



*Мыши, как и люди, все разные,
и это очень важно для исследований
строения мозга*

К РАЗГАДКЕ

тайн

МОЗГА

В НБИКС-центре НИЦ «Курчатовский институт» трудятся не только люди. В опытах в его лабораториях участвуют мыши, издавна приносящие большую пользу науке. В лаборатории механизмов и технологий памяти отдела нейронаук НБИКС-центра Курчатовского института с их помощью, в частности, изучаются способы запоминания той или иной информации. Нужно это для того, чтобы, во-первых, лучше понять строение мозга, во-вторых, возможно, научиться излечивать такие грозные недуги, как болезнь Альцгеймера или рассеянный склероз.

Серая мышка послушно сидит на ладони лаборанта, как будто зная заранее, что сейчас начнется исследование под микроскопом, когда станут доступны верхние слои коры головного мозга и каждый нейрон засветится таинственным зеленым светом, а потом все соединится в сложную, почти как у человека, трехмерную модель. Как вдруг — прыг! — норушка внезапно взлетает с ладони, преодолевая в прыжке немыслимую для нее высоту, и аккуратно приземляется. «Летучая мышка», — ласково говорит лаборант, сажая ее обратно на ладонь. Мыши, как и люди, все разные. Одни любят ласку, другие рвутся погулять, третьи невероятно терпеливы, четвертые ни за что не хотят учиться. Все это — важные детали для исследований. Об этом и многом другом нам рассказывают научные сотрудники лаборатории механизмов и технологий памяти отдела нейронаук НБИКС-центра Курчатовского института **Ольга Игоревна Ивашкина** и **Марина Анатольевна Рощина**.

— В чем суть выполняемой вами работы?

М.Р.: Если совсем кратко, в нашей лаборатории мы занимаемся исследованием механизмов ассоциативной памяти: каким образом мозг запоминает что-то новое, как формируется долговременная память.

О.И.: Мы используем большое количество разных подходов, но основной, о котором бы мы хотели сегодня рассказать, — это оптическая регистрация активности нейронов в мозге. Что это такое? Мы берем трансгенных мышей, у которых в мозг внесен ген флуоресцентного белка, изначально там природой не заложенного. В результате нейроны мышки начинают «светиться». Это очень наглядно и удобно для исследований. Затем мы вживляем покровное стекло над определенным местом в мозге, что позволяет нам заглянуть в мозг с помощью оптических методов мультифотонной микроскопии.

— **Правильно ли я понимаю, что сама мышка при этом не чувствует никакой боли?**

Раньше было невозможно дважды заглянуть в мозг одного и того же животного, узнать, как нейронные механизмы, связанные с обучением, пересекаются друг с другом. Переход на эксперименты с заглядыванием в мозг живых организмов и оценкой их нейронной активности позволил сделать такой прорывной шаг

О.И.: Да, это совсем не больно. Мышка быстро привыкает к режиму эксперимента и сидит спокойно. Потом мы возвращаем ее «домой» и обучаем чему-то новому. Мышь легко запоминает новые навыки, новую обстановку, какие-то ситуации. После этого мы несем животное под микроскоп, закрепляем его там, опускаем объектив — и на экране микроскопа можем увидеть, какие именно нейроны и каким образом активировались в результате нашего обучения. Таким образом, мы можем видеть распределенную нейрональную сеть, которая была связана с формированием новой памяти.

М.Р.: Дальше мы проводим анализ того, какие нейроны активировались в разных ситуациях — в момент обучения и в момент тестирования. Например, нас интересует, каким образом в мозге сохраняются воспоминания о сложных событиях, которые состоят из разных компонентов. В случае

животного это может быть сложный составной стимул, состоящий из света и звука. Нам интересно, каким образом сложный составной стимул кодируется в нейронах головного мозга в тот момент, когда животное ассоциирует этот стимул с каким-то неприятным воздействием. Будет ли этот стимул представлен в коре головного мозга какой-то одной сетью или различные его компоненты относятся к разным сетям и общая память о нем окажется простой суммацией этих двух сетей? Все эти вопросы мы начали исследовать около года назад и постепенно продвигаемся к их решению.

— Почему именно мышки?

О.И.: Мышь — хорошо обучаемое и удобное для эксперимента существо. Одно и то же животное можно исследовать довольно длительное время, около двух месяцев, а может и дольше, и это хорошо как с этической, так и с научной точек зрения. Раньше было никак невозможно дважды заглянуть в мозг одного и того же животного, узнать, как ней-

ронные механизмы, связанные с обучением, пересекаются друг с другом. Переход на эксперименты с «заглядыванием» в мозг живых организмов и оценкой их нейронной активности позволил сделать такой прорывной шаг. Например, мы видим, как долго может помнить наша подопечная то, чему мы ее учили. — месяц, два или даже больше, а некоторые вещи они могут запоминать до конца жизни: скажем, неприятные ощущения, когда ее помещают в клетку, где на электродный пол подают слабый электрический ток. Мышь навсегда запо-

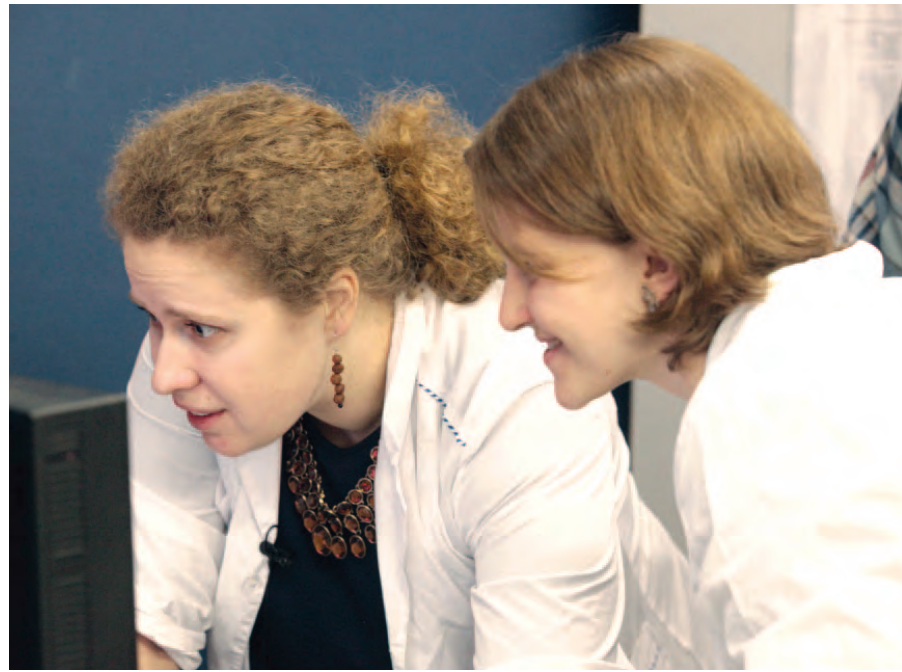
минает, что в этом помещении опасно. Она садится в угол и неподвижно сидит до тех пор, пока ее не унесут из неприятного места.

— А зачем нам все это нужно — знать, как устроен мозг у мыши?

О.И.: Мы хотим узнать, как устроена память, понять, можно ли ее укрепить, а что-то неприятное, мешающее жить, наоборот, забыть. Человек, как выясняется, запоминает какие-то события в целом. то есть вы никогда не запоминаете просто красную или белую стену — вы запоминаете комнату. И эпизоды, происходящие с вами, запоминаете целиком. Вы можете вспоминать какой-то острый запах...

— Как, например, в вашем виварии?

— Да, для вас это новый и непривычный запах, вы его точно запомните, и виварий будете вспоминать вместе с запахом, нашим экспериментом и нашей сегодняшней беседой. Все классические



Ольга Ивашкина и Марина Рощина, научные сотрудники лаборатории механизмов и технологий памяти отдела нейронаук Курчатовского НБИКС-центра, со своими маленькими подопечными

эксперименты на животных были направлены только на один конкретный стимул, т.е. на то, как животное запоминает что-то одно. Нам показалось, что это отдалено от реальности, и мы захотели смоделировать ситуацию, когда работают несколько сложных стимулов.

— И вы стали держать?

О.И.: Мы начали выяснять, каким образом сложные стимулы влияют на работу мозга. Сходятся ли они на одних и тех же клетках или информация зрительных, слуховых или обонятельных стимулов распределяется по разным клеткам мозга?

— Но какое это имеет отношение к человеку?

М.Р.: Непосредственное, потому что на мышах мы можем изучать клеточные механизмы формирования памяти у человека. На человеке можно проводить исследования с помощью электроэнцефалографии или функциональной МРТ,

но пространственное разрешение этих методов недостаточно для того, чтобы делать заключения о таких сложных процессах. А понимание клеточных механизмов формирования долговременной памяти — сейчас одна из важных задач всей нейробиологии. От этого знания будет зависеть в дальнейшем очень многое.

— Что именно?

О.И.: Выясняется, например, что нашу память хранят не какие-то крупные структуры сами по себе. Память — это распределенная в мозге сеть. Она как бы «разлита» по всему мозгу. Мы можем найти эту сеть, «пощупать» ее и понять, как она возникает, реорганизуется со временем, и не только у мышей. Прикладное значение таких исследований огромно. Мы не только узнаем, как работает долговременная память, но и сумеем понять принципы сбоев, происходящих в ней при возрастных нарушениях.

Доставляя в мозг излучение определенной длины волны, можно активировать какие-то специфические нейроны, в результате чего достигаются самые разные цели. Возможно не только стимулировать память, но и добиться, например, ложных воспоминаний или «стереть» ненужные воспоминания

— Не только возрастных, наверное. Известно, что различные нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона или рассеянный склероз, «молодеют» и прогрессируют.

М.Р.: Именно так. Изучая механизмы памяти, мы сможем на них повлиять. Мы будем пытаться восстановить память или не дать ей ослабляться на уровне клеточных сетей. Это пока звучит как некая фантастика, но подходы и методы в нейробиологии сейчас очень активно развиваются, и в недалеком будущем сказка может стать былью.

— Проводились ли подобные эксперименты по возобновлению памяти у мышей?

О.И.: Существует активно развивающаяся область нейробиологии, когда с помощью методов генетических модификаций в нейроны можно внести такие изменения, которые позволят светом определенной длины волны искусственно их активировать. Для этого используются специальные белки-каналы, выделяемые из водорослей или бактерий, когда из энергии света получается собственная энергия. Доставляя в мозг излучение определенной длины волны, можно активировать какие-то специфические нейроны, в результате чего достигаются самые разные цели. Возможно не только стимулировать память, но и добиться, например, ложных воспоминаний или «стереть» ненужные воспоминания. В применении к человеку важно не только поддерживать и сохранять память, иногда необходимо от какой-то части памяти избавиться.

— То есть убирать некие стрессующие моменты, вызывающие тяжелые депрессивные расстройства?

М.Р.: Да, в ситуации, когда развивается посттравматический синдром, сильно мешающий человеку жить. Наши фундаментальные исследования здесь очень важны.

— Мне показалось, или мышки действительно отличаются индивидуальными особенностями? Имеют ли они какой-то характер, темперамент?

О.И.: Все живые существа имеют разные индивидуальные особенности. Есть такие, которые запоминают все с ходу, и такие, кому требуется на это много времени. Но встречаются и такие мышки, которые для решения задачи выбирают не ту стратегию, которой мы от них ждем.

— В каком смысле?

О.И.: Например, существует тест, связанный с формированием пространственной памяти у животного, когда мы берем бассейн, наполненный водой, и ставим в него платформу, на которую можно залезть. Мышка обычно неплохо движется в воде. Она барахтается в бассейне, добирается до этой платформы, карабкается на нее и сидит там, пока мы ее не заберем. С каждым разом время поиска этой платформы сокращается — мышь запоминает, что надлежит делать для быстрого «спасения». Однако всегда находится несколько мышей, которые вообще не желают залезать на платформу. Они делают для себя другой вывод: ты поплаваешь немного, а потом тебя перенесут в привычную теплую клетку, и ничего плохого с тобой не произойдет. Это единичные мыши, индивидуумы, которые решают задачу не так, как другие. Вопрос индивидуальных отличий нейрональных субстратов чрезвычайно интересен и важен. Но это задача уже следующего, более высокого порядка.

— Ведь это означает, что «универсальной таблетки» в принципе быть не может!

О.И.: Мы хотим начать с того, чтобы найти какой-то универсальный подход, который будет работать для большинства живых организмов. При этом, конечно, возможны небольшие отличия между конкретными нейронами или стратегиями решения задачи. Исследования ведутся, и довольно давно, но работа мозга — очень сложная вещь. Будут потрачены десятилетия на решение всех этих задач, прежде чем научимся это делать.

— Я читала книгу Натальи Петровны Бехтеревой, которая к концу жизни пришла к выводу, что ничего не знает о работе мозга, что мозг — загадка большая, чем тайны мироздания.

О.И.: Лет 20–30 лет назад считалось, что ученые почти добрались до всех разгадок и память находится в определенной структуре мозга. Достаточно эту структуру удалить, и памяти не будет. Все были готовы кричать: «Ура, мы нашли структуру, связанную с памятью!» Но все оказалось намного сложнее. До понимания всех механизмов памяти нам еще, конечно, далеко. ■

Беседовала Наталия Лескова