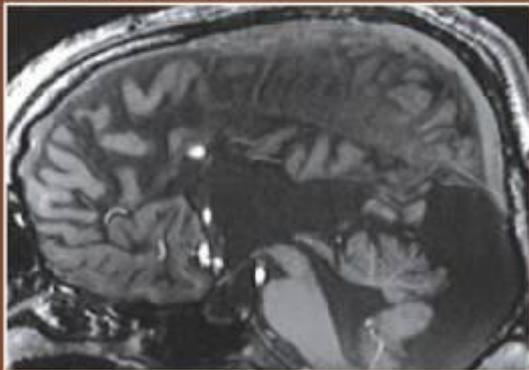


Normal brain



Corpus callosum Anterior commissure Cerebellum Posterior commissure

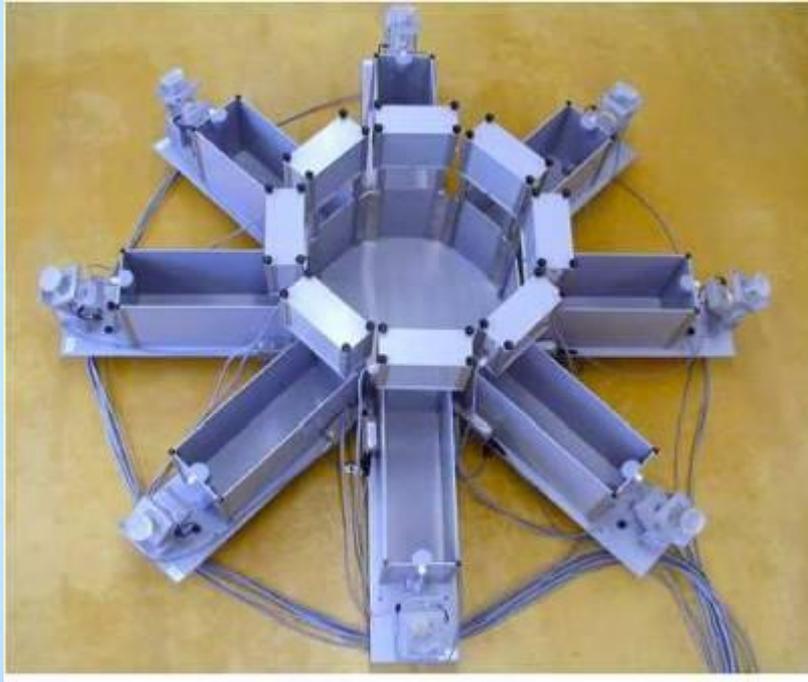
Kim Peek's brain



В мозге Кима обнаруживается множество аномалий, в том числе отсутствие мозолистого тела. У него также деформирован мозжечок, из-за чего многие простые движения в быту даются ему с трудом. В отличие от подавляющего большинства людей с феноменальной памятью, страдающих аутизмом и умственной отсталостью, Ким смог отчасти избавиться от своего аутизма, а недавно неплохо освоил игру на фортепиано.

Ким послужил прототипом главного героя фильма «Человек дождя», хотя автобиографические детали в фильме не соответствуют реальности.

Сходный случай описан в книге Лурия А.Р. Маленькая книжка о большой памяти, 1968.



Виды памяти, определяемые в экспериментах с радиальными лабиринтами, созданных для изучения пространственной памяти, а также во многих других задачах:

1. **Рабочая память** - сохранение информации в пределах одного опыта (какие рукава лабиринта были посещены в данном опыте); хранение информации, необходимой для решения конкретной текущей задачи

2. **Референтная память** (=семантическая память?) сохранение информации об общей структуре лабиринта в целом.

Память

Декларативная (эксплицитная), или вербальная, память - память о событиях, приобретенных навыках и накопленных знаниях.

Недекларативная (имплицитная) тип памяти, который обеспечивает использование информации полученной на основе неосознаваемого прошлого опыта.

Эпизодическая

Семантическая

Процедурная

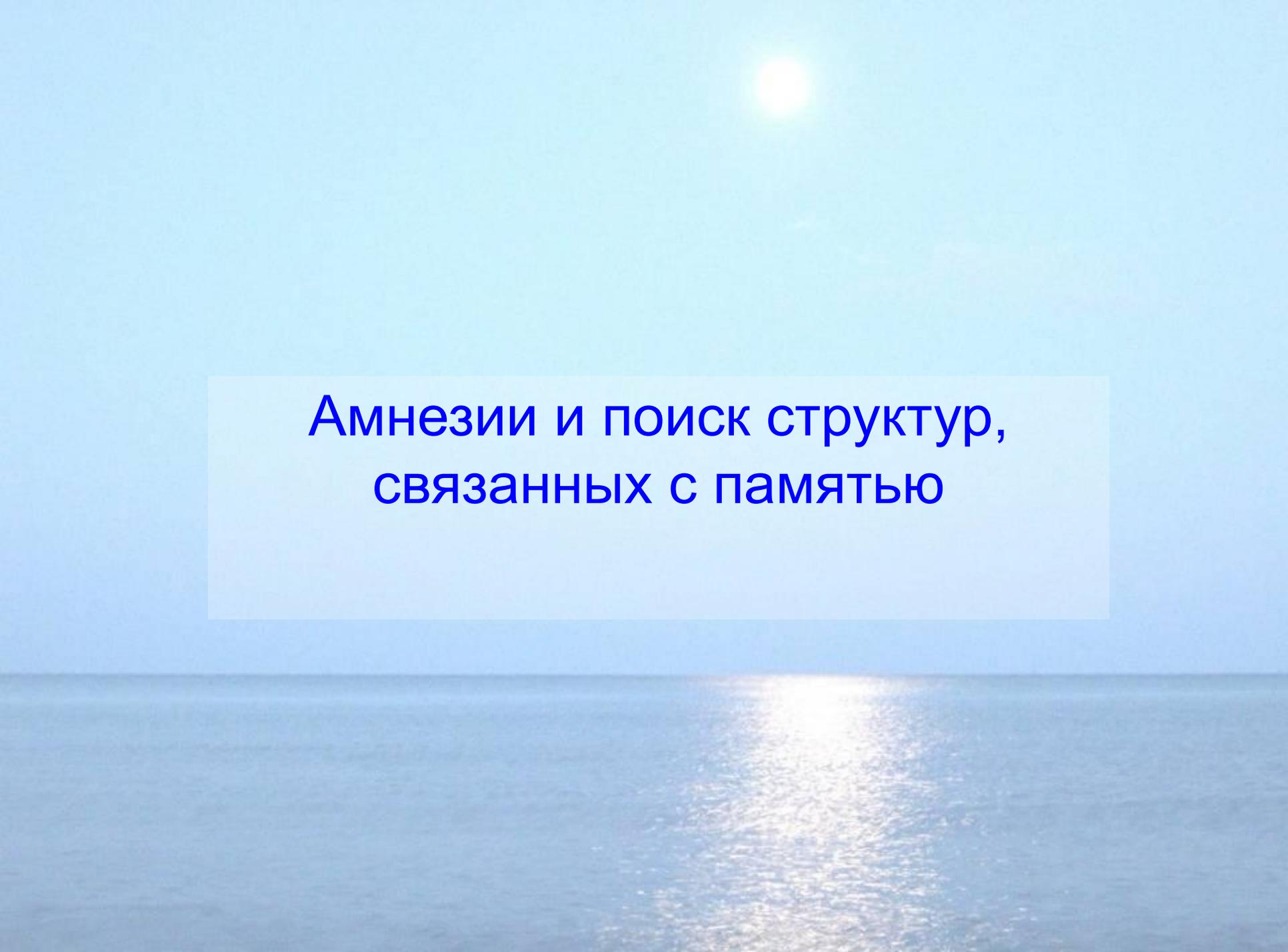
Перцептуальная

Виды памяти (долговременной?)

Декларативная память осознается.

Недекларативная – практически не осознается.

Примечание: иногда выделяют также автобиографическую память как промежуточную между эпизодической и семантической.

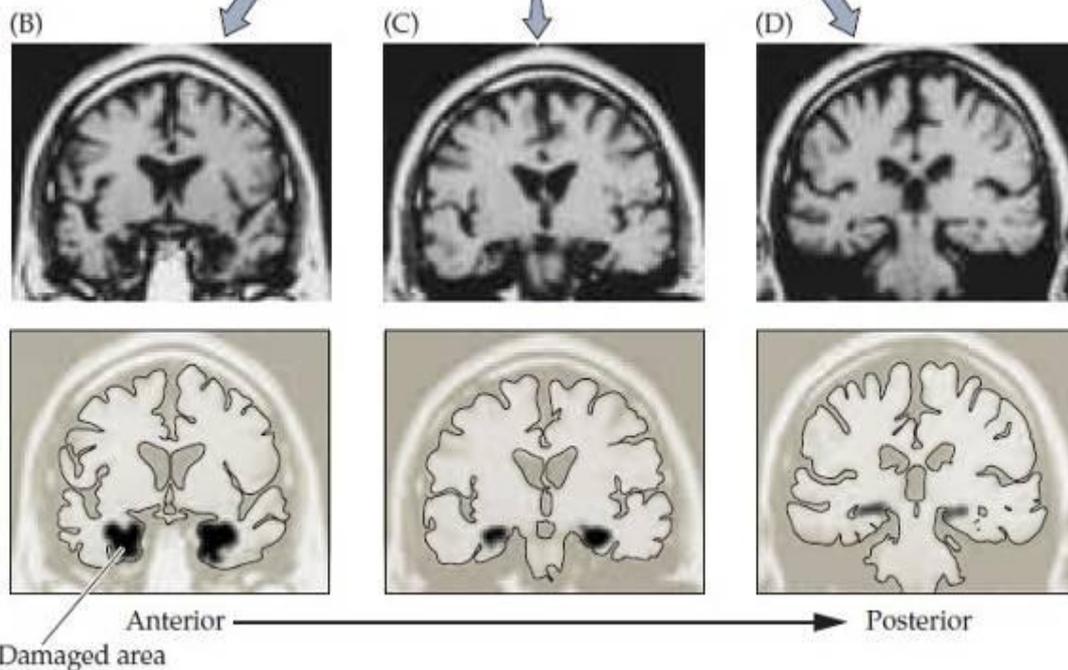
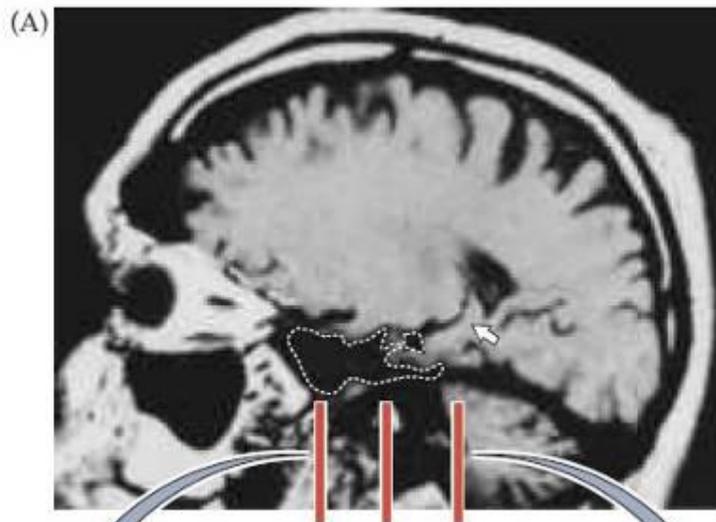


**Амнезии и поиск структур,
связанных с памятью**

Амнезия – нарушение процессов памяти (запоминания, хранения, воспроизведения).

Ретроградная амнезия – пациент не способен вспомнить материал, предшествующий травме;

Антероградная амнезия – пациент не может вспомнить новый (только что предъявленный) материал.



MPT головного мозга пациента Н.М.

А - Сагиттальный срез правого полушария, площадь передней височной лобэктомии обозначается белой пунктирной линией. Неповрежденный задний гиппокамп объект обозначается белой стрелкой.

Б, С, Д - изображение мозговых структур, определенных красными линиями в (А).

Изображения (В) является наиболее ростральной и находится на уровне миндалины. У Миндалины полностью отсутствует связи с структурами коры.

Изображение (С) на уровне рострального гиппокампа, и снова, эта структура и кора не связаны (было удаление).

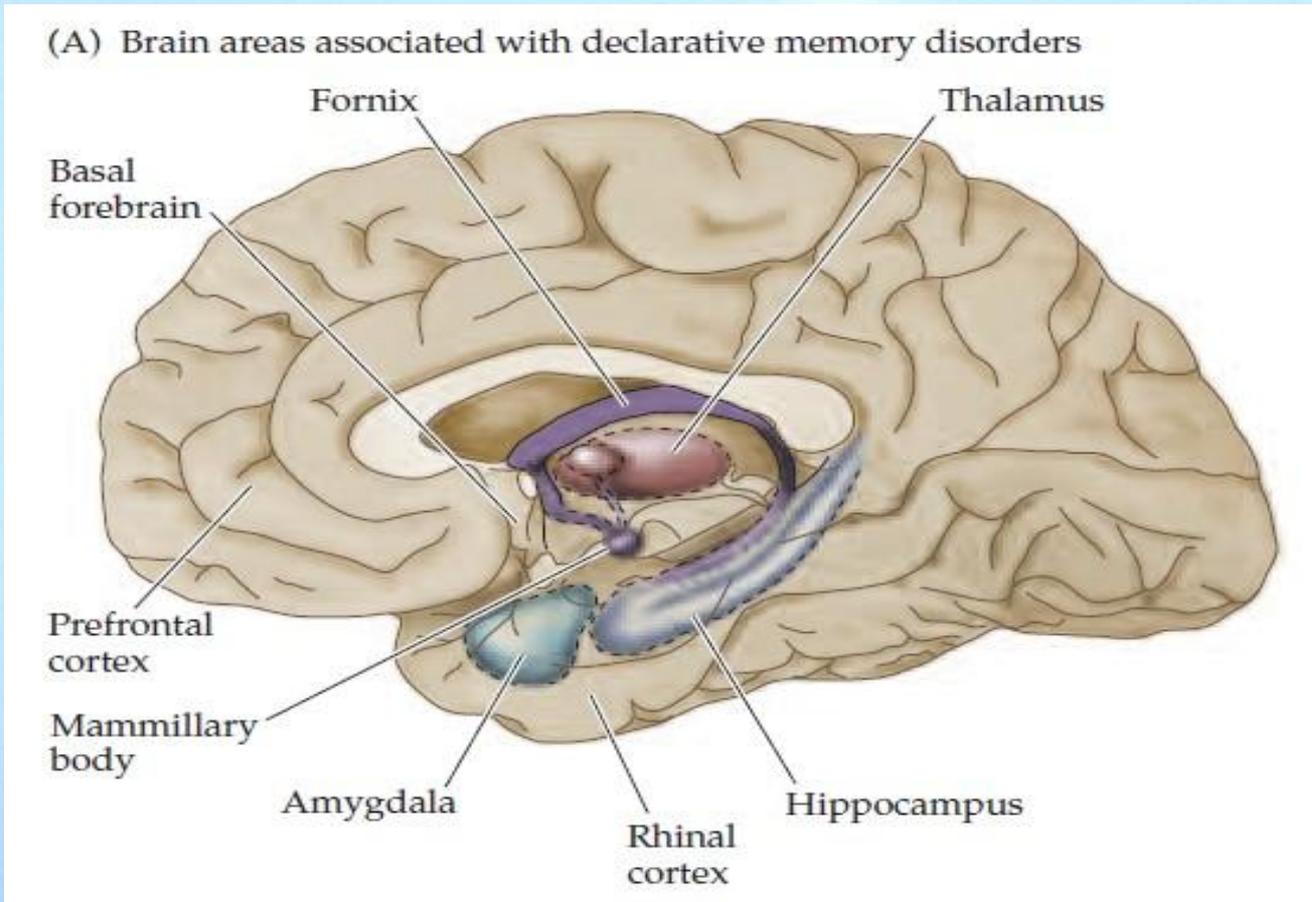
Изображения (D) находится в хвостовом отделе гиппокампа; области заднего гиппокампа является нетронутыми, хотя и несколько деформированы. Контуры ниже дают четкое указание на части мозга у Н.М. о том, что было удалено (черный цвет).

При поражении гиппокампа и других областей медиальной части височной доли (а также медиодорсального таламуса) нарушается

декларативная память:

- возникает как **антероградная амнезия** (нарушение запоминанию нового материала),
- так и **ретроградная амнезия** (вплоть до нескольких лет, предшествующих операции или травме).
- Память на более отдаленные события сохраняется в норме. Интеллект в норме или даже выше нормы.

Процедурная память у этих больных не нарушена и не отличается от таковой у здоровых людей.



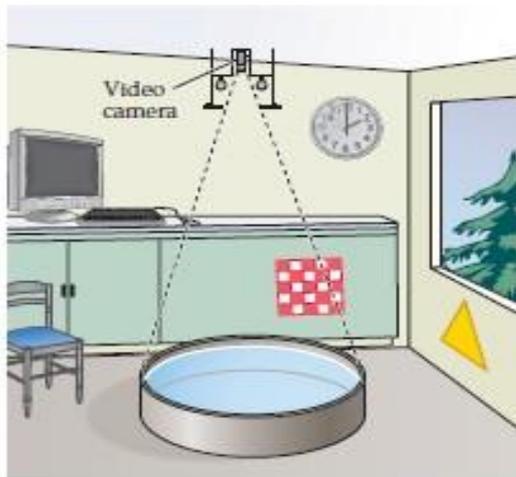
Области мозга, повреждения, как правило, приводят к декларативным расстройствам памяти. Считается, что, декларативная память основана на физиологической активности этих структур.

(A) Изучение амнезии пациентов, показали, что формирование декларативной памяти зависит от целостности гиппокампа и подкорковых его подключений -маммилярное тела и спинной таламус.

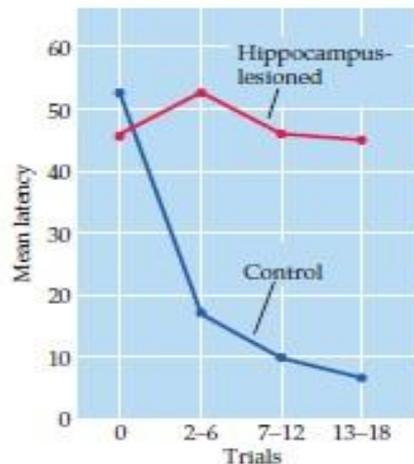
У животных при разрушении гиппокампа выработка простых условных рефлексов даже облегчается, однако сильно нарушается выработка контекстных (обстановочных) условных рефлексов (например, на цвет и рисунок обоев в качестве контекстного условного стимула).

Также при разрушении гиппокампа полностью исчезает возможность ориентироваться в пространстве по внешним ориентирам.

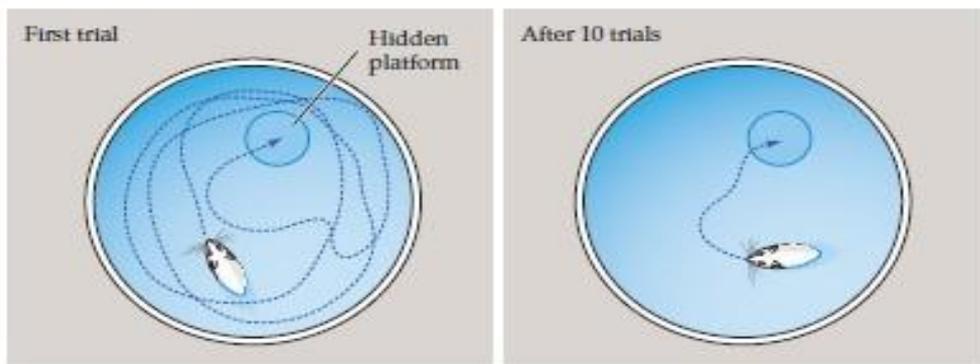
(A)



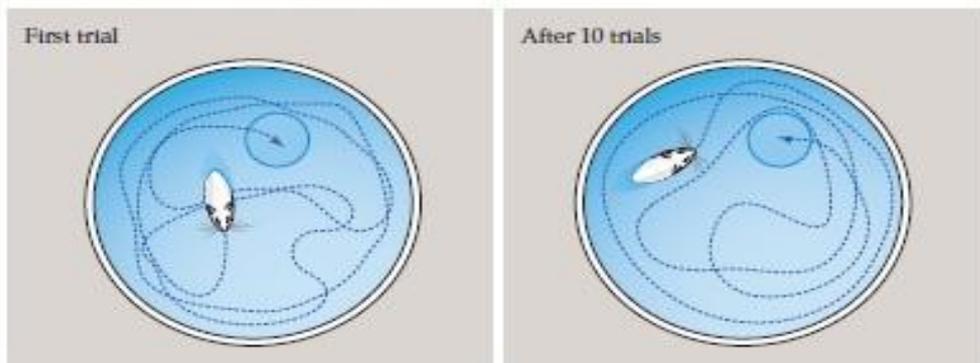
(B)



(C) Control rat



(D) Rat with hippocampus lesioned



Пространственное обучение и память у грызунов зависит от гиппокампа.

А - Крысы помещаются в круговой бак размера и формы детского бассейна наполненный водой. Окружающая среда содержит визуальные сигналы, такие как окна, двери, часы и так далее. Небольшая площадка находится чуть ниже поверхности.

Как крысы осуществляют поиск места отдыха, указано в - С.

В - После нескольких испытаний, нормальные крысы быстро сократили время, необходимое, чтобы найти платформу, в то время как крысы с повреждениями гиппокампа нет. Пример плавания нормальных крыс -С.

Д - крыс с пораженным гиппокампом на первом и десятом испытаниях. Крысы с повреждениями гиппокампа не в состоянии вспомнить, где находится платформа.

Изучение больных с амнезией, а также открытие длительной потенциации (удобной экспериментальной модели памяти) в гиппокампе привело к ошибочной точке зрения, что гиппокамп и является местом хранения памяти.

На самом деле, видимо, **гиппокамп** необходим для кодирования и консолидации декларативной памяти, а также, возможно, ее воспроизведения, однако сама по себе долговременная память хранится преимущественно не в гиппокампе.

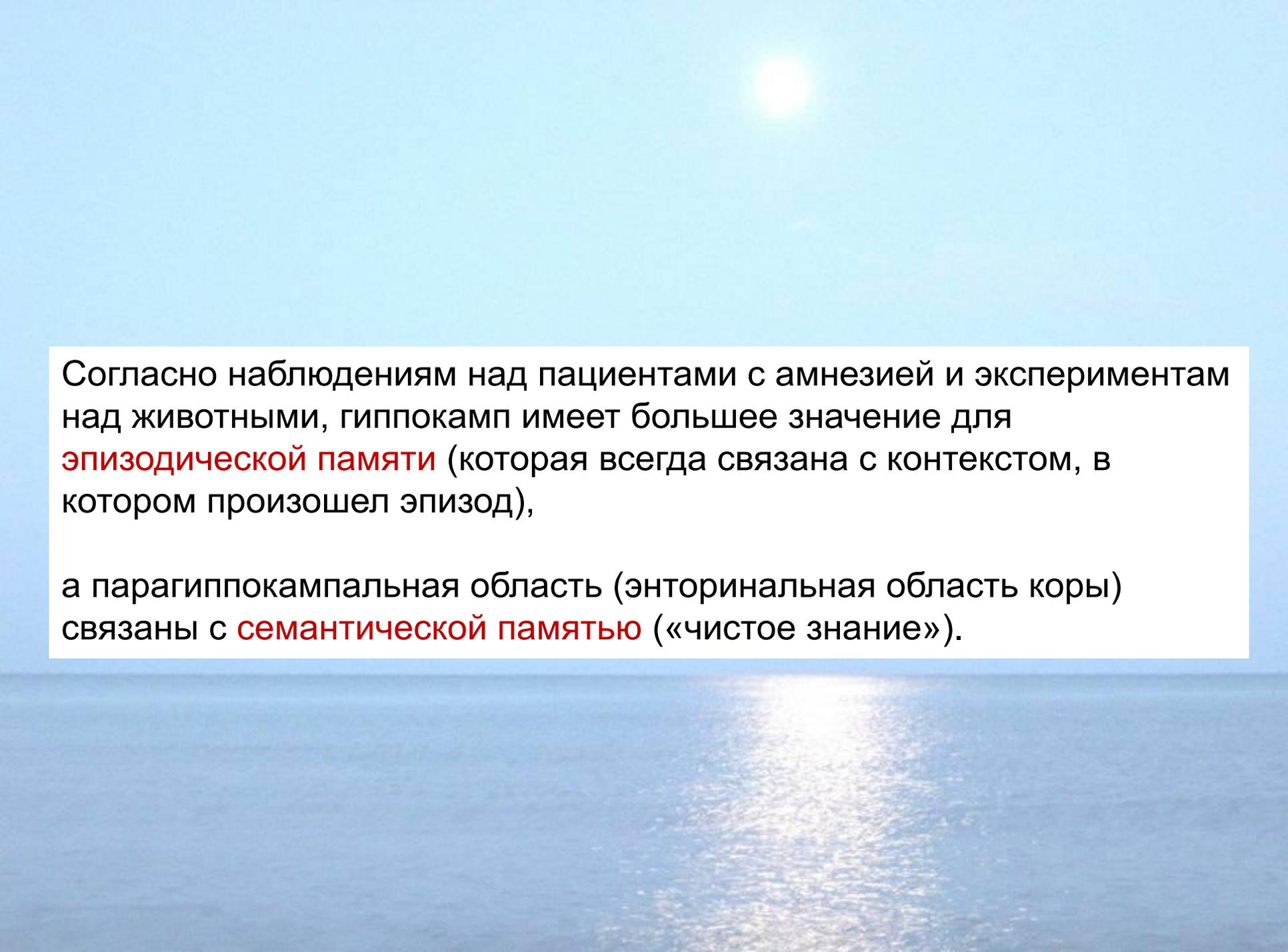
«Считается, что долговременная память связана с ассоциативной корой. В адресации памятных следов в определенные участки коры важную роль играют медиальные отделы височной области полушарий, включающие **энторинальную кору** и **гиппокамп** ...

Вышеназванные образования имеют обширные связи как между собой, так и с проекционными (теми, куда приходят сигналы от органов чувств) и ассоциативными отделами коры. При запоминании они направляют сигнал в ассоциативную кору для длительного удержания в памяти, а при необходимости вспомнить - указывают адрес, где хранится связанная с поступившим сигналом информация.

Приведем простой пример.

Долговременная память соответствует книгохранилищу в библиотеке, а гиппокампальный комплекс можно сравнить с каталогом, который показывает, где хранится нужная книга.»

А.М.Иваницкий

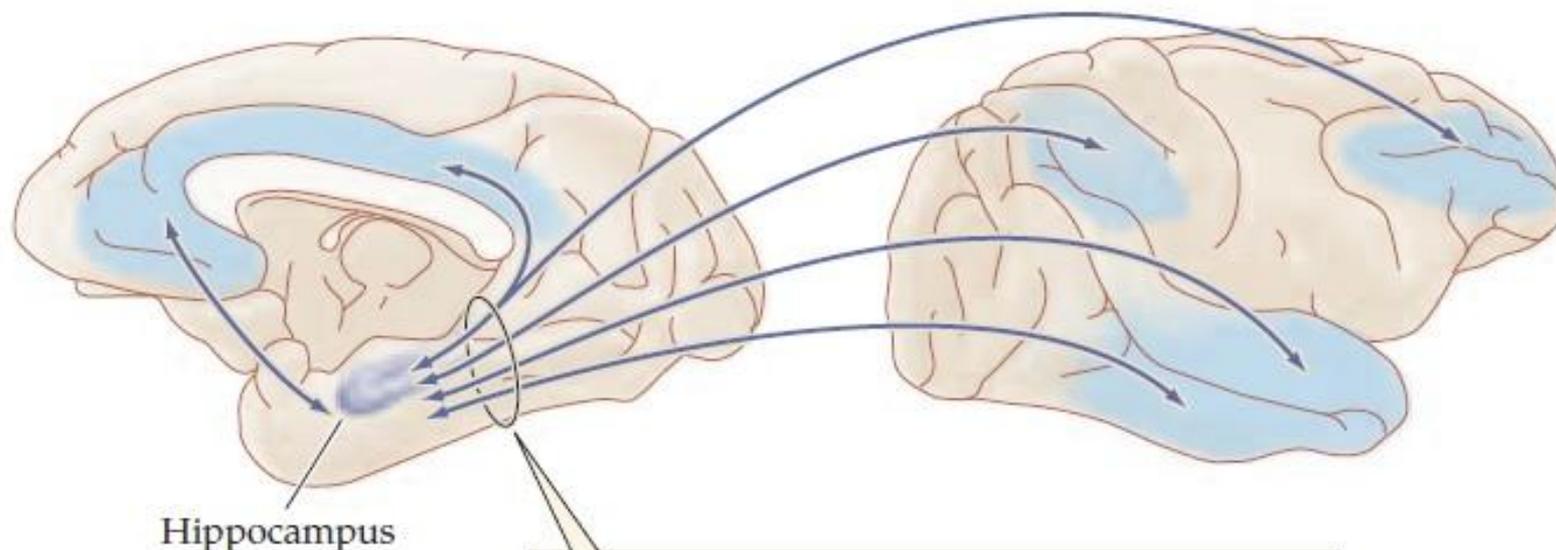


Согласно наблюдениям над пациентами с амнезией и экспериментам над животными, гиппокамп имеет большее значение для **эпизодической памяти** (которая всегда связана с контекстом, в котором произошел эпизод),

а парагиппокампальная область (энторинальная область коры) связаны с **семантической памятью** («чистое знание»).

Medial view

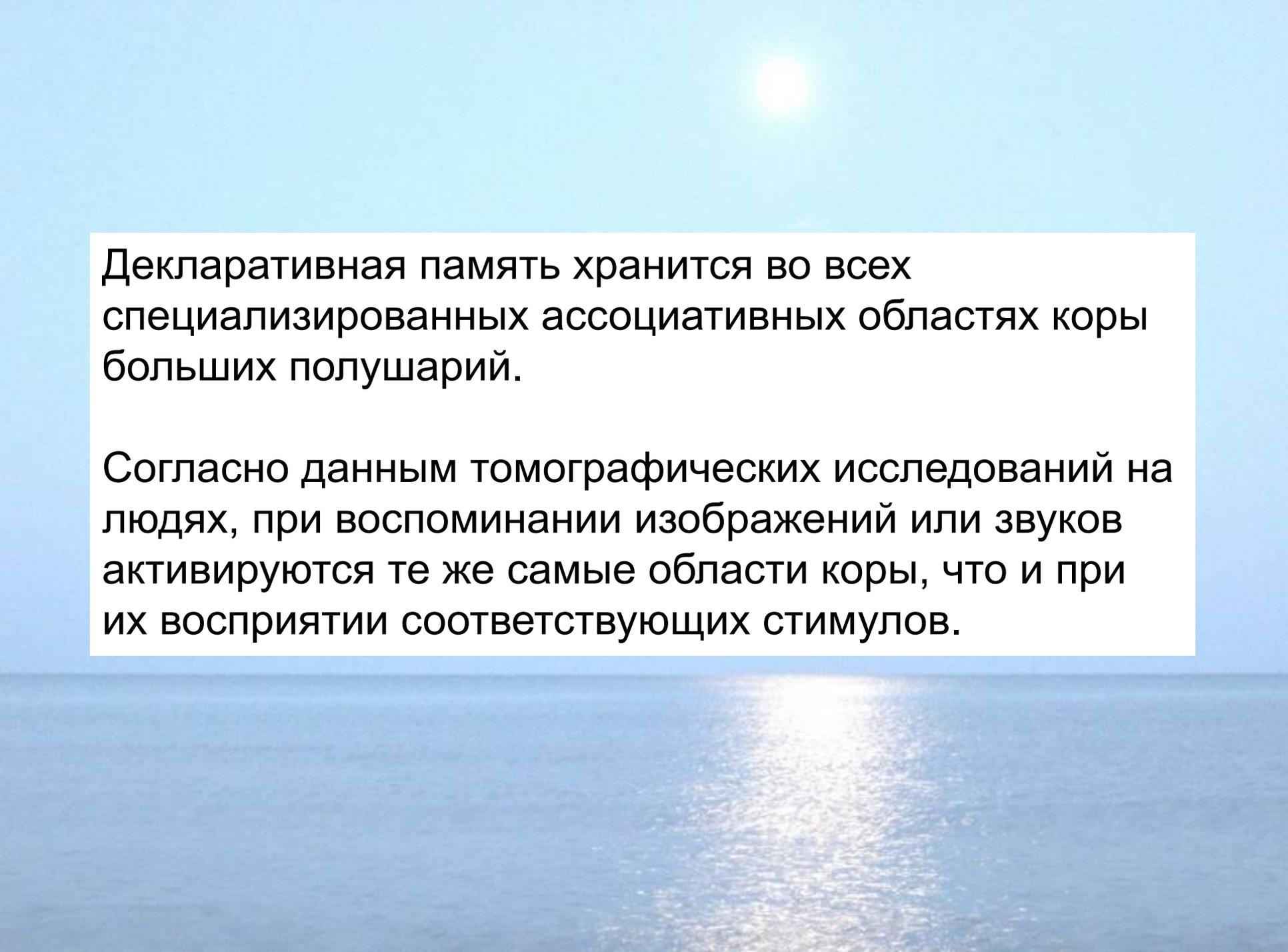
Lateral view



Hippocampus

Widespread projections from association neocortex converge on the hippocampal region. The output of the hippocampus is ultimately directed back to these same neocortical areas.

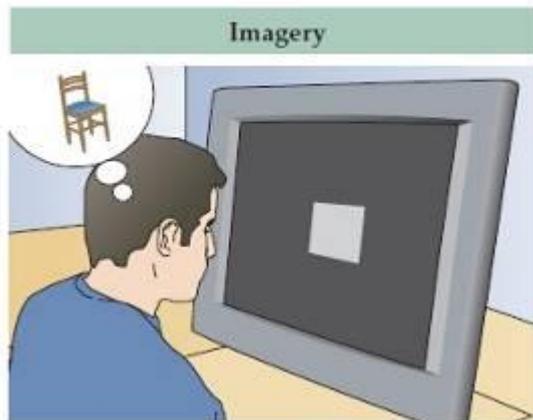
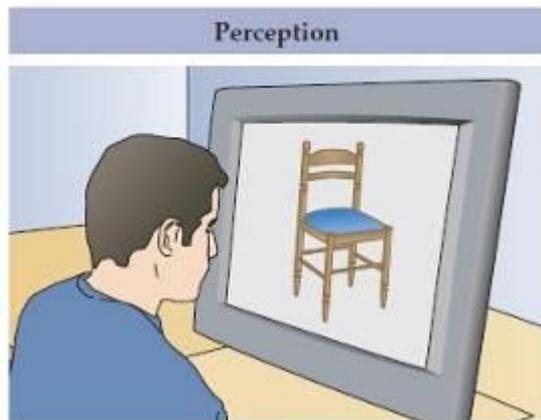
Показаны связи между гиппокампом и возможные варианты декларативных хранилищ памяти. У Резус обезьян, эти соединения мозга гораздо лучше документированы у приматов, чем у людей. Пути от многочисленных областей коры сходятся на гиппокампе и связаны с структурами, известных своим участием в человеческой памяти. Медиальная и боковая проекции показаны, для ясности.



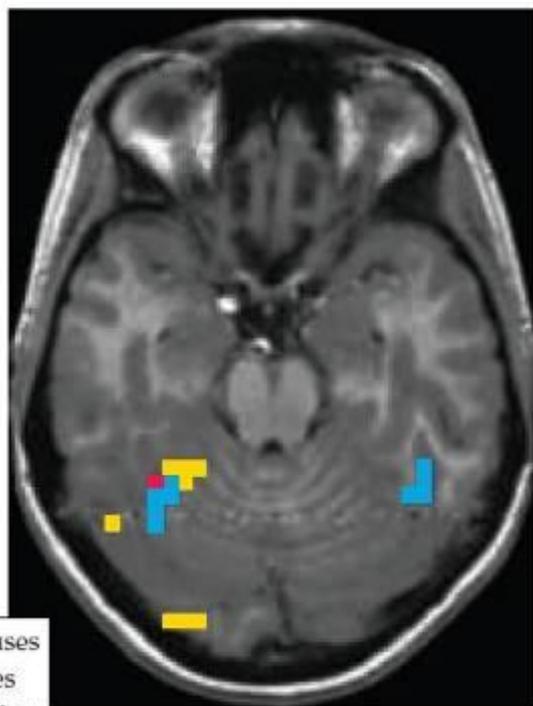
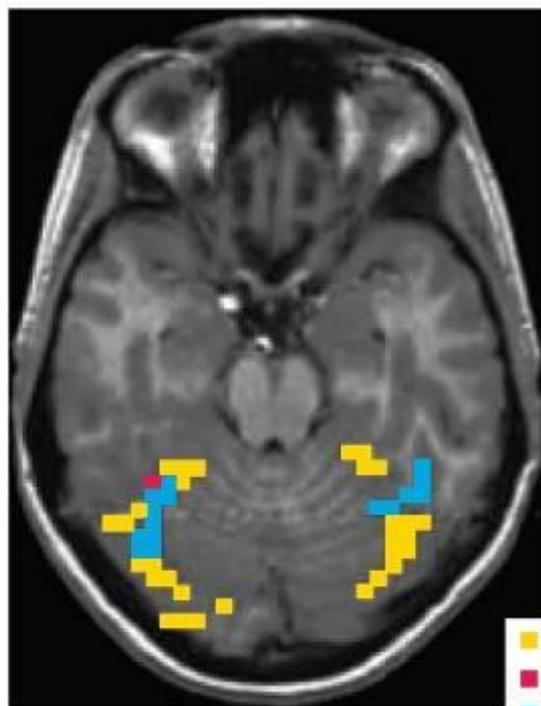
Декларативная память хранится во всех специализированных ассоциативных областях коры больших полушарий.

Согласно данным томографических исследований на людях, при воспоминании изображений или звуков активируются те же самые области коры, что и при их восприятии соответствующих стимулов.

(A)



(B)

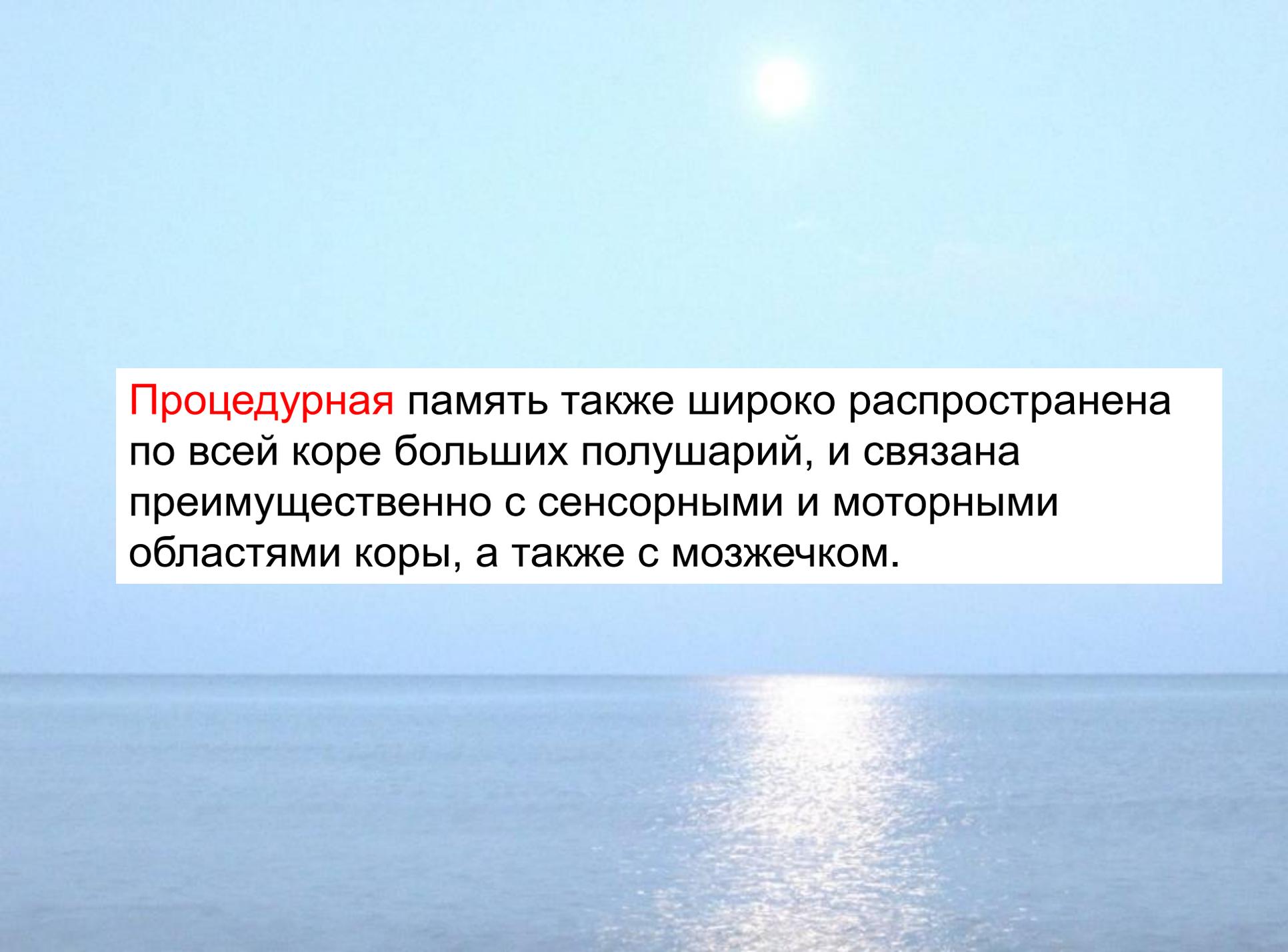


■ Houses
■ Faces
■ Chairs

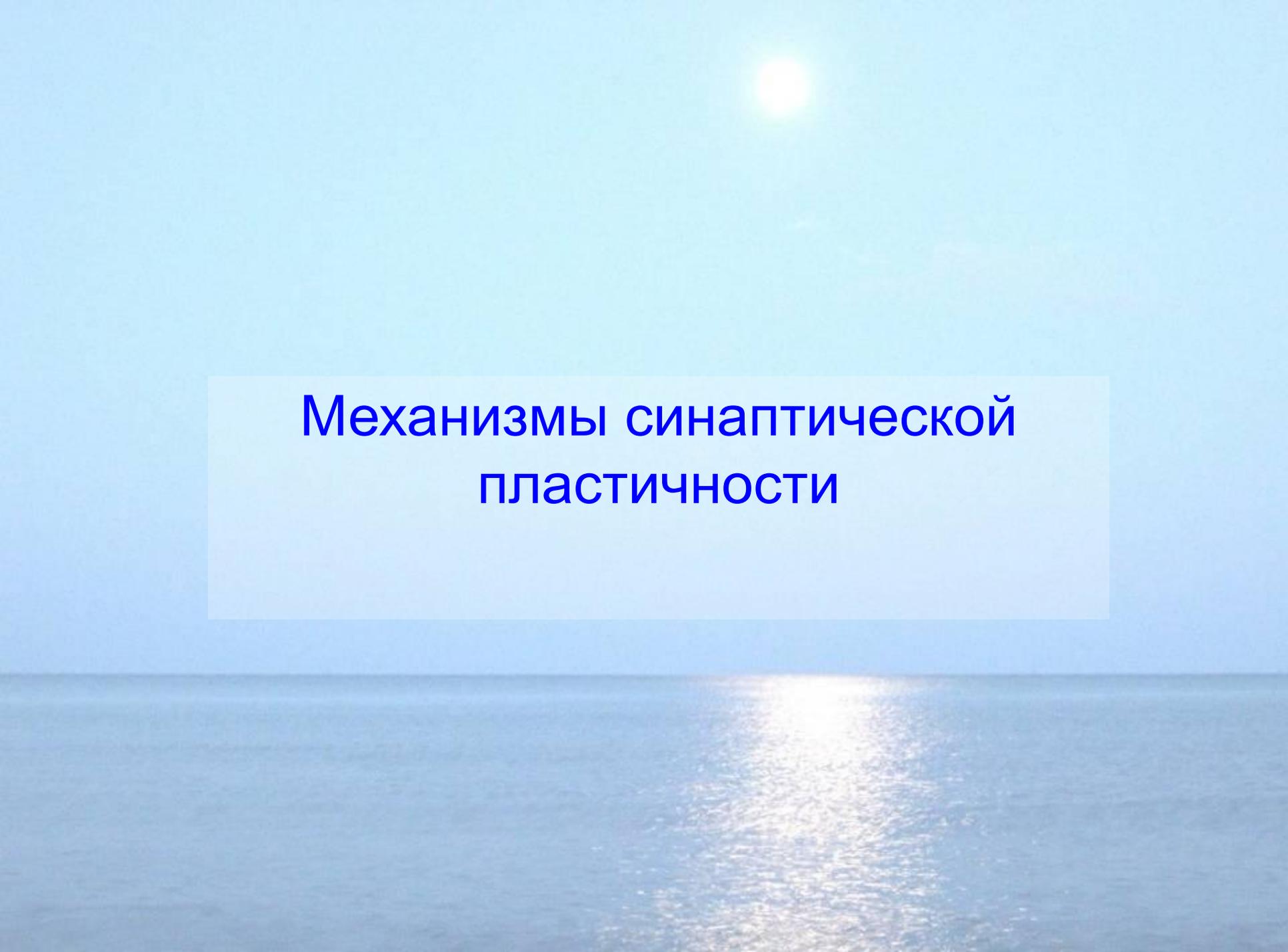
Реактивация в зрительной коре во время воспроизведения ярких визуальных образов зрения. (A) Субъекты были проинструктированы, чтобы посмотреть изображения объектов (домов, лица и стулья) (слева) и представить объекты в отсутствие стимула (справа).

(B) (левый рисунок) двусторонние регионы вентральной височной коры специально активируется при восприятии дома (желтый), лица (красный), и стульев (синий).

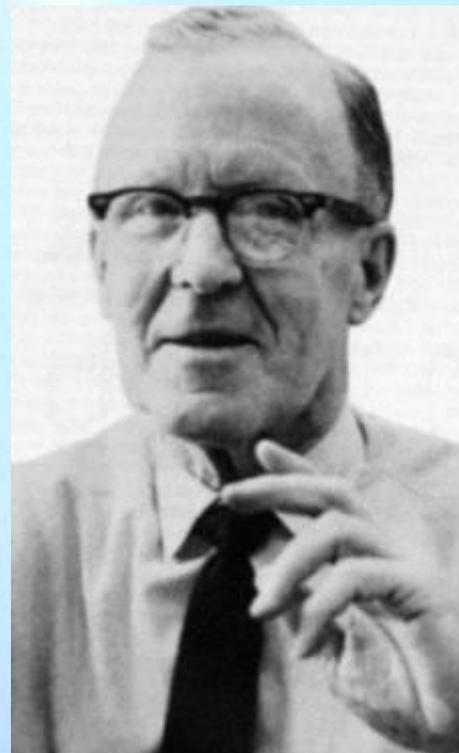
(Право) Когда вспоминаю виденные ранее предметы преимущественно активируется те же регионы коры как и при визуальном восприятии.



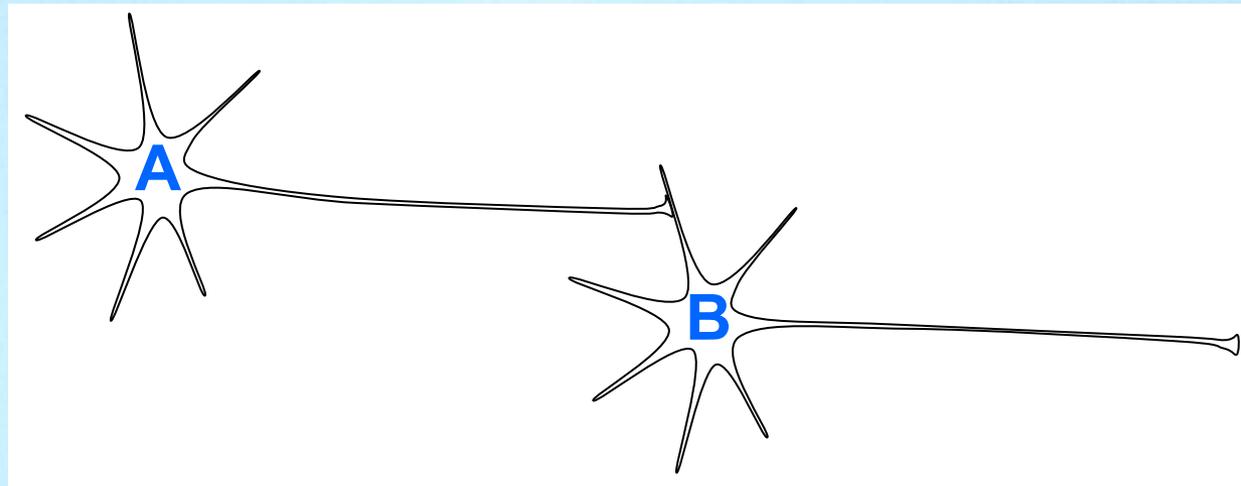
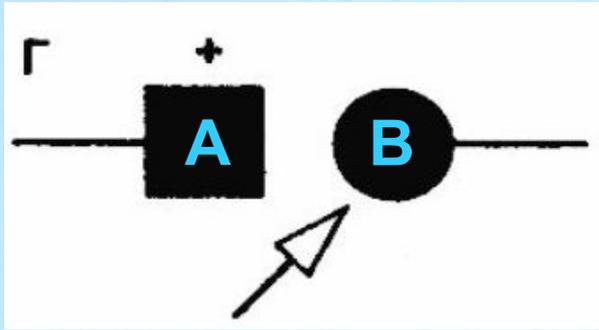
Процедурная память также широко распространена по всей коре больших полушарий, и связана преимущественно с сенсорными и моторными областями коры, а также с мозжечком.



Механизмы синаптической пластичности



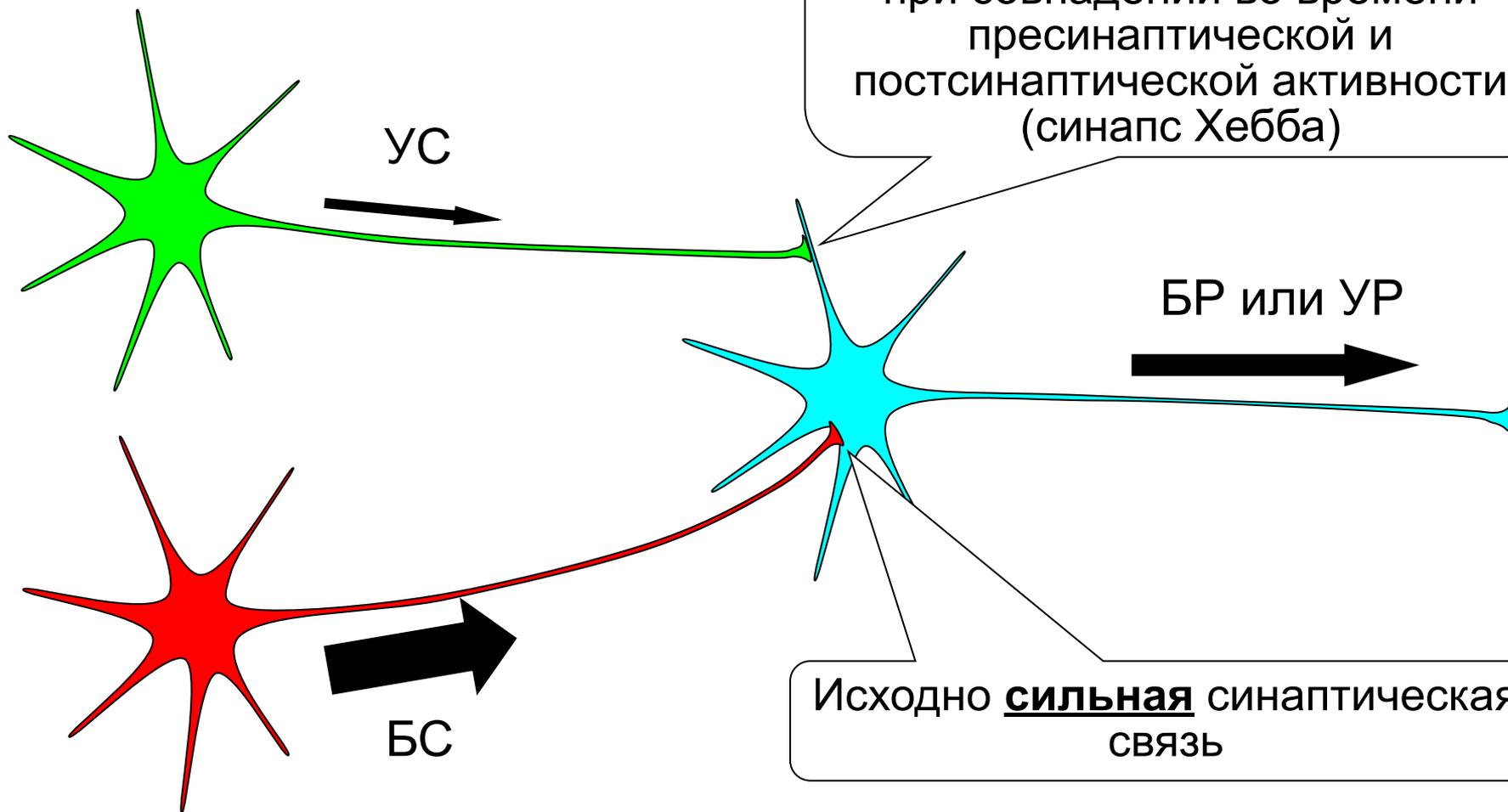
Дональд Хебб (Donald O. Hebb)
1904-1985



Правило Хебба (1949 г.):

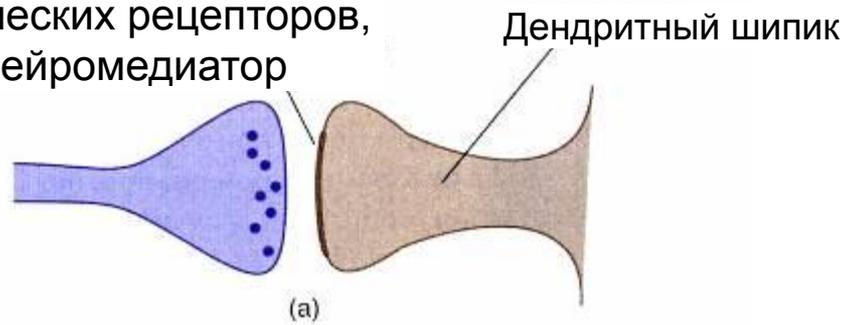
«Если аксон клетки **A** расположен настолько близко к клетке **B**, что может возбуждать ее, и если он многократно и непрерывно принимает участие в ее активации, то в одной или обеих клетках возникают какой-то процесс роста или метаболические изменения, и в результате эффективность клетки **A** как одного из активаторов клетки **B** возрастает».

Примечание: подразумевается, что клетка **B** может быть активирована каким-то другим способом, помимо синапса с клетки **A** – т.е. либо имеются и другие входы на клетку **B**, причем сильные, либо клетка **B** спонтанно активна.

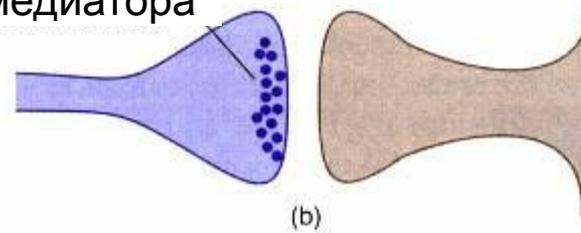


Синапс Хебба и условный рефлекс

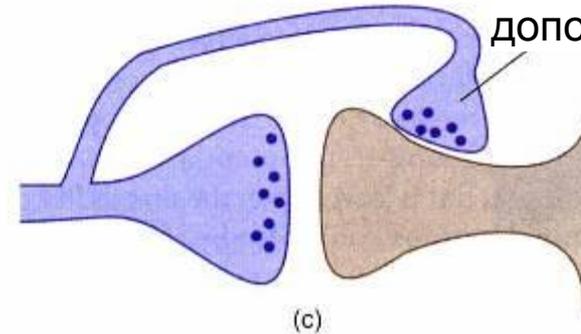
Больше постсинаптических рецепторов,
сильнее реакция на нейромедиатор



Выделение большего
количества нейромедиатора

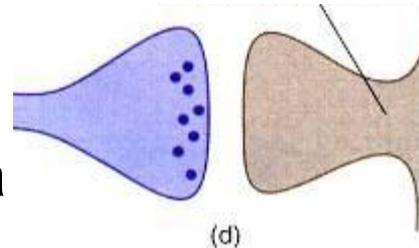


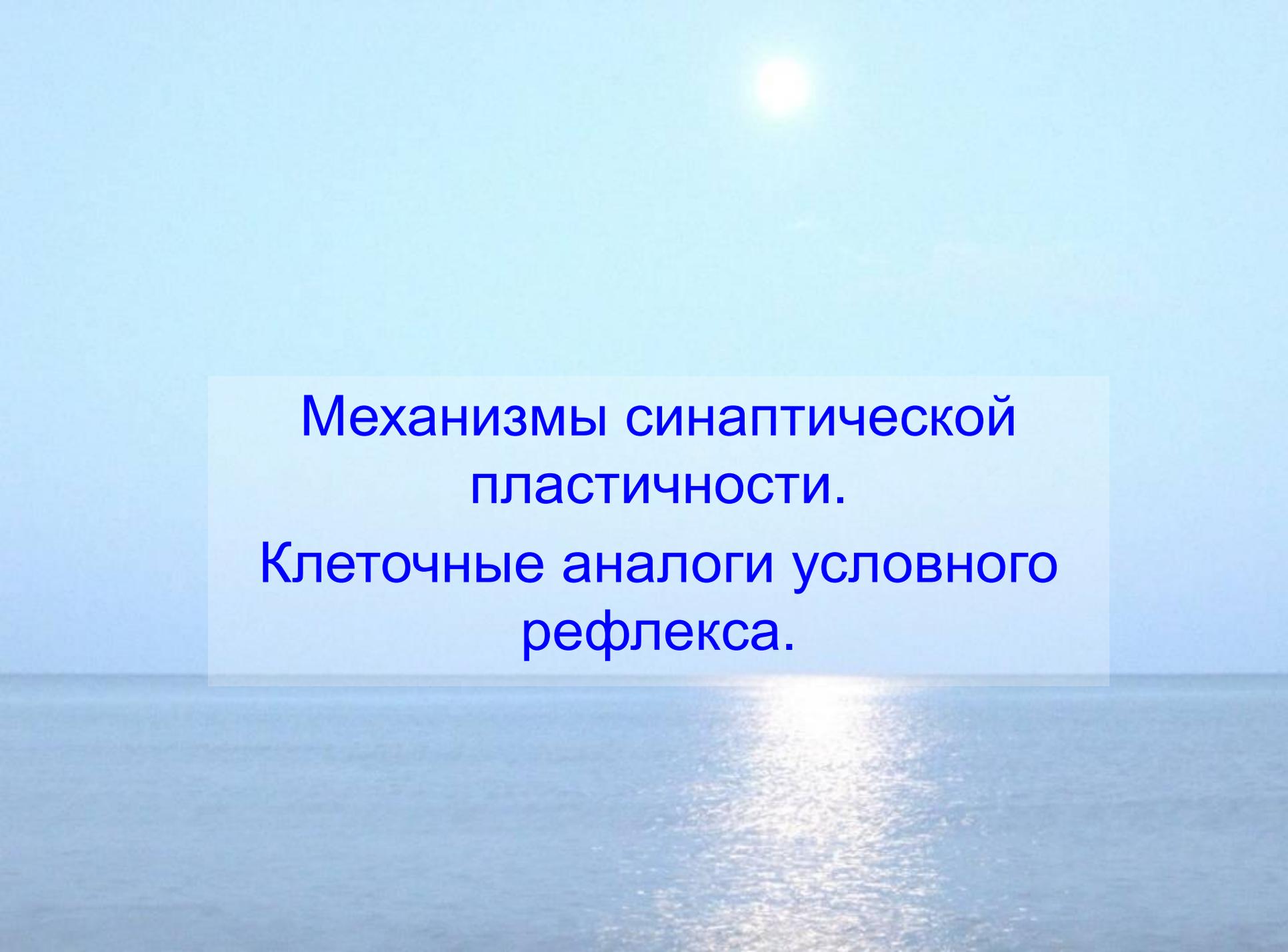
Спраутинг: образование новой
дополнительной терминали



Утолщение и укорочение шейки шипика, что
снижает его электрическое сопротивление

Четыре возможных
способа повышения
эффективности синапса





**Механизмы синаптической
пластичности.
Клеточные аналоги условного
рефлекса.**

Hippocampal formation

Гиппокамп

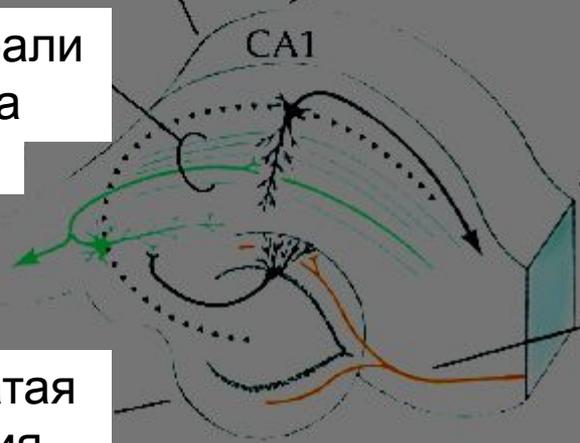
Коллатерали
Шаффера

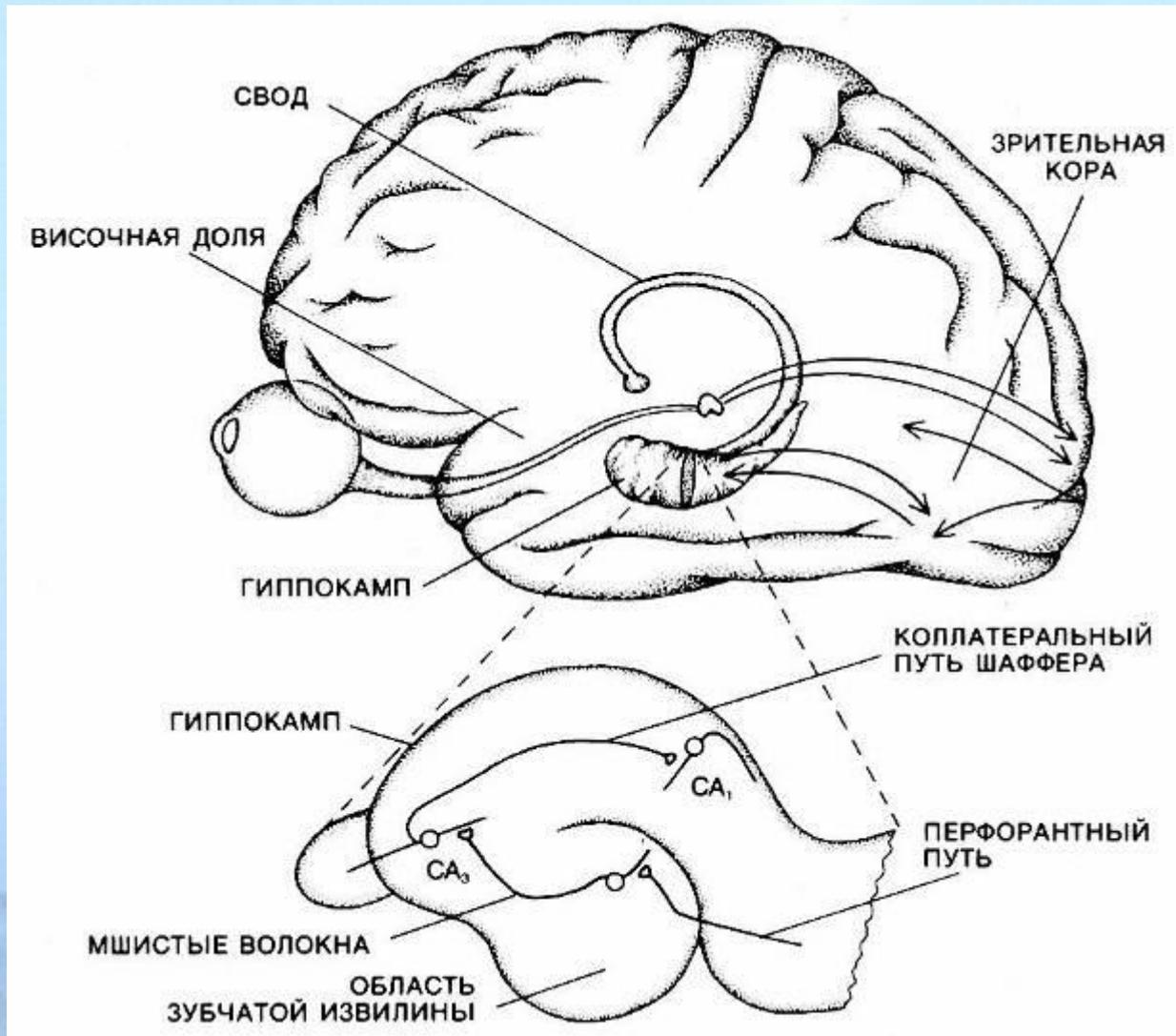
CA3

Зубчатая
фасция

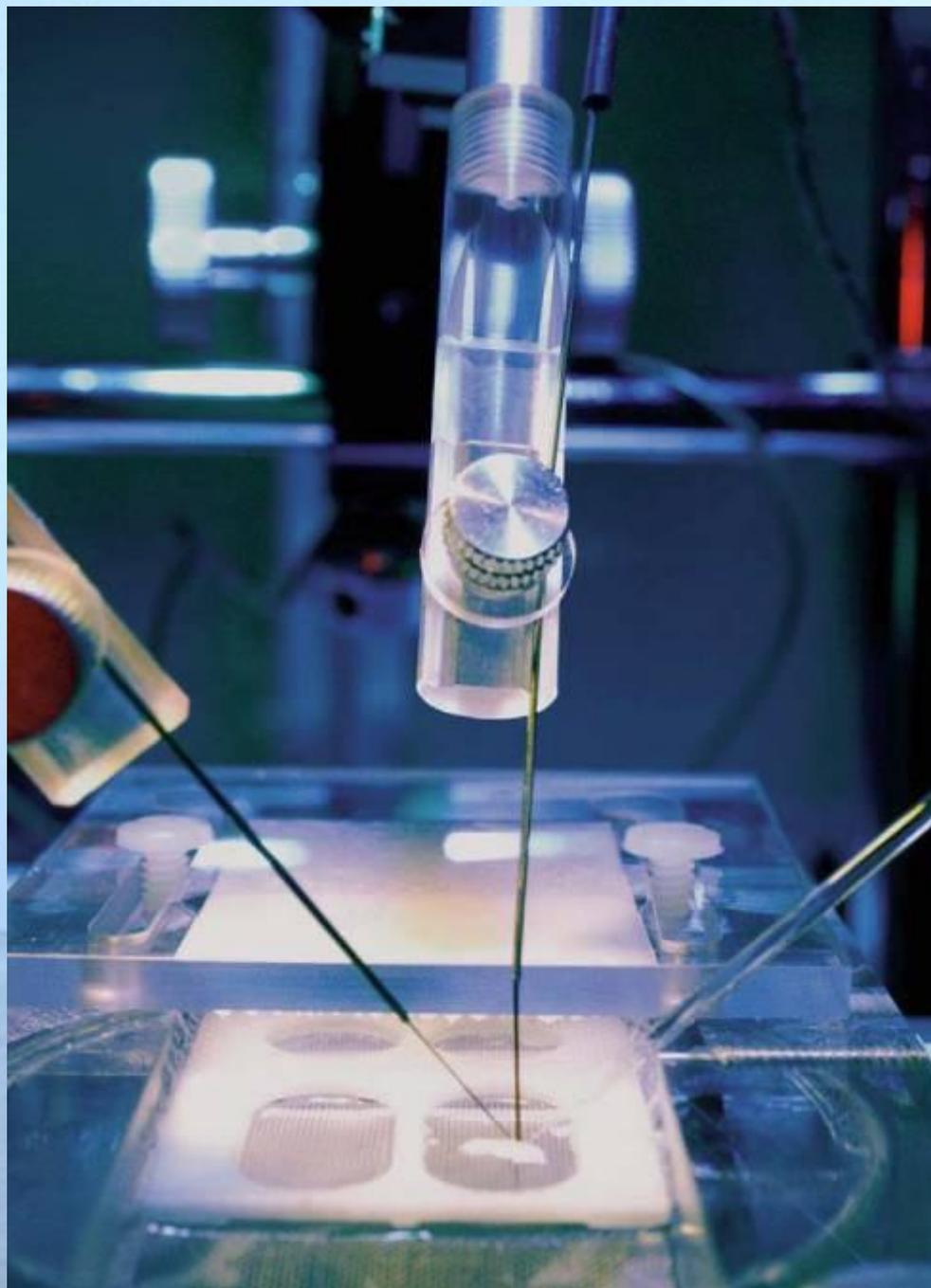
Перфорантный путь

Строение гиппокампа





В гиппокампе есть три главных синаптических пути, каждый из которых способен к длительной потенциации



Эксперимент на
переживающем
срезе
гиппокампа

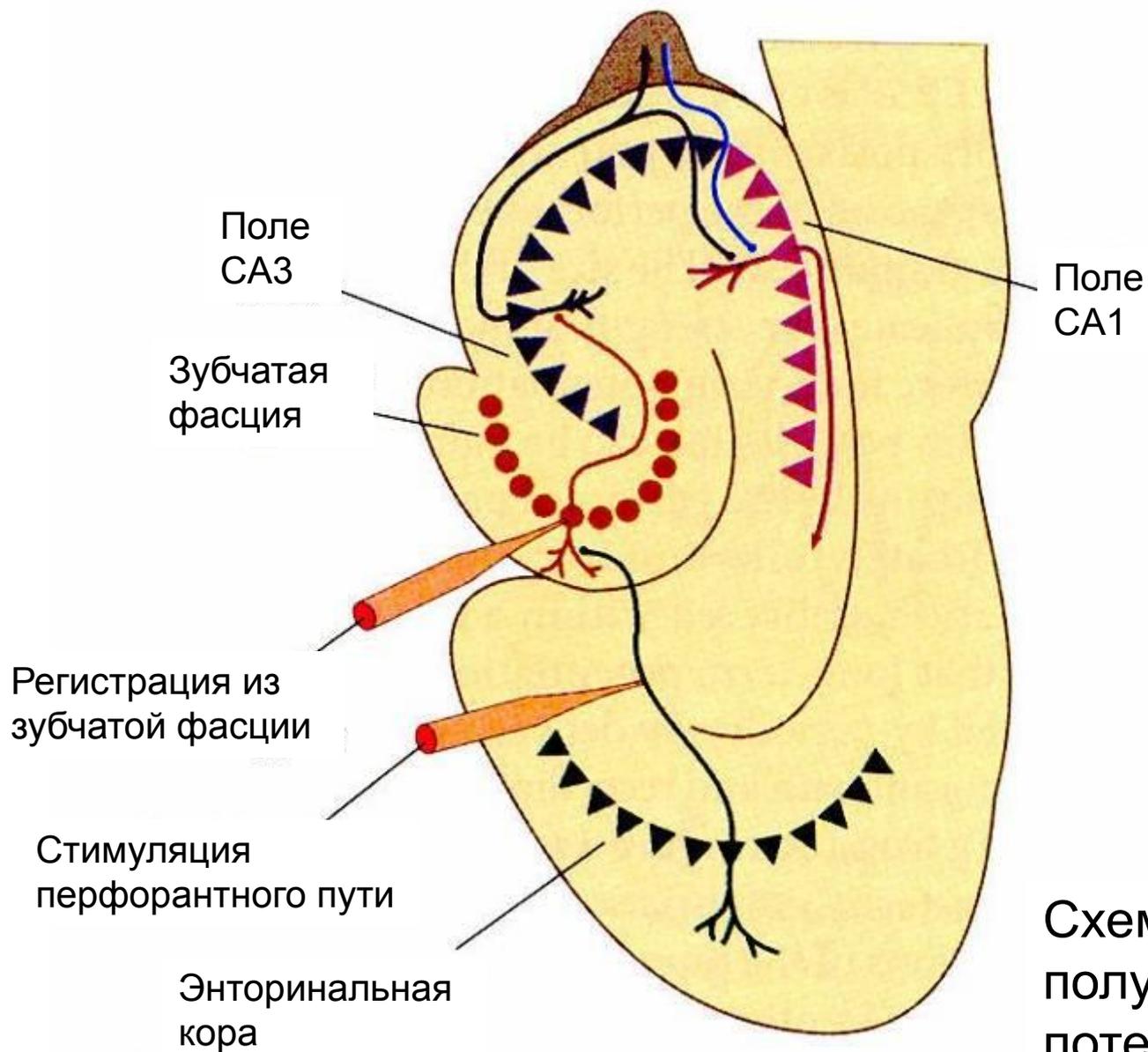
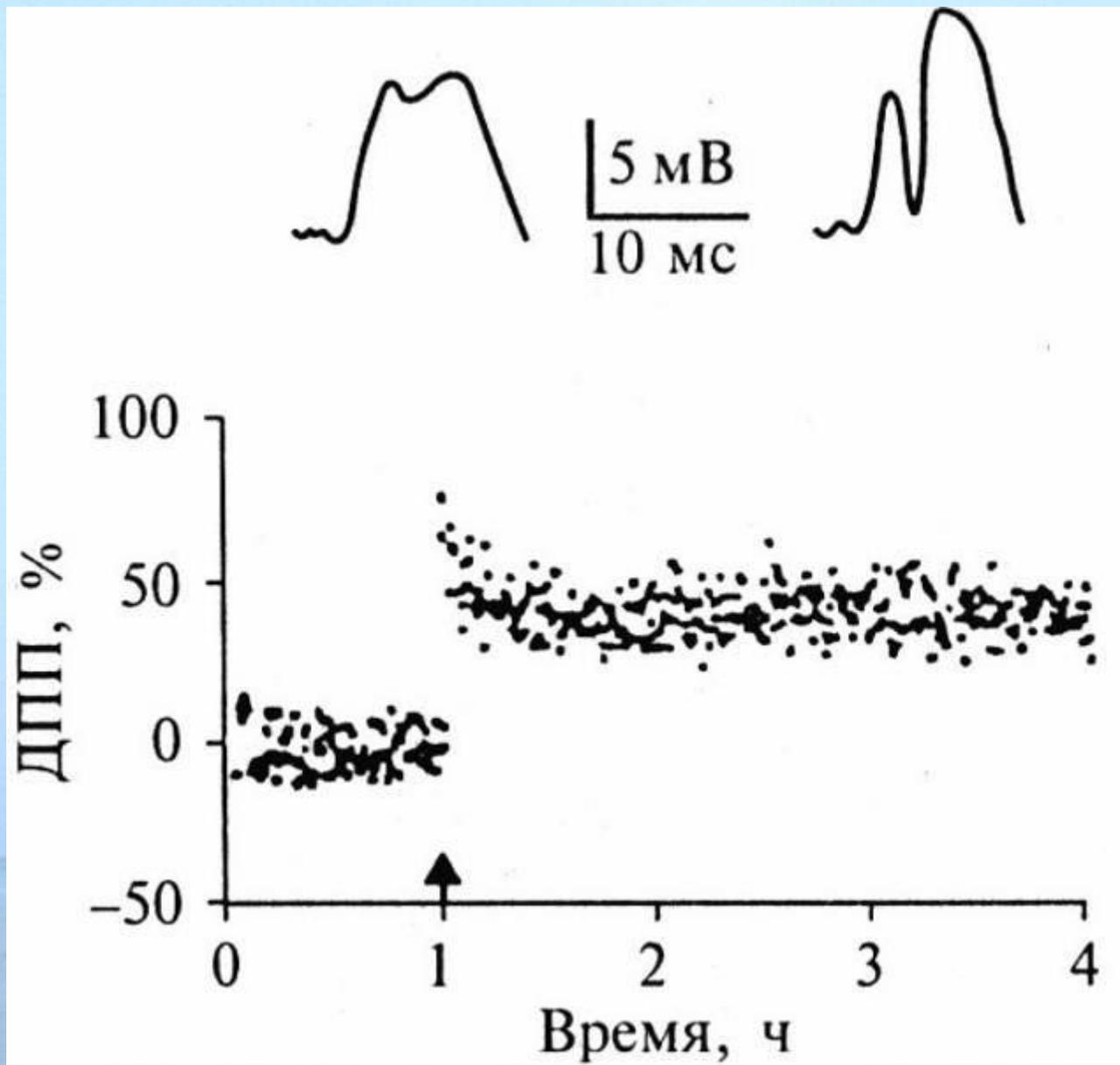
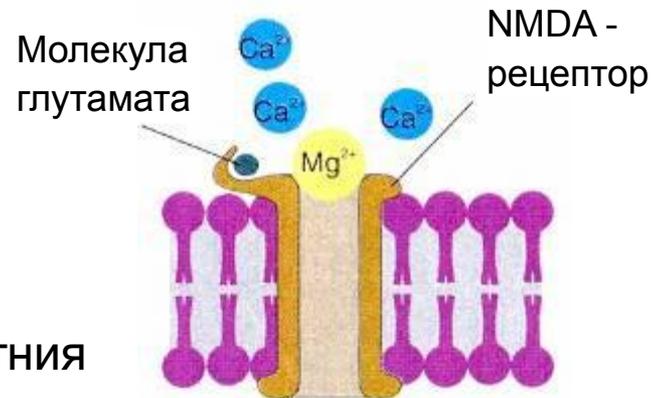


Схема эксперимента по получению длительной потенциации в гиппокампе

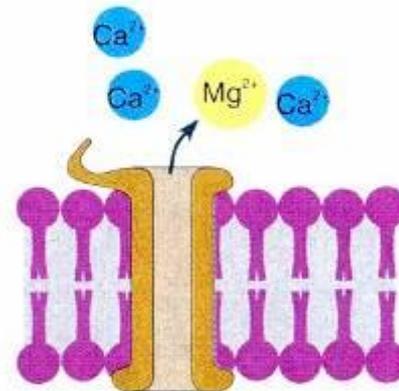


Пример ДП в перфорантном пути, записанной *in vivo*.

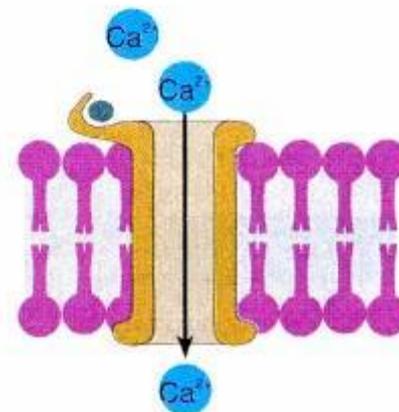
Когда молекула глутамата связывается с NMDA-рецептором, кальциевые каналы не могут открыться, поскольку заблокированы ионами магния

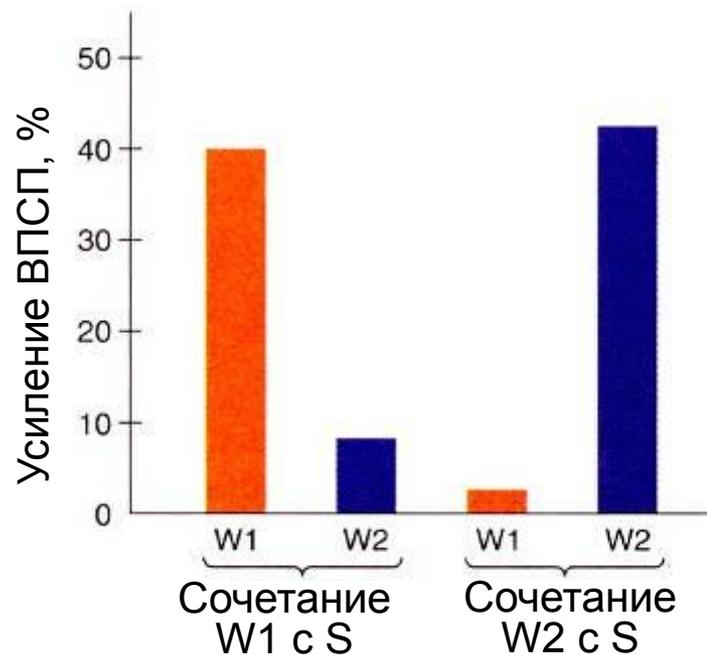
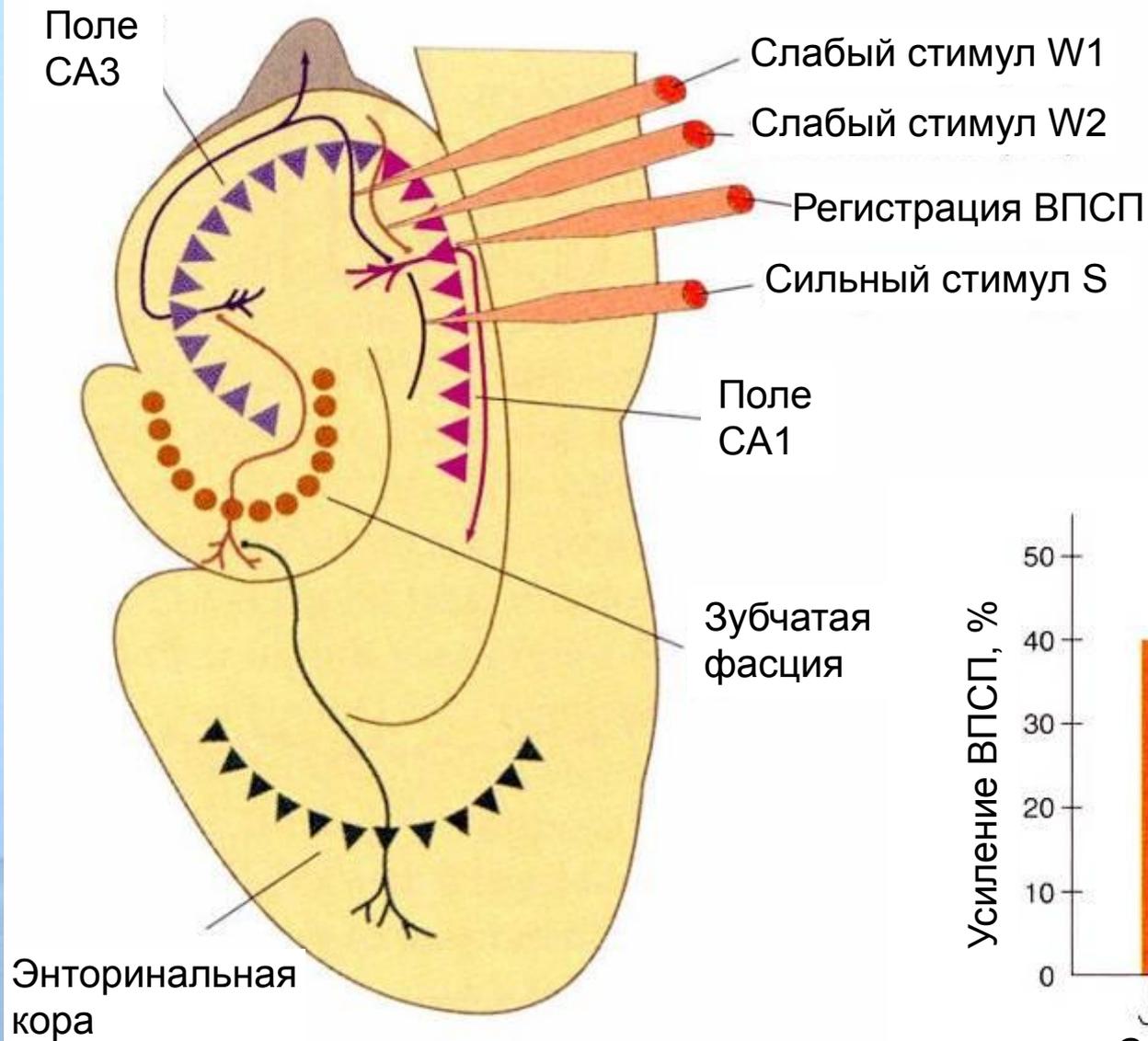


Деполаризация мембраны как следствие развития ВПСП в данном или соседних синапсах заставляет ионы магния покинуть кальциевые каналы

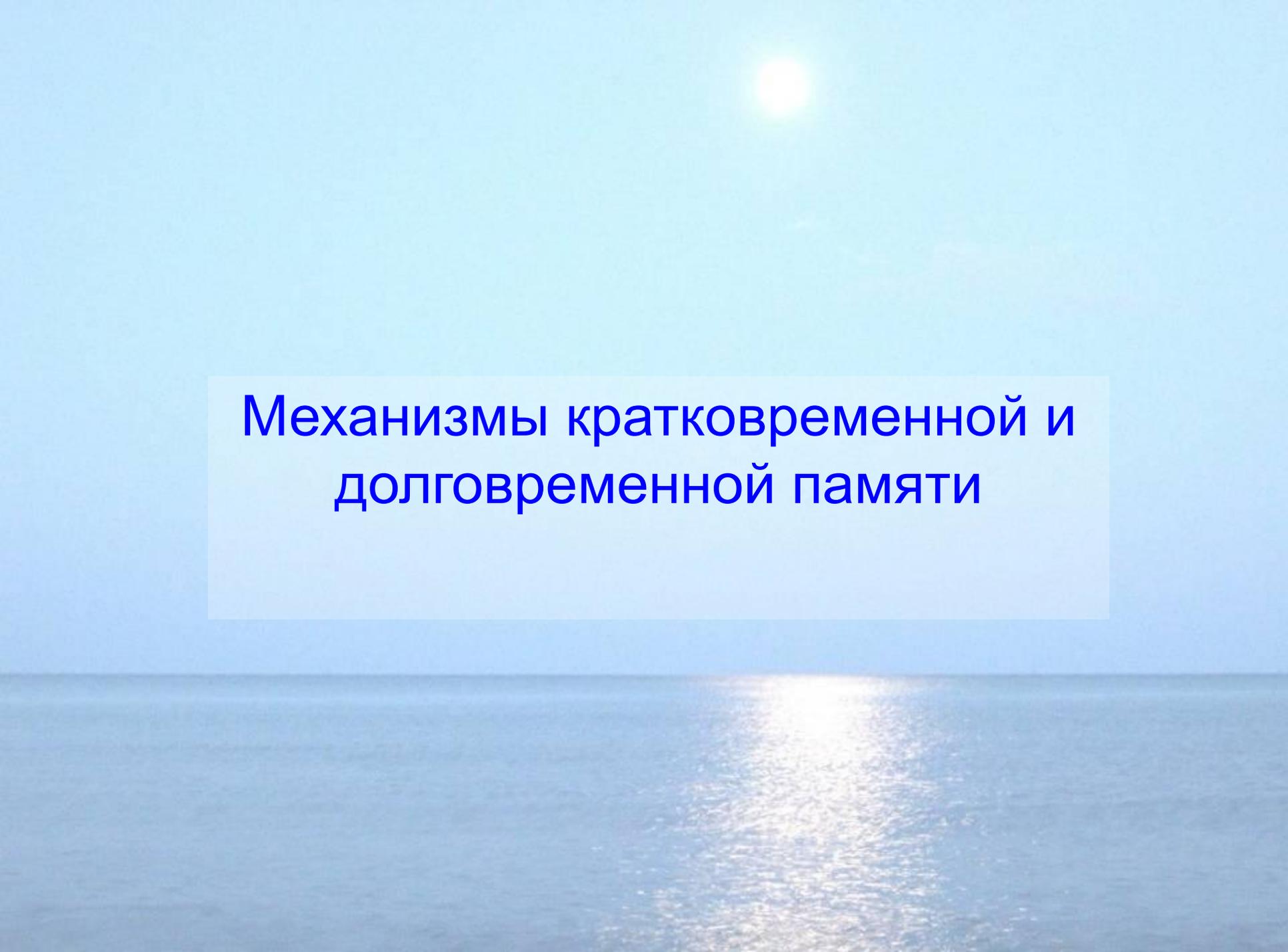


Когда теперь молекула глутамата связывается с NMDA-рецептором, канал открывается и кальций беспрепятственно входит внутрь клетки. В цитоплазме клетки вошедшие ионы кальция запускают каскад процессов, обеспечивающих длительную потенциацию

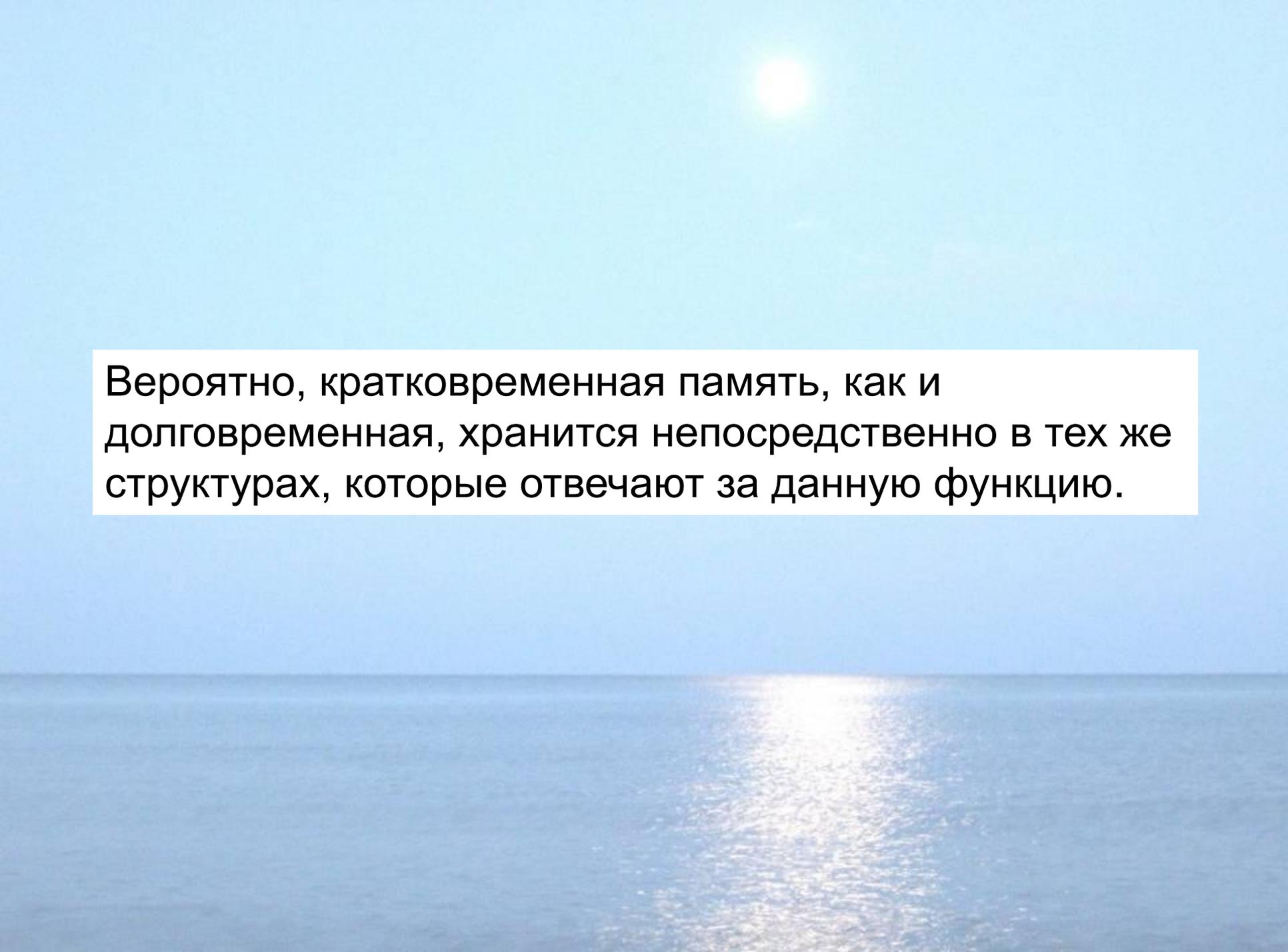




Ассоциативная длительная потенция



Механизмы кратковременной и долговременной памяти



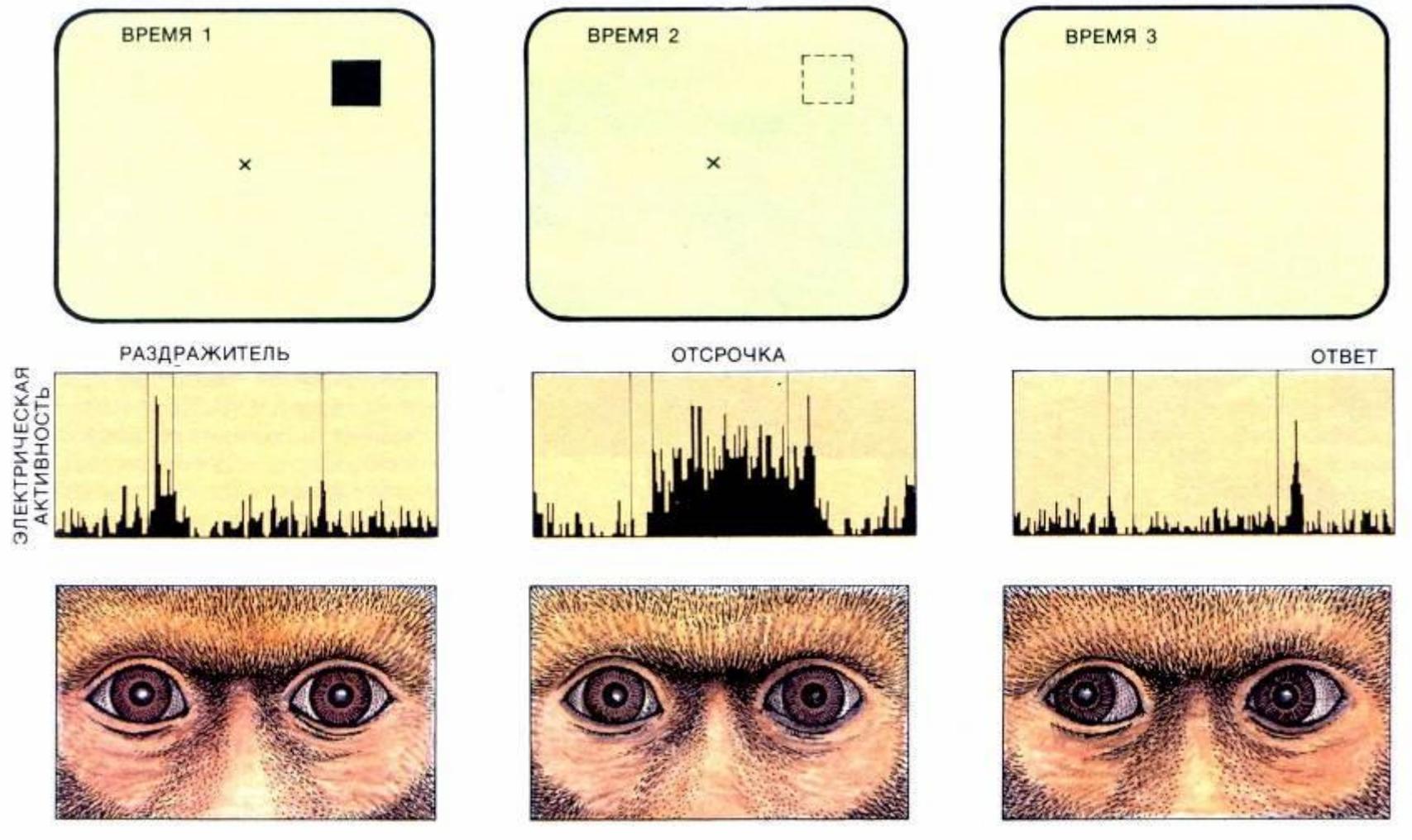
Вероятно, кратковременная память, как и долговременная, хранится непосредственно в тех же структурах, которые отвечают за данную функцию.

При кратковременной памяти синаптические изменения носят нестойкий характер, поэтому эта память сохраняется постольку поскольку существует соответствующая нервная активность. Нервная активность может поддерживаться за счет так называемой **реверберации** (многократного прохождения сигнала по цепочкам нервных клеток) или каких-то сходных более сложных процессов циркуляции сигнала в нейронных сетях.

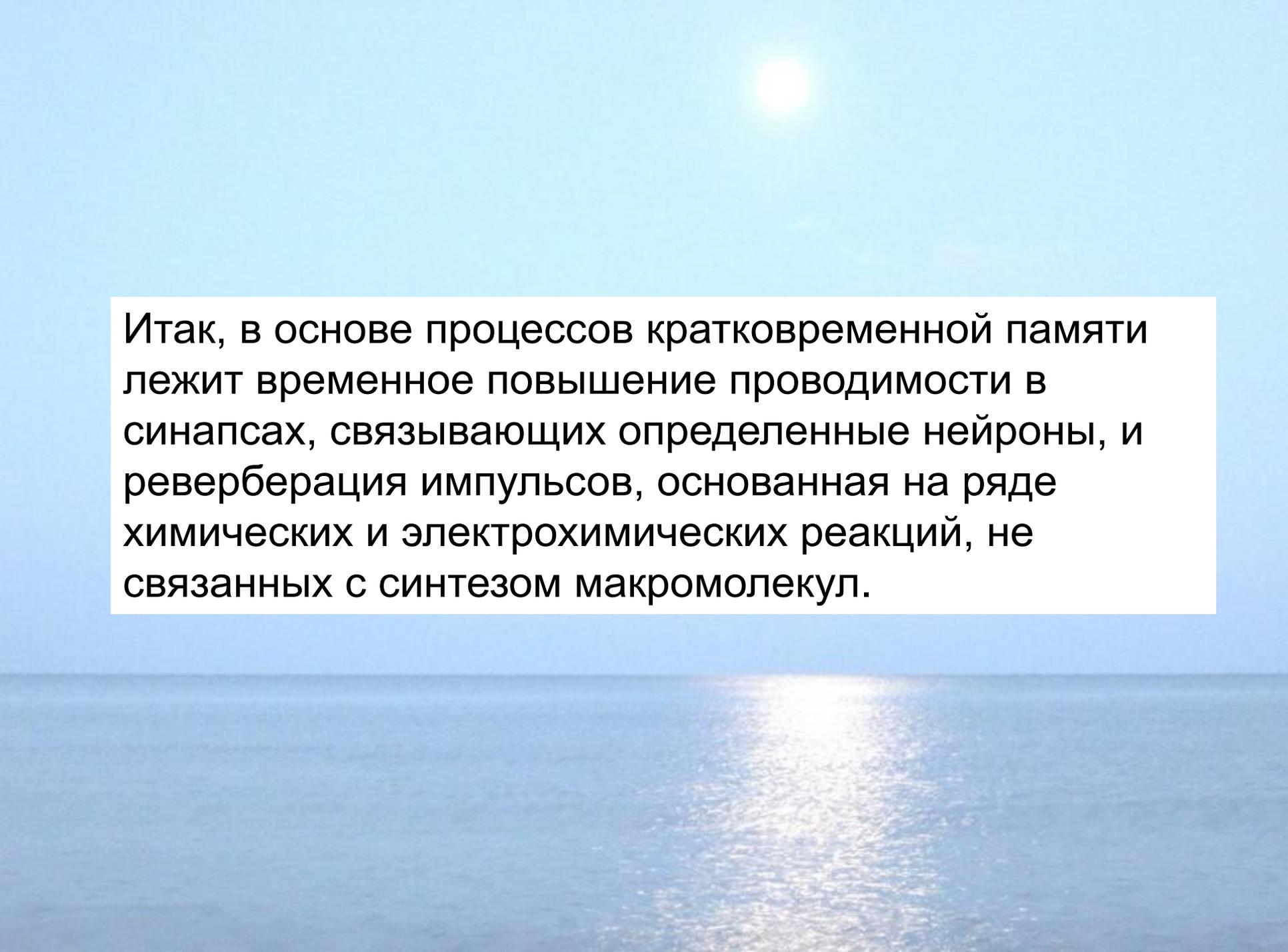
Любое изменение нервной активности (например, при поступлении новых сигналов, а также любое травматическое воздействие) ведет к разрушению кратковременной памяти.

Явления ретроградной амнезии наблюдались в экспериментах с животными, которым электрошок наносился сразу после обучения, но он был неэффективен, если наносился спустя некоторое время после процедуры обучения.

При сильном сотрясении мозга человек не может вспомнить обстоятельства своей травмы (ретроградная амнезия), так как воздействие удара на мозг разрушило кратковременную память, не дав ей перейти в долговременную.



Реакции нейронов префронтальной коры в эксперименте с отсроченным ответом. Когда обезьяна фиксирует взор на центральном пятне, на экране (слева) вспыхивает и затем исчезает цель. Во время длящейся несколько секунд отсрочки обезьяна хранит об этой цели «мысленную» память (в центре). Когда центральное пятно исчезает, животное переводит взгляд туда, где появлялась цель (справа). Некоторые нейроны префронтальной коры реагируют на появление цели, другие сохраняют о ней «мысленную» память, а третьи разряжаются, подготавливая двигательный ответ. (Гольдман-Ракич, 1992)



Итак, в основе процессов кратковременной памяти лежит временное повышение проводимости в синапсах, связывающих определенные нейроны, и реверберация импульсов, основанная на ряде химических и электрохимических реакций, не связанных с синтезом макромолекул.

Широкое распространение получила гипотеза, которая была впервые сформулирована Д. Хеббом (1949): кратковременная память представлена динамической, легко прерываемой электрической активностью, тогда как долговременная память связана с более стойкими структурными изменениями (например, белков мозга). Этот процесс в дальнейшем получил название консолидации следов памяти.

В экспериментах на животных было показано, что обязательным требованием для консолидации следа памяти является **синтез белка и РНК** во время периода консолидации.

Блокада хотя бы одного из этих процессов в течение первого часа после обучения приводила к полному разрушению памяти, однако в более позднее время блокада синтеза белка и РНК уже не влияет на образование долговременной памяти.

В результате в конце 60-х – начале 70-х гг. распространилась точка зрения, что консолидация представляет собой запись памяти в некотором коде непосредственно в молекулах **РНК** и/или **белка**.

Казалось бы, эксперименты с **переносом памяти** в виде экстракта спинномозговой жидкости подтверждали эту теорию.

На самом деле последовательность событий примерно такая:

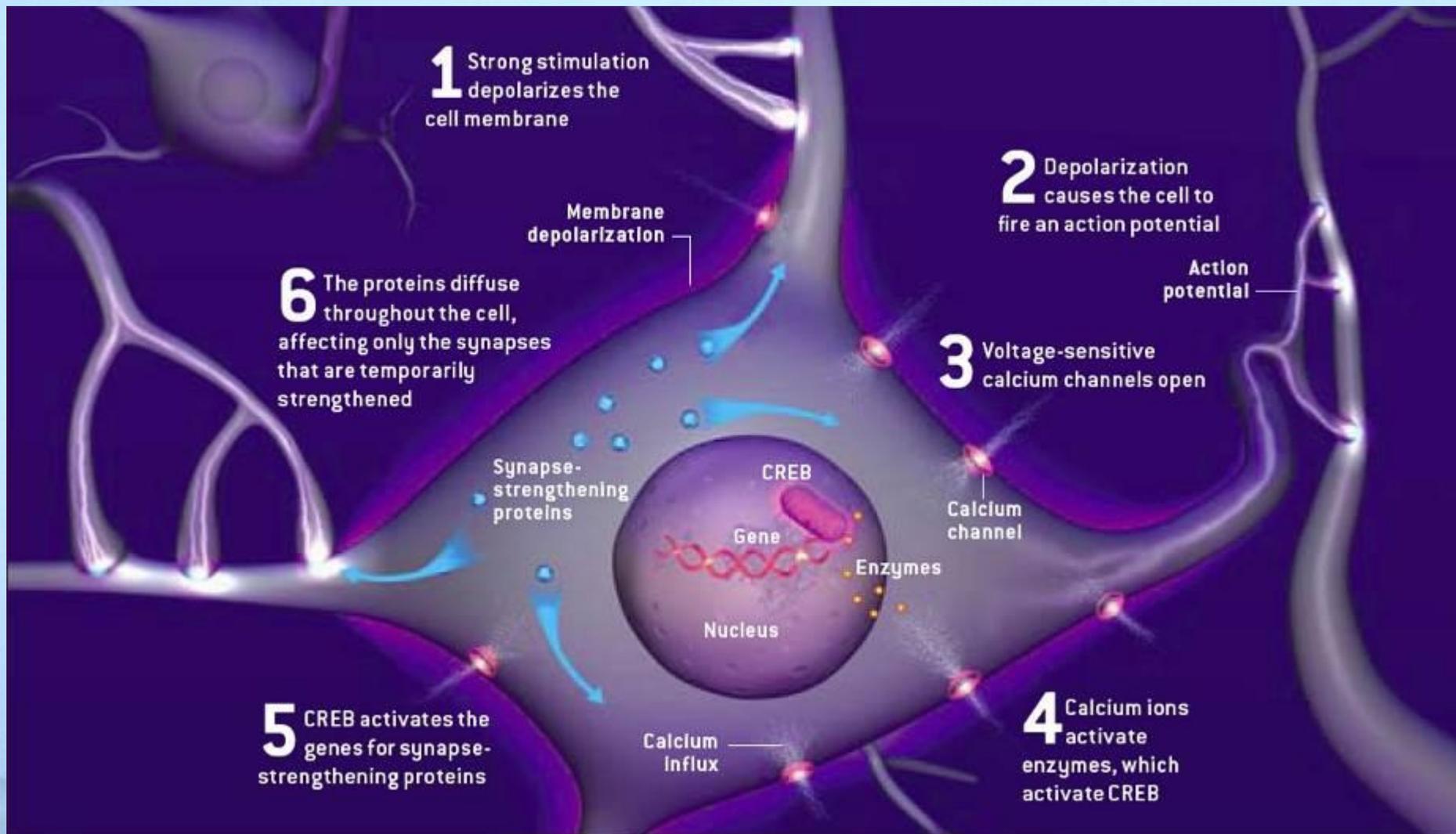
1. Кратковременные нестойкие изменения в синапсах возникают согласно правилу Хебба

2. При условии того, что клетка продолжает быть активной и в тело клетки входят ионы кальция, в ядре запускается сложный каскад процессов (с участием CREB), который в конечном счете ведет к синтезу определенных белков.

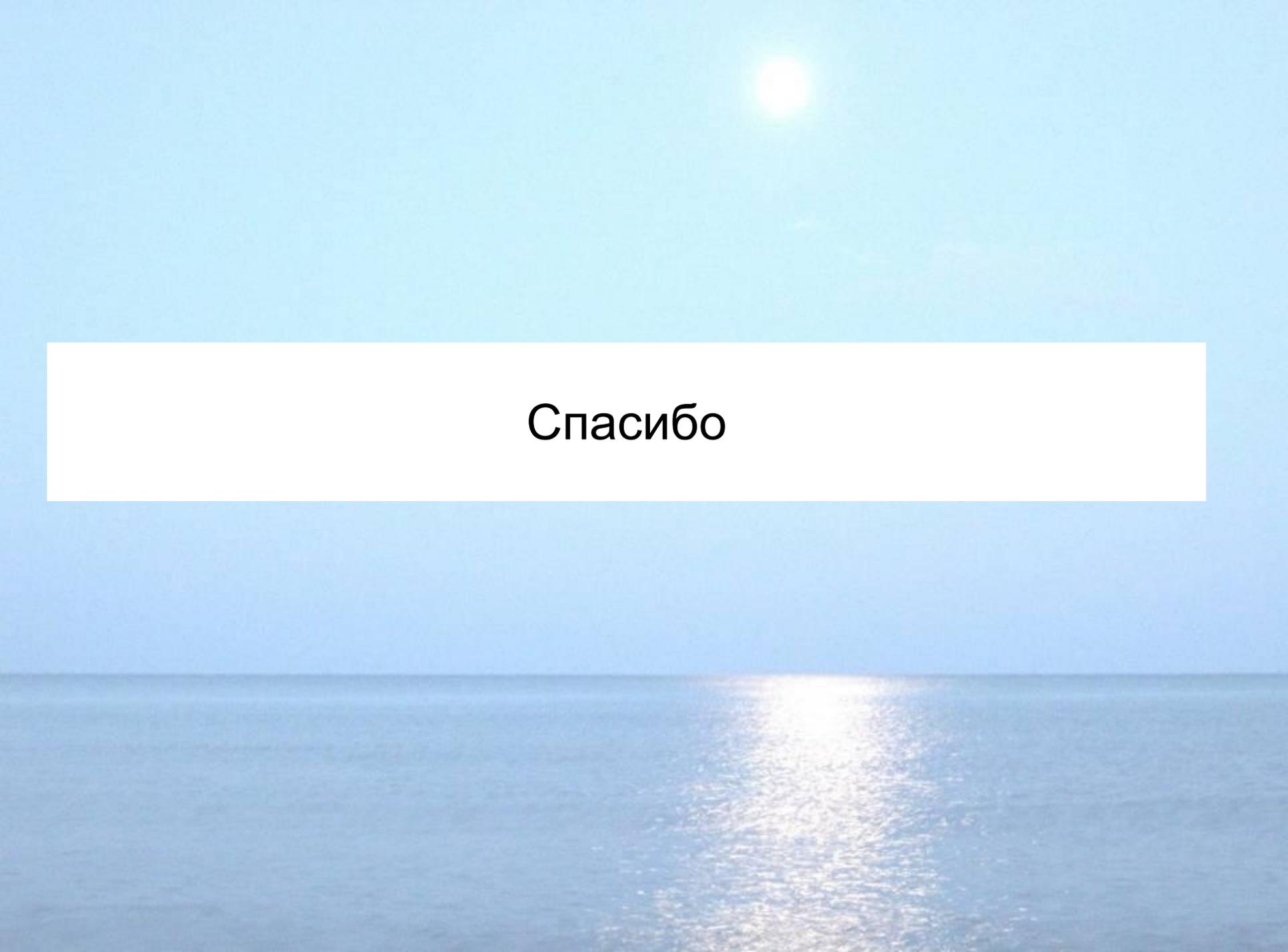
3. Эти белки распространяются в цитоплазме клетки безадресно, но способны встроиться лишь в те синапсы, которые в данный момент несут кратковременные изменения.

4. Встраивание этих синтезированных белков в измененные синапсы позволяет превратить нестойкие изменения в устойчивые.

5. Блокада любого звена этой цепочки процессов не дает кратковременной памяти перейти в долговременную.



1. Сильная стимуляция деполяризует клеточную мембрану.
2. Деполяризация заставляет клетку разрядиться потенциалом действия.
3. Потенциал-чувствительные кальциевые каналы открываются.
4. Ионы кальция активируют ферменты, которые активируют CREB.
5. CREB активирует гены, ответственные за белки, усиливающие синаптическую связь.
6. Белки распространяются по всей клетке, оказывая влияние только на те синапсы, сила которых временно увеличена.



Спасибо