

Сеченов - с. 39, 42-43
Реш. № 57-58

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК РОССИЙСКОЙ АМН
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ имени П.К.АНОХИНА РАМН
МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ имени И.М.СЕЧЕНОВА
МЕМОРИАЛЬНЫЙ МУЗЕЙ И.М.СЕЧЕНОВА



ДВЕНАДЦАТЫЕ СЕЧЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

профессор Р.Эйди
**ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА КЛЕТОЧНЫХ
МЕМБРАНАХ: ПЕРЕСТРОЙКА СТЕРЕОТИПА**

д.м.н. К.В.Анохин
**ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ В МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ПЕРСПЕКТИВЕ**

МОСКВА-1996

Милые Выходящие,
с искренними пожеланиями
решить проблему Тз.

21.6.96 Сухов

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК РОССИЙСКОЙ АМН
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ имени П.К.АНОХИНА РАМН
МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ имени И.М.СЕЧЕНОВА
МЕМОРИАЛЬНЫЙ МУЗЕЙ И.М.СЕЧЕНОВА

ДВЕНАДЦАТЫЕ СЕЧЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

профессор Р.Эйди
ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА КЛЕТОЧНЫХ
МЕМБРАНАХ: ПЕРЕСТРОЙКА СТЕРЕОТИПА

д.м.н. К.В.Анохин
ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ В МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ПЕРСПЕКТИВЕ

МОСКВА-1996

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ
СЕЧЕНОВСКИХ ЧТЕНИЙ**

Председатель: академик **П.В.Симонов**

Зам.председателя: академик РАМН **К.В.Судаков**

Ученый секретарь: профессор **В.А.Макаров**

Члены оргкомитета:

академик РАМН **О.С.Адрианов**

академик РАН **Н.П.Бехтерева**

академик РАН **А.А.Бызов**

академик РАМН **М.А.Пальцев**

академик РАМН **М.М.Хананашвили**

Prof. R.ADEY (проф. Р.ЭЙДИ)

**ELECTROMAGNETIC INTERACTIONS AT CELL MEMBRANES -
A PARADIGM SHIFT IN BIOLOGY**

**(ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА КЛЕТОЧНЫХ
МЕМБРАНАХ: ПЕРЕСТРОЙКА СТЕРЕОТИПА)**

1. Introduction: the earth's natural oscillating electromagnetic environment

All life on earth has evolved in a sea of natural low-frequency electromagnetic fields. They originate in terrestrial and extraterrestrial sources. Thunderstorm activity in equatorial zones of the Amazon basin and Central Africa generates ELF fields with energies measured in billions of coulombs. They exhibit peaks in the ELF spectrum between 8 and 32 Hz (Schumann resonances, 1957). They are ducted worldwide between the earth's surface and the ionosphere at an approximate height of 100 miles. With a circumference of 41,000 km, the earth may act as a cavity resonator for this ducted propagation (at the velocity of light - 300,000 km/sec), behaving resonantly at a frequency around 8 Hz. Intensities of Schumann fields are weak, with electric components in the range of 0.01 V/m and magnetic fields of 1-10 nanotesla. Extraterrestrial ELF fields arising in the sun are even weaker, reaching a maximum at the peak of each 11-year sunspot cycle, with electric components around 0.001 V/m at 10 Hz. Neither solar nor terrestrial sources contribute significant amounts of radiofrequency or microwave energy to the earth's biosphere, and we may contrast these weak ELF fields with the earth's much larger static geomagnetic field, typically around 50 microtesla.

By contrast, steadily increasing use of electric power since the turn of the century, marking the growth of all industrialized societies, has sharply modified the electromagnetic environment in the home, in the workplace, and in the outdoors. In addition to power frequency fields, there is a great and growing use of radiofrequency and microwave devices, utilizing many octaves of a spectrum that now reaches from a few cycles/sec to millimeter waves and the far-infrared region. In places of human occupancy, these artificial fields are usually substantially more intense than energies in the quite narrow extremely-low-frequency (ELF) spectrum of the natural Schumann resonances.

2. Changes in the electromagnetic environment attributable to man-made fields.

In U.S. urban environments, typical 60 Hz domestic ambient fields may be in the range 0.03-0.3 microtesla, but substantially higher near washing machines, hair dryers, electric shavers, etc., that all produce local fields orders of magnitude greater than domestic ambients. Although they may substantially exceed environmental levels produced by electric power transmission and distribution systems, they decay rapidly at short distances from the devices. This is in marked

contrast to fields in housing near major power lines, where exposure to fields exceeding 0.3 microtesla is likely for long daily epochs, typically for many years. Although available epidemiological evidence is inadequate to define a specific threshold for ambient 50/60 Hz magnetic field levels possibly associated with adverse health effects, some studies have suggested such a threshold around 0.2 microtesla, based on measurement or calculation (Wartenburg and Savitz, 1993; Feychting and Ahlbom, 1992).

2.b. The ubiquity of human exposure to artificial electromagnetic fields

Generation, distribution and use of electric power now exposes essentially everyone in civilized society to these fields from conception to death. In consequence, there are inherent difficulties for epidemiologists in identifying unexposed control populations; and if health risks are associated with these exposures, so the actual levels of risk have become more difficult to estimate.

2.c. The growth of electric power generation; correlates with health effects?

Generation of electric power per capita in the U.S.A. has grown ten times since 1940, and per capita residential consumption has increased 20 times in the same period. An emergent conclusion from epidemiological studies is an apparent relationship between environmental electromagnetic field exposures and certain malignant diseases: leukemia and lymphoma, brain tumors, male and female breast cancer, and malignant melanoma. At the outset, we may note that acute lymphoblastic leukemia (ALL), the most common form of childhood leukemia, has increased in incidence by 20% between 1973 and 1991 (Landrigan, 1995), and there are reported associations with exposure to power line fields (Wertheimer and Leeper 1979; Feychting and Ahlbom, 1992; Wartenburg and Savitz, 1993).

2.d. Physicists' assertions vs. the historical record of rising cancer risks

We may also note that preemptive attitudes on the part of certain physical scientists, published with the imprimatur of the National Academy of Sciences of the USA, have led to incorrect assertions that "when respiratory cancers (largely caused by tobacco use) are subtracted, the remaining death rates have actually fallen since 1940, especially for leukemia, including childhood leukemia, where the incidence rate has been constant or declining slightly for the past 25 years" (Jackson, 1992).

Fallacies in these widely publicized viewpoints need emphasis. Indeed, as pointed out by Davis et al. (1994) in studies by the U.S. Department of Health and Human Services, "recent birth cohorts of Americans aged 20 years and older are developing higher rates of all forms of cancer compared with those born just before the turn of the century. Cancer-causing hazards in addition to smoking have been introduced into the population in the past several decades. The incidence of cancer not related to smoking estimated in recent generations of men and women is 210%

and 30% higher, respectively, than it was in persons born in the late 1800s."

Over the past 15 years, these emergent concerns have focused on this growing use of electric power throughout the world as a possible vector of adverse health effects. Research to evaluate possible hazards has followed a dual course, with epidemiological and laboratory studies proceeding in parallel, but with few options for coordination.

3. Cancer correlates in children exposed to power line fields, and in adults occupationally exposed

Approximately 100 peer-reviewed epidemiological studies point increasingly to an association between 50 and 60 Hz electromagnetic (EM) fields and certain cancers. Many of these studies have been inconclusive, but the cumulative evidence shows a consistent correlation between EM fields and cancer risks, most frequently for childhood leukemia, adult leukemia and lymphoma, brain tumours and breast cancer (male and female). *Fig. 1* summarizes representative studies of childhood residential malignancies from 1979 to 1993 associated with exposures to electric transmission and distribution lines. *Fig. 2* identifies representative studies of malignancies associated with electrical occupations from 1982 to 1995.

4. The laboratory search for a metric of cumulative tissue dose from environmental electromagnetic field exposures

Hill (1965) identified a series of attributes to be addressed in evaluating causality of any association. His emphasis on *biological gradient* identified the importance of tissue dose-response; and in the context of possible health effects of environmental EM field exposures, requires an understanding of a *metric for tissue dose*. Seeking a tissue metric for cumulative dose has been the major focus of laboratory research in the past decade. For until this metric has been established, further epidemiological studies appear to hold little prospect of major progress.

Whereas calculation of tissue dose for ionizing radiation is simply the product of product of field intensity and duration of exposure, for these nonionizing fields there is a far more complex situation involving *intermittency of exposure*, with ON-effects and OFF-effects often marking the beginning and end of an exposure epoch, and little or no biological response in the interim (Byus et al., 1984; Luben et al., 1994).

5. Bioelectromagnetics; bridging between studies in the physics of matter and the search for essential bioenergetics of living systems

The emergent field of bioelectromagnetics now offers a bridge between studies of the physics of matter and the search for essential bioenergetics of living systems, primarily through collaborative research at the cutting edge of each of these fields. To sustain this level of joint endeavor, and more importantly, to carry it forward in a broad vista of future research, mainstream biological science is

coming to recognize the essential significance of *nonequilibrium processes and long range interactions*. Historically, biology has been steeped in the chemistry of *equilibrium thermodynamics*. Heating and heat exchange have been viewed as the essential measure of living processes, and intrinsic thermal energy has been viewed as setting an immutable threshold for external stimulation. We will discuss a broad spectrum of biological phenomena incompatible with this concept. Through the use of imposed EM fields as tools, it is clear that heating is not the basis of these phenomena.

5.a. The role of nonequilibrium electrodynamics in biological systems

Over the past decade, remarkable collaborative developments between the physical and biological sciences have moved these apparently disparate disciplines toward a single realm of science. Research on nonequilibrium states of matter and on its nonlinear electrodynamics (Adey and Lawrence, 1984) has gone hand in hand with a new vista incorporating these concepts at the frontiers of cell and molecular biology; and in consequence, there is now in prospect a new definition of living matter in these physical terms. This broad synthesis describes at ever finer levels an hierarchical sequence of events initiated in biomolecular interactions with environmental EM fields (Adey, 1992a and b).

5.b. Developments towards a physical biology

Over the past century, the biological and medical sciences have moved progressively from studies of organs and organ systems to tissues, to cells, and finally to the chemistry of molecules that form the exquisite fabric of living tissues. At a new frontier that may be more difficult to comprehend, we discern a biological organization based in physical processes at the atomic level, rather than in chemical reactions between biomolecules; and there is evidence that these physical processes may regulate the products of biochemical reactions (Grissom, 1995). Physical research over the past 20 years has shed new light on classical models that have hitherto predicated the organization of matter on essentially random behaviour of atomic and subatomic particles. With the emergence of new knowledge on quasiparticles, solitonic waves and cooperative processes, many of these earlier postulates have undergone extensive reappraisal (Adey, 1993).

6. Cell membranes as the primary site of interaction with environmental EM fields; detection, amplification and transduction

Cells in tissue are separated by narrow fluid channels, or 'gutters', typically not more than 150 Å wide, that act as windows on the electrochemical world surrounding each cell. By reason of their higher electrical conductivity than pathways through cell membranes, these channels are preferred pathways for intrinsic and environmental EM fields in tissue. They are also the site of electrochemical antennae that protrude as protein strands from within the cell membrane. With the electron microscope, the cell membrane is seen as a double layer of phospholipid

molecules, the *plasma membrane*, approximately 40 Å thick.

6.a. The large cell membrane potential; far weaker extracellular tissue components of environmental fields

A steady *membrane potential* of approximating 0.1 V exists across this thin membrane, translating to an enormous electric gradient of 100 kV/cm. Thus, the cell membrane is in many respects a physical and electric barrier. Since generally accepted physiological findings have revealed sensitivities to induced tissue electric gradients from ELF environmental fields and from ELF-modulated RF fields in the range 10^{-7} - 10^{-1} V/cm, we may anticipate powerful *amplification* mechanisms mediating transductive coupling of these weak stimuli from fluid surrounding cells to the cell interior.

A spectrum of physiological and behavioral sensitivities to induced tissue electric gradients from ELF environmental and ELF-modulated RF fields in the range 10^{-7} - 10^{-1} V/cm have been reported, first in the neurobehavioral studies across the spectrum from marine vertebrates to man, and more recently in laboratory studies at the cellular level.

The level of these sensitivities has raised questions about how detection occurs in the face of presumably much larger background "noise" generated in the organism as a whole.

First, none of these sensitivities relate to a brief, punctate stimulus generated by a single transient event. Effective stimuli are coherent, presenting a train of regularly recurring electromagnetic signals that must be present for a certain minimum duration.

In consequence, these tissue sensitivities to weak oscillating EM fields have frequently been found *windowed* with respect to field frequency, and also in some cases, to field amplitude. These are highly cooperative processes, modeled biophysically in a hierarchy of energetic and temporal steps; as for example, from spin-correlated free radical interactions, to ion parametric resonance phenomena, and solitonic conduction in transmembrane signalling in phospholipid-receptor protein domains. By their nature, they are likely to be insensitive to incoherent oscillations representing the aggregate process of large tissue domains.

6.b. Role of protruding glycoprotein strands in low-level EM field detection

Initial cellular detection of low-level EM fields in fluid surrounding cells is attributed to glycoprotein strands protruding from the cell interior through the plasma membrane. They form a strongly negatively charged *anionic glycocalyx* on the cell surface. They therefore attract a dense *cationic* atmosphere of positively charged ions, principally calcium and hydrogen. Metabolic processes within the cell raise energy levels above ground states at these electric charge sites (Yahara and

Edelman, 1972), forming surface "patches" in which adjoining charge sites may all remain at the same higher energy levels for periods in the millisecond range (Schwarz, 1970).

6.c. Signal amplification at cell surfaces and coupling to the cell interior

In this *coherent state*, weak cell surface electromagnetic fields in cerebral tissue can modulate a highly cooperative binding or release of calcium (Bawin et al., 1975; Blackman et al., 1979, 1985; Lin-Liu and Adey, 1982). This signal *amplification* along cell surfaces is followed by *transductive coupling* of calcium-mediated signals through the glycoprotein strands to the cell interior. Independent studies in Italy, England and the USA have shown that this influx of calcium into cells is also modulated by weak ELF magnetic fields in a frequency-dependent manner (Walleczek, 1994).

7. An intracellular enzyme cascade modulated by ELF and ELF-modulated RF fields

These amplified signals reaching the cell interior elicit enzymatic responses regulating metabolism, messenger functions and cell growth. They are susceptible to modulation by imposed EM fields.

(1) *In bone cells, hydrolysis of ATP to cAMP by adenylate cyclase initiates a major energy release and activation of protein kinase messenger enzymes. ELF magnetic fields modulate this sequence in therapy of ununited fractures (Luben, 1991; Luben et al., 1982).*

(2) *Messenger protein kinase enzymes in human lymphocytes are deeply but transiently down-regulated by weak 450 MHz microwave fields, amplitude-modulated at 16 Hz (Byus et al., 1984). Killing capacity (allogeneic cytotoxicity) of T lymphocytes targeted against human lymphoma cells is also reduced by 450 MHz fields in a modulation frequency-dependent fashion (Lyle et al., 1983).*

(3) *The cell membrane-related enzyme ornithine decarboxylase (ODC) is essential for cell growth and DNA synthesis, and its activity is high in cancer cells. It is activated by both ELF and ELF-modulated RF fields (Byus et al., 1987, 1988; Litovitz et al., 1993). ODC synthesizes highly charged polyamines that are exported to cell membrane surfaces (Tjandawinata et al., 1994), where they regulate activity of the NMDA (glutamate) receptor (McBain and Mayer, 1994), a key element in the sequence of steps leading to intracellular synthesis of nitric oxide (NO) (Bawin et al., 1994).*

8. An hierarchical sequence in cell membrane signalling events: an autoregulation model of EM field sensing at cell surfaces

In summary, the evidence supports a model of sequential interactions between ELF- and ELF-modulated RF fields and certain cellular regulatory mechanisms: ODC

activation leads to polyamine synthesis within cells; highly cationic polyamines are exported to polyanionic cell surfaces; at cell surfaces, polyamines regulate excitability of glutamate receptors; activation of glutamate receptors initiates NO synthesis; as a highly diffusible free radical, NO is active in the cell of origin and in adjacent cells, modulating cGMP-dependent processes; and in brain tissue, NO is sensitive as a free radical to ELF magnetic fields in modulation of patterns of EEG rhythms. Evidence for EM bioeffects mediated by free radicals now suggests that both electric and magnetic fields may be biologically important through quite separate mechanisms.

9. Free radical mechanisms in biological thresholds

In an historical perspective, growth of knowledge in bioelectromagnetics has occurred in the face of preemptive views on the part of some physical scientists that athermal effects are in the realm of spurious or pathological science, because observed sensitivities relate to fields that lack sufficient energy to break chemical bonds. This perception that bond rupture represents a benchmark as an essential first step in biological transduction of electromagnetic fields is countered by growing theoretical and experimental evidence pointing to free radical mechanisms as one possible substrate. This model proposes that magnetic fields may interact with free radicals produced in on-going chemical reactions, rather than inducing their formation (Grundler et al., 1992; Adey 1993).

9.a. Sensitivity of free radicals to imposed magnetic fields

Most chemical bonds between atoms consist of paired electrons with opposite spins. In chemical reactions, the bond breaks, and each atomic partner reclaims its electron. For a brief lifetime, typically in the nanosecond range, the atom is now a free radical, with a magnetic field generated by its spinning electron, and thus susceptible to imposed magnetic fields. McLauchlan (1992) has proposed a role for free radicals in mediating biomolecular interactions with magnetic fields at 50 and 60 Hz power frequencies, with alterations in the rate and the amount of product of chemical reactions. For fields around 8 mT, there would be "an enormous effect of a small magnetic field on a chemical reaction, and the effect begins at the lowest applied field strength. The all-important interaction has an energy very much less than the thermal energy of the system, and is effective exclusively through its influence on the kinetics; this is counter-intuitive to most scientists." At the highest level of free radical sensitivity, associated with spin-mixing between electron and nuclear spins, even very low fields may have significant effects on radical reactions (McLauchlan and Steiner, 1991).

9.b. Evidence for biological interactions of magnetic fields with free radicals

In a detailed review, Grissom (1995) has set a perspective on his studies of the many enzymatic sensitivities to static magnetic fields in the mT-T range. But

evidence for much higher sensitivities comes from studies of magnetic field interactions with nitric oxide (NO) mechanisms in brain tissue (Bawin et al., 1994, 1996). Chemical actions of NO in brain tissue appear to involve production of cGMP (cyclic-guanosine monophosphate) from GTP (guanosine triphosphate).

Inhibition of NO synthesis in rat brain hippocampal tissue is associated with shorter and more stable intervals between successive bursts of rhythmic EEG theta waves. Conversely, donors of NO and cGMP analogs applied during blockade of NO synthesis lengthen and destabilize intervals between successive rhythmic wave bursts. The rate of occurrence of these rhythmic EEG wave bursts is also disrupted by weak (peak amplitudes, 0.08 and 0.8 mT) 1 Hz sinusoidal magnetic fields. These field effects depend on NO synthesis. They are consistent with reports of altered EEG patterns in man and laboratory animals in ELF magnetic fields (Bell et al., 1992a and b; Lyskov et al., 1993). The pathophysiology of NO links its free radical molecular configuration to *oxidative stress*, with a role in Alzheimer's disease and in Parkinson's disease (Holshouser et al., 1995).

10. Cell growth regulation through intercellular communication: tumour promotion by joint actions of chemical promoters and EM fields at cell membranes

A possible role for nonionizing EM fields in human cancer has been frequently denied, based on the simplistic contention that these fields lack sufficient energy to rupture chemical bonds in nuclear DNA. This incompatibility is not at issue. More importantly, over the past 20 years, models of tumour formation and supporting experimental evidence have focused on nuclear regulation of cell division through signalling sequences initiated at cell membranes. Through *cell membrane amplification*, including enzyme activation, signalling energetics in cell nuclei may be millions of times greater than in initial transductive steps.

10.a. Gap-junction communication

Cells in normal tissue may be considered an organized society, "whispering together" in a faint and private language. They communicate with their neighbours through chemical stimuli, and through electrical fields far weaker than the huge electrical barrier of the membrane potential. *Gap-junctions*, specialized plaques of protein place between adjacent cell membranes, provide electrical and chemical coupling between them (Loewenstein, 1981).

By contrast, "cancer can be regarded as a rebellion in an orderly society of cells. Cancer cells neglect their neighbours and grow autonomously over surrounding cells. Since intercellular communication plays an important role in maintaining an orderly society, it must be disturbed during the process of carcinogenesis" (Yamasaki, 1987, 1990). Disruption of gap-junction communication can lead to unregulated cell growth (for review, see Adey, 1992b). Experimental evidence supports a role for EM fields in modulation of this gap-junction communication in cell (Cain et al., 1993) and animal (McLean et al., 1991) studies of joint actions of

tumour promoters and fields at cell membranes.

10.b. Multistage carcinogenesis: initiation, promotion and progression

There is a consensus that tumour formation involves at least two steps: an early step of *initiation* and a later *promotion* effect. Initiation involves damage to genetic stores of DNA in cell nuclei, but the changes are not expressed - a tumour does not result unless one or more promoting agents act repeatedly at a later time. Initiation may be a single event, as in exposure to ionizing radiation or to certain chemicals. Initiated cells are transformed (mutated). They are cancer cells, but may remain quiescent if not stimulated by a promoter. *Promotion* results from agents having little or no initiating action when tested alone, but markedly enhance tumour yield when applied repeatedly and intermittently following a low dose of an initiator. They do not act on nuclear DNA, and many are known to act by binding to receptors at cell membranes (Weinstein, 1988).

10.c. Genotoxic carcinogenesis

Deeply rooted in the history of research in carcinogenesis and tumour formation has been the concept that damage to DNA in cell nuclei is a necessary and sufficient basis for tumour formation. It describes the essence of models of *genotoxic carcinogenesis*, or multistage carcinogenesis, with successive stages of initiation, promotion and progression.

10.d. Epigenetic (non-genotoxic) carcinogenesis; evidence of electromagnetic field actions in tumour formation

New lines of research in tumour formation reflect identification of a growing number of agents, tumor promoters, that appear to play a causal role in human cancer, without direct action on DNA stores (Pitot and Dragan, 1991). These epigenetic models focus on action of tumour promoting agents, many in association with membrane associated receptors. Experimental evidence from cell and animal studies supports a model of joint actions of chemical tumour promoters and EM fields at cell membranes.

10.d.1. Experimental cell culture cancer models

In cultures of normal parent and mutant daughter fibroblasts grown together (co-culture) for 28 days, a 60 Hz magnetic field (0.1 mT, 1 h exposure 4 times daily) increased by 60% ($p < 0.001$) the number of small tumors (foci) induced by the phorbol ester tumour promoter TPA (Cain et al., 1993). There was an approximate doubling of the size and cell density of the foci. Fields alone had no effect, suggesting that 60 Hz magnetic fields act in conjunction with chemical tumour promoters to enhance development and expression of the cancerous daughter cells scattered amongst normal parent cells, a phenomenon define as *co-promotion*.

There is also evidence that 60 Hz magnetic fields may act at cancer cell membranes to inhibit the normal oncostatic influence of hormones. The pineal hormone melatonin is oncostatic in physiological concentrations (10^{-11} M) to cultures of MCF-7 human breast cancer cells. Melatonin inhibited cell growth about 30% over a 7-day cycle in the presence of an 0.24 uT 60 Hz magnetic field that simulated a typical environmental background field. However, at a higher 1.1 uT field level, the oncostatic action of melatonin was completely blocked (Liburdy et al., 1993).

10.d.2. ELF and microwave co-promotional effects in experimental animal models of tumour promotion

Szmigielski et al. (1982) noted accelerated development of breast cancers in susceptible mice exposed to 2.45 GHz microwaves (5 or 15 mW/cm², 2 h daily, 6 sessions/week from age 6 weeks to age 12 months). Similar accelerations occurred for skin tumours initiated with benzpyrene.

In an initiation-promotion study of skin cancer in mice initiated with dimethyl benzanthrene (DMBA), McLean et al. (1991) noted a nonsignificant acceleration in time to tumour appearance in the presence of a 60 Hz, 2mT magnetic field for 21 weeks.

Loscher et al. (1995) and Mevissen et al. (1995) have reported that DMBA-treated female rats exposed to 50 Hz magnetic fields for 13 weeks exhibited enhanced growth of mammary tumours. The magnitude of the co-promoting effect was linearly related to flux density: flux densities of 50 and 100 uT significantly enhanced tumour growth, while 0.3 uT was ineffective, and 10 uT induced a nonsignificant intermediate response.

11. DNA damage and DNA repair; disordered repair mechanisms and the possible role of long term, low-level EM field exposures in carcinogenesis.

Clinical evidence points to the significance of DNA repair mechanisms in tumour prevention and tumour initiation. Even the most trivial metabolic intervention, such as consumption of coffee, is known to produce numerous but transient single-strand breaks in nuclear DNA that are normally completely repaired in a matter of hours.

11.1. Clinical studies of DNA repair mechanisms in cancer models

Defects in cloned DNA repair genes has been recently associated with a predisposition to some cancers and other disorders (Taylor et al., 1994). Moreover, free radicals of the oxygen and nitrogen species may act as complete carcinogens, the outcome depending on interactions between DNA damage, antioxidant levels, and DNA repair systems (Wiseman et al., 1995). A familial cluster of breast cancer cases in one generation offers a model in which possible interaction between DNA

repair proficiency and exposure to ionizing radiation in childhood support an hypothesis that a deficiency in repair of X-irradiation DNA damage may increase susceptibility to breast cancer.

11.2. EMF influences on B-lymphocyte lineage as a factor in acute lymphoblastic leukemia (ALL) in childhood

The most common form of childhood cancer is acute lymphoblastic leukemia (ALL). Studies by the Swedish National Institute of Occupational Health have reported that children chronically exposed to power line magnetic fields exhibit a 3-fold increase in incidence of leukemia (Feychting and Ahlbom, 1992), and similar data have been reported by others.

Uckun and Luben and their colleagues (1995) present evidence that exposure of precursor cells in the B-lymphocyte lineage to 60 Hz, 0.1 mT magnetic fields activates the Lyn protein tyrosine kinases, initiating an enzyme cascade that culminates in activation of the important messenger enzyme protein kinase C (PKC). PKC has been identified as the mediator of messages initiated by phorbol ester tumour promoters and leading to unregulated cell division (Nishizuka, 1983, 1984). Activation of the Lyn kinase is sufficient and mandatory for the PKC response in these B-lineage cells.

The authors conclude that "any participation by EMF in leukemogenesis of B-lineage ALL is likely to be by influencing survival, proliferation, and/or differentiation of B-lineage lymphoid cells, rather than by producing the primary mutational or initiation event"; and that a delicate growth regulatory balance might be altered in B-lineage lymphoid cells by EMF-induced activation of Lyn.

12. In a broader perspective: therapeutic applications of nonionizing EM fields at athermal levels

From its origins in the 1960s, systematic laboratory research in bioelectromagnetics has been conducted world wide primarily under the aegis of agencies, public and private, charged with assessment of risks to human health. At the same time, a far smaller search has been devoted to possible therapeutic applications.

Hazard research has tested imposed EM fields as exquisitely sensitive tools to study interactions at cell and molecular levels, ultimately revealing an organization in living matter based in physical processes at the atomic level. But in a therapeutic context, an even more important emergent conclusion emphasizes the potential of imposed EM fields *to actively modulate chemical reactions in ongoing physiological and pharmacological processes*. Some of these diagnostic and therapeutic studies have addressed 1) development of medical imaging systems, based on microwave scattering; 2) healing of ununited fractures and pseudarthroses, and the healing of wounds and ulcers; and 3) enhancement of drug action by imposed EM fields.

12.1. Structural and functional imaging by microwave scattering

Despite spectacular success of separate developments in structural imaging with CT and MRI scanning, and metabolic imaging with positron emission tomography (PET), attempts to combine these techniques in a single structural and functional image have been only moderately successful, lacking either spatial or temporal resolution, or both. Future developments in microwave scattering techniques may offer a further option.

Using scattering techniques with a 3.9 GHz field, Larsen and Jacobi (1979) first successfully imaged the isolated dog kidney, revealing internal cortical structure related to convoluted tubules, and deeper cortical layers containing glomeruli.

Evidence for existence of functional information attributable to physiological dielectric scattering in brain tissue comes from studies of microwave field scattering in the rat's head in the course of exposure to light flashes. Kelley et al., (1984) detected amplitude-modulation in the scattered signal, strongly correlated with simultaneous electrical evoked potentials.

Continuing research by Guo et al. (1994) may point the way to combining both techniques, constructing a functional image and giving substance to Sherrington's notion of the brain's myriad functions as "an enchanted loom."

12.2. Use of low-frequency pulsed magnetic fields in bone and wound healing

In 1993, Bassett reported that more than 250,000 patients with fracture nonunions, osteonecrosis, osteochondritis dissecans, and chronic refractory tendinitis had been treated time-varying electric and magnetic fields. Laboratory studies also suggest a rational basis for speeding recovery of severed nerves, to control skin flap and graft necrosis, and to limit effects of acute myocardial ischemia.

12.3. Tailored drugs and tailored EM fields in the future of pharmacotherapy

The late Professor Pyemislav Czerski in Warsaw first predicted (1973) that microwave fields might serve to enhance the effectiveness of therapeutic substances, reducing the required dose of efficacious drugs and permitting focal action at cell and tissue sites.

Studies in France by Mir et al. (1993) show the feasibility of joint drug/EM field action. Action of the cancer chemotherapy drug bleomycin was enhanced up to 650,000 times at the level required to kill 90% of cells in cultures exposed to 3 to 8 square wave electric pulses at 1000-1700 V/cm at 1 Hz rates. Field action appears based on cell membrane permeabilization. In a mouse model, partial and even complete regression was observed in inoculated melanomas, sarcomas, and in spontaneous mammary carcinomas. Clinical studies in 8 patients with metastatic

nodes from head-and-neck squamous cell carcinomas showed slowed growth of treated nodes in comparison with similar untreated nodes, and complete disappearance in 53% (18 nodes out of 34).

For the future, this technique of *electrochemotherapy* may be the forerunner of vastly improved techniques of drug administration, meeting criteria for specificity of drug action and diminished toxicity scarcely conceived at this time.

13. Summary and conclusions; a paradigm shift in biology

Despite its initial role as handmaiden to hazard assessment, bioelectromagnetic research has independently laid foundations pointing to a quite new understanding of living matter, based on physical processes at the atomic level, far beyond the realm of chemical reactions in a biomolecular fabric. Appropriate models describing these bioeffects are based in nonequilibrium thermodynamics, with nonlinear electrodynamics at the atomic level as integral features. Tissue heating, modelled in equilibrium thermodynamics, fails to offer suitable models for an impressive spectrum of observed electromagnetic field bioeffects. Indeed, bioelectromagnetic research appears to have swept beyond immediate goals in hazard research.

Laboratory studies have identified cell membranes as probably the major primary tissue site of interactions with environmental ELF and ELF-modulated RF/microwave fields. They have determined major sequences in the coupling of cell surface signals to a cascade of high energy enzymatic mechanisms inside cells. Major effects of these fields have been noted in 1) regulation of the immune system; 2) in modulation of brain and central nervous system functions, including regulation of the pineal gland and its hormone melatonin, which regulate the body's 24 h daily rhythm, and are indirectly involved in other hormonal mechanisms, including normal oestrogen receptor formation in the breast; 3) in regulation of cell growth, through enzymatic mechanisms mediating DNA synthesis and repair; and 4) in apparently acting at cell membranes with chemical cancer promoters, or with the body's intrinsic hormonal mechanisms, as co-factors in tumor formation.

On the one hand, this new laboratory knowledge emphasizes emergence of bioelectromagnetics as an interdisciplinary field at the frontier of both physical and life sciences. It holds prospects for major new advances in understanding functions of the human body in health and disease. On the other, epidemiological studies have drawn attention to ELF and ELF-modulated RF fields as possible risk factors in leukemia, lymphoma, breast tumours, skin melanoma and brain tumours. It is clear that these studies are merely pointers to much needed information on an exposure metric for health effects in man. Nevertheless, they emphasize the essential complexity of tissue effects of nonionizing electromagnetic fields. Unlike ionizing radiation, the nonionizing metric must take account of profound tissue effects attributable to intermittency of exposure, and the frequently transient character of the ensuing biological response. Without much further fundamental research, we cannot anticipate solutions to this problem of a metric for tissue dose; and the success of further epidemiological studies will clearly rest on availability of such a metric.

Резюме и заключения; сдвиг парадигмы в биологии

Несмотря на свою первоначальную роль как средства оценки опасности, биоэлектромагнитные исследования имеют независимо заложенные основы, указывающие на достаточно новое понимание живой материи, базирующиеся на физических процессах на атомном уровне, далеко за сферой химических реакций в биомолекулярной структуре. Соответствующие модели, описывающие эти биоэффекты, основываются на неравновесной термодинамике, с нелинейной электродинамикой на атомном уровне, что является их неотъемлемым свойством. Нагревание ткани, моделируемое в равновесной термодинамике, не может предложить пригодные модели для выразительного спектра зафиксированных биоэффектов электромагнитного поля. На самом деле, биоэлектромагнитное исследование, оказывается, пошло дальше ближайших целей в исследовании опасности.

Лабораторные исследования идентифицировали клеточные мембраны как, вероятно, главное первичное место взаимодействий с окружающими полями сверхнизкой частоты и полями радиочастоты, модулированными полем сверхнизкой частоты. Они определили главные последовательности в сопряжении клеточных поверхностных сигналов с каскадом высоко энергетичных ферментных механизмов внутри клеток. Главные эффекты этих полей были замечены в 1) регулировании иммунной системы; 2) в модулировании функций мозга и центральной нервной системы, включая воздействие на эпифиз и гормона мелатонина, который регулирует 24 часовой суточный ритм живого организма и косвенно вовлечен в другие гормональные механизмы образования рецепторов гормонов эстрогенов в груди; 3) в регуляции клеточного роста, через ферментные механизмы, опосредующие синтез и репарацию ДНК; и 4) в действии на клеточные мембраны совместно с химическими канцерогенами, или с эндогенными гормональными механизмами как с кофакторами в формировании опухоли.

С одной стороны, эти новые лабораторные данные подчеркивают чрезвычайную важность биоэлектромагнетизма как междисциплинарной области на стыке физики и наук о жизни. Развитие этой области обещает новые значительные открытия для понимания функций человеческого организма как в норме, так и в патологии. С другой стороны, эпидемиологические исследования привлекли внимание к полям сверхнизких частот и полям радиочастот, модулированных сверхнизкими частотами, как к возможным факторам риска в лейкемии, лимфоме, опухоли груди, кожной меланоме и опухолях мозга. Ясно, что эти работы являются только сигналом к точным лабораторным исследованиям влияния магнитного поля на здоровье человека. Проведенные к настоящему времени исследования подчеркивают сложность тканевых эффектов неионизирующих электромагнитных полей. При изучении неионизирующего электромагнитного поля (в противоположность ионизирующей радиации) нужно учитывать глубокие тканевые эффекты, свойственные пульсирующему (ритмическому) характеру данного поля и часто встречающийся скоротечный характер последующего биологического ответа. Таким образом, решение проблемы определения безопасных доз для ткани является задачей для дальнейших более фундаментальных исследований; и успех дальнейших эпидемиологических исследований будет определяться на знании таких доз.

Epidemiology - National Library Medicine Data Base

CHILDHOOD RESIDENTIAL MALIGNANCIES

- 1979: Wertheimer & Leeper; LEUKEMIA - OR 2.28; CI 1.97-2.65 (Denver) NERV. SYS. - OR 2.48; CI 1.16-2.36
 1980: Fulton et al. (Rhode Island) LEUKEMIA - OR 1.08 (ns)
 1986: Tomenius et al. (Sweden) ALL CANC. -OR 2.12; CI 1.73-2.59 NERV. SYS. - OR 3.86; CI 1.63-8.39
 1988: Savitz et al. (Denver); ALL CANC. - OR 1.53; CI 1.04-2.26 NERV.SYS. - OR 2.04; CI 1.11-3.76 LEUKEMIA - OR 1.54; CI 0.90-2.63
 1993: Wartenburg & Savitz; LEUKEMIA - OR 5.3 (Fields > 2 mG, p <0.05) LYMPHOMA - OR 7.4 (Fields >3 mG, p <0.05)
 1993: Feychting; LEUKEMIA - RR 2.7; CI 1.0-6.3 (Fields > 2 mG) (Sweden) - RR 3.8; CI 1.4-9.3 (Fields > 3 mG)
 1993: Fajardo-Gutierrez et al. LEUKEMIA-OR 2.63; CI 1.26-5.36 (Mexico)
 1993: Olsen et al. (Denmark) ALL CANC. - OR 5.6; (Fields > 4 mG)

All Exposures were to transmission lines or to distribution lines

Fig. 1

Epidemiology - Occupational Malignancies

Authors	Occupation	Disease	Risk
1982: Milham	Electrical	Leukemia	PMR 1.37 (CI 1.14-2.25)
1983: McDowell	Electrical	Leukemia	OR 2.1 (CI 1.3-3.6)
1985: Calle et al.	Elec. Eng.	Leukemia	PMR 2.57 (CI 1.11-5.06)
1985: Preston-Martin	Electr.	Glioma	OR 4.3 (CI 1.2-15.6)
1985: Lin et al.	Electrical	Glioma	OR 2.15 (CI 1.10-4.00)
1987: Thomas	Electronic	Glioma	OR 4.6 (CI 1.9-12.2)
1988: Speers	Electrical	Glioma	OR 3.94 (CI 1.52-10.2)
1990: Park et al.	Missile	>20yr Glioma	PMR 8.7 (p< 0.000003)
		<20yr Glioma	PMR 1.8 (p< 0.45)
1992: Ryan et al.	CRT Ops.	Glioma	RR 4.1 (CI 1.3-13.2)
1994: Floderus	Railway	Breast CA	RR 4.9 (CI 1.6-11.8)
1994: Theriault	Elec. Util.	Leukemia	OR 37.76 (CI 3.51-100)
1995: Savitz	Elec. Util.	Brain CA	PMR 2.6

Fig. 2

REFERENCES

Adey WR (1992a) Collective properties of cell membranes. In *Interaction Mechanisms of Low-Level Electromagnetic Fields in Living Systems*, Norden B, Ramel C, eds. University Press, Oxford. pp. 47-77.

Adey WR (1992b) ELF magnetic fields and promotion of cancer: experimental studies. In *Interaction Mechanisms of Low-Level Electromagnetic Fields in Living Systems*, Norden B, Ramel C, eds. University Press, Oxford. pp. 23-46.

Adey WR (1993) Electromagnetics in biology and medicine. In: *Modern Radio Science*, Matsumoto H, ed. University Press, Oxford. pp. 231-249.

Adey WR, Lawrence AF, eds. (1984) *Nonlinear Electrodynamics in Biological Systems*, Plenum Press, New York. 603 pp.

Bassett CAL (1993) Medical benefits of electric and magnetic fields: challenges for broader use. In *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*, Blank M, ed. San Francisco Press, San Francisco. pp. 9-11.

Bawin SM, Kaczmarek LK, Adey WR (1975) Effects of modulated VHF fields on the central nervous system. *Ann. NY Acad. Sci.* 247:74-81.

Bawin SM, Satmary WM, Adey WR (1994) Nitric oxide modulates rhythmic slow activity in rat hippocampal slices. *NeuroReport* 5:1869-1872.

Bawin SM, Satmary WM, Jones RA, Adey WR, Zimmerman G (1996) Alteration in brain electrical activity in rat hippocampal slices. *Brain Res.*, accepted.

Bell GB, Marino AA, Chesson AL (1992) Alteration in brain electrical activity caused by magnetic fields: detecting the detection process. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 83:389-397.

Bell GB, Marino AA, Chesson AA, Struve F (1992) Electrical states in the rabbit brain can be altered by light and electromagnetic fields. *Brain Res.* 570:307-315.

Blackman CF, Elder JA, Weil CM, Benane SG, Eichinger DC, House DE (1979) Induction of calcium ion efflux from brain tissue by radio frequency radiation: effects of modulation frequency and field strength. *Radio Sci.* 14:93-98.

Blackman CF, Benane SG, House DE, Joines WT (1985) Effects of ELF (1-120 Hz) and modulated (50 Hz) RF fields on the efflux of calcium ions from brain tissue, in vitro. *Bioelectromagnetics* 6:327-338.

Byus CV, Lundak RL, Fletcher RM, Adey WR (1984) Alterations in protein kinase activity following exposure of cultured lymphocytes to modulated microwave fields. *Bioelectromagnetics* 15:217-238.

Byus CV, Pieper S, Adey WR (1987) The effect of low-energy 60 Hz environmental electromagnetic fields upon the growth-related enzyme ornithine decarboxylase. *Carcinogenesis* 8:1385-1389.

Byus CV, Kartun KS, Pieper SE, Adey WR (1988) Increased ornithine decarboxylase activity in

cultured cells exposed to low energy microwave fields and phorbol ester tumor promoters. *Cancer Res.* 48:4222-26.

Cain CD, Thomas DL, Adey WR (1993) 60 Hz magnetic field acts as co-promoter in focus formation of C3H10T1/2 cells. *Carcinogenesis* 14:955-960.

Czerski P, (ed.) (1974) *Biological Effects and Health Hazards of Microwave Radiation*. Polish Medical Publications.

Feychting M, Ahlbom A (1992) Magnetic fields and cancer in people residing near Swedish high voltage power lines. Karolinska Institute, Stockholm. IMM-Report 6/92. 67 pp.

Grissom CB (1995) Magnetic field effects in biology: a survey of possible mechanisms with emphasis on radical-pair recombination. *Chem. Rev.* 95:3-24.

Grundler W, Kaiser F, Keilmann F, Walleczek J (1992) Mechanics of electromagnetic interaction with cellular systems. *Naturwissenschaften* 79:551-559.

Hill AB, The environment and diseases: association and causation. *Proc. Roy. Soc. Med. Sec. Occup. Med.* 58:295-300.

Holshouser BA, Komu M, Moller HA, Zijlmans J, Kolem M, Hinshaw DB, Sonninen P, Vermathen P, Heerschap A, Masur H, Rinne UK, Koster A, Tosk JM (1995) Localized proton NMR spectroscopy in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: a multicenter study. *Magnetic Resonance in Medicine* 33:589-594.

Jackson JD (1992) Are the stray electromagnetic fields associated with the distribution and use of electric power a significant cause of cancer? *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 89:3508-3510.

Kelley JT, Everett R, Reilly EL, Colton GS (1984) The relationship between flash evoked potentials and evoked amplitude modulation patterns of an applied UHF electromagnetic field in the rat. *Bioelectromagnetics* 5:365-375.

Larsen LE, Jacobi JH (1979) Microwave scattering imagery of an isolated canine kidney. *Med. Phys.* 5:394-403.

Landrigan PJ (1995) Childhood leukemias. *New England J. Med.* 333:1286.

Liburdy RP (1995) Cellular studies and interaction mechanisms of extremely low frequency fields. *Radio Sci.* 30:179-203.

Liburdy RP, Sloma TR, Sokolic R, Yaswen P (1993) ELF magnetic fields, breast cancer, and melatonin: 60 Hz fields block melatonin's oncostatic action on ER+ breast cancer cells proliferation. *J. Pineal Res.* 14:89-97.

Lin-Liu S, Adey WR (1982) Low frequency amplitude-modulated microwave fields change calcium efflux rates from synaptosomes. *Bioelectromagnetics* 3:309-322.

Litovitz T, Krause D, Penafiel M, Elson EC, Mullins JM (1993) The role of coherence time in the effects of microwaves on ornithine decarboxylase activity. *Bioelectromagnetics* 14:395-404.

Loewenstein W (1981) Junctional intercellular communication: the cell-to-cell communication channel. *Physiol. Rev.* 61:829-913.

Loscher W, Mevissen M (1995) Linear relationship between flux density and tumor copromoting effect of magnetic field in rat breast cancer model. Bioelectromagnetics Society, 17th Annual Meeting. Proceedings, p. 78.

Luben RA (1991) Effects of low energy electromagnetic fields (pulsed and DC) on membrane signal transduction processes in biological systems. *Health Phys.* 61:15-28.

Luben RA, Cain CD, Chen MC-Y, Rosen DM, Adey WR (1982) Effects of electromagnetic stimuli on bone and bone cells *in vitro*: inhibition of responses to parathyroid hormone by low-energy low-frequency fields. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 79:4180-4184.

Lyle DB, Schechter P, Adey WR, Lundak RL (1983) Suppression of T lymphocyte cytotoxicity following exposure to sinusoidally amplitude-modulated fields. *Bioelectromagnetics* 4:281-292.

Lyskov EV, Juutilainen J, Jousmaki V, Partanen J, Medvedev S, Hanninen O (1993) Effect of 45-Hz magnetic fields on the functional state of the human brain. *Bioelectromagnetics* 14:87-95.

McBain CJ, Mayer ML (1994) N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol. Rev.* 74:723-760.

McLauchlan K (1992) Are environmental electromagnetic fields dangerous? *Physics World*, pp. 41-45, January.

McLauchlan K, Steiner UE (1991) The spin-correlated radical pair as a reaction intermediate. *Molec. Phys.* 73:241-263.

McLean JRN, Stuchly MA, Mitchel REJ, Wilkinson D, Yang H, Goddard M, Lecuyer DW, Schunk M, Callory M, Morrison D (1995) Cancer promotion in a mouse-skin model by a 60 Hz magnetic field. II. Tumor development and immune response. *Bioelectromagnetics* 12:273-288.

Mevissen M, Loscher W., Lerchl A, Kietzmann M, Szamel M. (1995) Possible mechanisms of the tumor copromoting effect of magnetic field exposure in a rat breast cancer model. Bioelectromagnetics Society, 17th Annual Meeting. Proceedings, p. 50.

Mir LM, Orlowski S, Belehradek J, Poddevin B, Pron G, Domenge C, Belehradek M, Luboinski B, Paoletti C (1993) Electrochemotherapy: a new antitumor treatment using electric pulses. In *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*, Blank M, ed. San Francisco Press, San Francisco. pp. 119-121.

Nishizuka Y (1983) Protein kinase C as a possible receptor protein of tumor-producing phorbol esters. *J. Biol. Chem.* 258:11442-6.

Nishizuka Y (1984) The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. *Nature* 308:693-698.

Pitot HC, Dragan YP (1991) Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *FASEB J.* 5:2280-8.

Schumann WO (1957) Über elektrische Eigenschwingungen des Hohlraumes Erd-Luft-Ionosphaere, erregt durch Blitzentladungen. *Zeits. Angew. J. Phys.* 9:373-378.

Schwarz G (1970) Cooperative binding to linear biopolymers. II. Fundamental static and dynamic properties. *Eur. J. Biochem.* 12:442-453.

Taylor AMR, McConville CM, Byrd PJ (1994) Cancer and DNA processing disorders. *Brit. Med. Bull.* 50:708-717.

Tjandrawinata RR, Hawel L, Byus CV (1994) Regulation of putrescine export in polysaccharide or IFN-gamma-activated murine monocytic leukemic RAW264 cells. *J. Immunol.* 152:3039-52.

Uckun FM, Kurosaki T, Jin J, Jin X, Morgan A, Takata M, Bolen J, Luben R (1995) Exposure of 8-lineage lymphoid cells to low energy electromagnetic fields stimulates Lyn kinase. *J. Biol. Chem.* 14, S6, 259-263.

Walleczek J (1994) Immune cell interactions with extremely low frequency magnetic fields: experimental verification and free radical mechanisms. In *On the Nature of Electroamgnetic Field Interactions with Biological Systems*, Frey AH, ed. RG Landes Company, Austin TX. pp. 167-180.

Wartenberg D, And Savitz DA (1993) Evaluating exposure cutpoint bias in epidemiologic studies of electric and magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 14:237-246.

Weinstein IB (1988) The origins of human cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for cancer treatment and prevention. *Cancer Res.* 48:4135-43.

Wertheimer N, Leeper E (1979) Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am. J. Epidemiol.* 109:273-284.

Wiseman H, Kaur H, Halliwell B (1995) DNA damage and cancer: measurement and mechanism. *Cancer Lett.* 93:113-120.

Yahara I, Edelman GM (1972) Restriction of the mobility of lymphocyte immunoglobulin receptors by concanavalin A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69:608-612.

Yamasaki H (1987) The role of cell-to-cell communication in tumor promotion, In *Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis*, Butterworth TE, Slaga TJ, eds. 25th Banbury Report, Cold Spring Harbor. Cold Spring Harbor Laboratory, New York.

Yamasaki K (1991) Aberrant expression and function of gap junctions during carcinogenesis. *Envir. Health Perspectives* 16:136-144.

ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ В МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

доктор медицинских наук К. В. Анохин

1. ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие новые методы исследований глубоко преобразили науку мозга. Позитронно-эмиссионная томография и функциональный ядерно-магнитный резонанс открыли возможность наблюдать за работой структур мозга человека во время психической деятельности (Cohen & Bookheimer, 1994; LeBihan & Karni, 1995; Roskies, 1995). Новые методы молекулярной биологии позволили клонировать сотни генов, определяющие фундаментальные функции нервной системы (Ortells & Lunt, 1995). Методы блокады экспрессии генов антисмысловыми ДНК (Albert & Morris, 1994; Hunter et al., 1995; McCarthy et al., 1993), способы получения направленных мутаций по отдельным генам (Bourtchuladze et al., 1994; Huang et al., 1995; Grant & Silva, 1994), и трансгенные технологии (McInnes & Freimer, 1995; Tully et al., 1994), стали новыми инструментами для изучения роли генов в развитии и поведении.

Вместе с тем, теоретический фундамент, на котором воздвигается здание нейронаук, несет в себе черты опасной незавершенности. Несмотря на рост числа эмпирических исследований, мы все еще не располагаем теорией, которая отвечала бы требованию И.М.Сеченова о "научной психологии". Как выразился недавно один из исследователей, "нейронауки захлебываются от данных о том, что делает мозг, но фактически лишены теорий о том, как он это делает" (Lewin, 1993).

Безусловно, И.М.Сеченов не мог знать большинства фактов, требующихся для создания подобной теории. Однако его ориентация на то *какой* должна быть такая теория - его программа построения психологии как "положительной науки", уходящей корнями в физиологию и биологию, оказалась фундаментально правильной. Более того, он безошибочно понял, что истоки и сущность этой связи кроются в факте *эволюции*. Этой, недостаточно обсуждавшейся роли И.М.Сеченова в установлении связи между психологией и эволюционной биологией, будет посвящен один из главных разделов настоящего доклада. В нем я ставлю задачу показать, что Сеченовская программа создания "научной психологии", по своей логической сути, была вариантом радикальной **эволюционной программы**.

Сегодня мы можем лучше определить условия для выполнения подобной программы. Построение биологически адекватной теории функций мозга должно отвечать ряду минимальных требований:

1. Теория должна быть эволюционной. Она обязана объяснять как психика и разум возникли в эволюции и как они, в свою очередь, влияют на естественный

отбор и темпы эволюции.

2. Теория должна быть последовательно селекционной. Она должна исключать провиденциальные и инструкционные объяснения возникновения сознания и решать эту проблему в терминах совершенствующихся механизмов естественного и соматического отбора.

3. Теория должна давать ответ на три проблемы "эволюционного цикла":

3.1. Как морфологические субстраты поведения закладываются и созревают в ходе эмбрионального развития? (*проблема эмбриогенеза поведения*)

3.2. Как поведение связывает морфологию с дифференциальным выживанием, а обучение изменяет эти соотношения? (*проблема структурных основ поведения*)

3.3. Как приобретаемые адаптивные модификации фенотипа проецируются на эволюционные изменения генотипа? (*проблема молекулярной генетики поведения*).

4. Теория должна быть сформулирована на концептуальном языке, обеспечивающем логическую преемственность фаз "эволюционного цикла". Это означает, что между описаниями морфогенеза субстратов поведения в развитии, их модификаций при обучении и изменения структурных основ поведения филогенезе должны быть проложены "концептуальные мосты", позволяющие осуществлять теоретические переходы между этими областями (*первое требование к концептуальному языку теории*).

5. Теория должна быть выражена в терминах, совместимых с описанием психики и сознания как свойств организации активности клеток мозга (*второе требование к концептуальному языку теории*).

6. Теория должна использовать язык, позволяющий изучать механизмы передачи морфологических преобразований между этапами "эволюционного цикла" (*требование к исследовательскому языку теории*).

Конечно, эти требования очевидны. Однако очевидно также и то, что теория, отвечающая им, сегодня отсутствует. И если мы согласимся с утверждением И.М.Сеченова, что "научная психология по своему содержанию не может быть ничем иным, как рядом учений о происхождении психических деятельности" (И.М.Сеченов, 1952, стр. 258), то наша задача заключается в том, чтобы завершить Сеченовскую программу помещения психологии в контекст биологических представлений о развитии и эволюции мозга.

Сегодня я хотел бы обсудить лишь один аспект этой обширной задачи. Он касается связи трех проблем эволюционного цикла. По моему мнению фундаментальные закономерности этой связи следует искать на уровне **молекулярной генетики**. Главный тезис настоящего выступления составляет гипотеза, что процессы развития поведения, процессы обучения и эволюции поведения связаны через ряд специфических механизмов экспрессии ограниченных семейств регуляторных генов. В докладе будет показано, что некоторые из этих генов, универсальных для развития и обучения, уже известны. Дальнейшее изучение этих генов и механизмов их экспрессии становится ключевой экспериментальной задачей эволюционной теории мозга. Для этого ей

потребуется использовать идеи и понятия молекулярной генетики. Таким образом, язык молекулярной генетики оказывается необходимым для завершения Сеченовской программы.

Теперь я могу объединить два основных тезиса настоящего доклада. Его центральная задача - показать, что программа построения "психологии как положительной науки" (И.М.Сеченов, 1952, стр. 250) требует интеграции теории функций мозга с теориями эмбрионального развития и морфологической эволюции. Эта интеграция осуществима лишь через язык фундаментальных закономерностей тканеспецифической регуляции экспрессии генов в развитии, поведении и эволюции.

2. ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМ

Какие проблемы необходимо решить для установления связи программы построения "научной психологии" с фундаментальными закономерностями молекулярной генетики?

Прежде всего требуется описать проблему эмбриогенеза субстратов врожденного поведения, проблему роста и изменения связей между нейронами при обучении и проблему филогенетического преобразования строения мозга на языке регуляции экспрессии генов.

Однако этого недостаточно. Необходимо осуществить это описание в таких терминах, которые обеспечили бы логическую связь между развитием, обучением и эволюцией (*первое требование к концептуальному языку теории*) и вовлекали бы процессы естественного отбора, проходящие с участием психики и поведения (*второе требование к концептуальному языку теории*). Другими словами, описание проблем эволюционного цикла эмпирическим языком экспрессии генов, соединяясь с концептуальным языком теории, должно воссоздавать феномен **эпигенеза** - процесса, начинающегося с трансформации линейного генетического кода зиготы в трехмерную структуру организма, проходящего сквозь многие уровни организации и проецирующегося в конечном счете обратно на гены, через эпизоды поведения, определяющие ход естественного отбора.

Сущность задач, с которыми предстоит столкнуться такой программе станет яснее, если мы рассмотрим некоторые факты, полученные в последнее время молекулярной генетикой.

2.1. ПРОБЛЕМА "НЕЙРОЭВОЛЮЦИИ"

Одним из наиболее фундаментальных открытий молекулярной генетики последних лет было то, что при создании "храма интеллекта" эволюция

пользовалась, выражаясь словами Жакоба, "методом перелицовки старого". Иначе говоря, в построении структур головного мозга млекопитающих участвуют гены, функции которых на более ранних этапах эволюции не были связаны с нервной системой. Разберем лишь несколько примеров этого эволюционного принципа:

2.1.1. Для выделения медиаторов в синаптических окончаниях нейронов используются продукты тех же генов, которые обеспечивают процессы секреции у дрожжей.

Белки, кодируемые геном SEC1 у дрожжей обуславливают доставку секреторных пузырьков к плазматической мембране. Это лишь одно звено целого секреторного каскада, включающего везикулярный транспорт из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи, а оттуда к плазматической мембране или вакуоли.

Недавно гомолог SEC1 гена был обнаружен у млекопитающих. Оказалось, что он специфически экспрессируется в нервной системе и что кодируемый им белок участвует в механизмах секреции синаптических везикул.

Сегодня известно, что в адресации синаптических везикул к пресинаптической плазматической мембране во время нейросекреции играют критическую роль два семейства белков - VAMP белки (или синаптобrevины), расположенные на синаптических пузырьках, и синтаксины, расположенные на специфических участках пресинаптической мембраны. У дрожжей были найдены гомологи синаптобrevинов и синтаксинов и оказалось, что они участвуют в процессах секреции (табл. 1). Кроме того, некоторое время назад было обнаружено, что Sec1 взаимодействует с двумя белками дрожжей - Sso1 и Sso2. Оба эти белка оказались родственны семейству синтаксинов, участвующих в синаптическом выделении нейромедиаторов у млекопитающих.

Таблица 1. Семейства белков, регулирующих процессы секреции у дрожжей и нервных клеток (по Bennet & Sheller, 1993 и Pfeffer, 1994).

Семейство	Гомолог у дрожжей	Участок транспорта у дрожжей	Гомолог в синаптическом окончании
rab	YPT1 SEC4	из ЭР в Гольджи из Гольджи к мембране	rab3a
VAMP	BET1/SLY12 SEC22/SLY2 SNC1 и SNC2	из ЭР в Гольджи из ЭР в Гольджи из Гольджи к мембране	VAMP1 или VAMP2
Синтаксин	SED5 PEP12 SSO1 и SSO2	из ЭР в Гольджи из Гольджи к мембране из Гольджи к мембране	Синтаксин А или В

Таким образом, постепенно вырисовывается картина (табл.1), в соответствии с которой процессы мембранного транспорта в секреторных путях обеспечиваются группой генов, которые консервативны от дрожжей до нервных клеток млекопитающих. Некоторые из этих генов известны, однако многие другие Sec гены еще предстоит идентифицировать, причем весь предыдущий опыт подсказывает, что обнаружение генов этой группы у дрожжей может служить надежным предсказанием их функций в клетках мозга млекопитающих. (см.: Bennet & Sheller, 1993; Pfeffer, 1994).

1.2. Гены семейства, регулирующего процессы деления у дрожжей и цветения у растений, специфически экспрессируются в развивающейся коре больших полушарий головного мозга млекопитающих.

В нейронах специфических слоев коры головного мозга млекопитающих во время развития экспрессируется ген MEF2. Он кодирует транскрипционный фактор в мозге человека и относится к семейству MADS генов - семейству генов, транскрипционных факторов. Все они имеют общий 180-нуклеотидный участок, который определяет MADS-домен, опосредующий связывание регуляторных белков с ДНК и их взаимодействие с другими белками. Название семейства является акронимом от "легендарной четверки" белков-основателей: MCM1 (из *Saccharomyces cerevisiae*), AGAMOUS (из *Arabidopsis thaliana*), DEFICIENS (из *Antirrhinum majus*) и SRF (из *Homo sapiens*). Все эти гены, по-видимому, участвуют в регуляции процессов развития и клеточной дифференцировки. Так, у дрожжей два белка этого семейства MCM1 и ARG80 составляют часть регуляторного комплекса, подавляющего гены анаболизма и индуцирующего гены катаболизма аргинина. MCM1 участвует также в активации генов дрожжей в ответ на половые феромоны. При развитии цветов у *Arabidopsis* и *Antirrhinum* белки, кодируемые генами этого семейства, взаимодействуют комбинаторным образом, определяя идентичность органов вдоль базально-апикальной оси цветка. У дрозофилы MEF2-белки, кодируемые генами, гомологичными генам MEF2 человека, участвуют в комбинаторных взаимодействиях, определяющих идентичность сегментов тела вдоль передне-задней оси. Наконец, у человека, SRF ген кодирует транскрипционный фактор, экспрессирующийся в нервных клетках. Он запускает индукцию семейства генов непосредственного раннего ответа, регулирующих программу транскрипции при действии факторов роста, химических сигналов и нейромедиаторов в процессах развития и поведения. (см.: Leifer et al., 1993; Theibert & Saedler, 1995).

1.3. Гомеобоксные гены, контролирующие формирование сегментов туловища беспозвоночных, определяют развитие отделов мозга млекопитающих.

Гомеобоксные гены кодируют транскрипционные факторы, выполняющие разнообразные функции в ходе развития. Они широко представлены у всех

эукариот, но претерпели обширную радиацию у ранних многоклеточных, превратившись в ряд гомеобоксных семейств, общих для многих классов многоклеточных. У большинства животных гомеобоксные гены специфицируют структуры вдоль передне-задней оси тела. Эти гены кластеризуются в комплексы, и позиция генов внутри комплекса коррелирует со временем их экспрессии в развитии и зоной экспрессии вдоль оси тела. К числу таких гомеотических генов относятся гены, входящие в состав комплекса *antennapedia-bithorax* - регуляторные гены, контролирующие развитие структур вдоль передне-задней оси у дрозофилы (рис 2б). Гомологи этих генов у позвоночных, известные как семейство генов *Hox*, экспрессируется в перекрывающихся доменах спинного и головного мозга (рис. 1). Их экспрессия обнаруживается в эмбриональном мозге мышей и человека и имеет выраженную приуроченность к морфологическим сегментам нервной системы. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что *Hox* гены контролируют фенотипическую специализацию ромбомеров. Мутации в определенных генах ведут к нарушениям развития или полному отсутствию соответствующих ромбомер-специфичных нервных структур. (см.: Akam, 1995; Double & Morata, 1994; Krumlauf et al., 1993; Lewis, 1994).

1.4. Развитие переднего мозга мыши контролируется транскрипционным фактором, гомологичным генам организатора шпорцевой лягушки.

В 1924 году Мангольд и Шлеман осуществили эксперимент, который впоследствии был удостоен Нобелевской премии. Трансплантируя спинную губу бластопора от одного вида тритонов (*Triturus vulgaris*) к другому (*Triturus cristatus*) они обнаружили то, что впоследствии Шлеман назвал организатором - участок ткани, вовлекающий, или "организующий", прилежащие клетки для формирования осевых структур. Эти наблюдения легли в основу теории, согласно которой развитие опосредуется через каскады межклеточных коммуникаций. Хотя сам Шлеман считал поиски молекулы-организатора бесперспективными, ряд сигнальных пептидов, секретируемых в организаторе, был все же найден. Транскрипция их генов запускается специфическими для организатора транскрипционными факторами из семейства гомеобоксных генов. Некоторые гены этих транскрипционных факторов были изолированы из организатора шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*. Один из них, *Xlim-1*, имеющий общий консервативный домен LIM с геном *lin-11* у нематоды *Caenorhabditis elegans*, обладает также 92% аминокислотной гомологией с геном *Lim1* мыши.

Как показали недавние эксперименты Шавлота и Берингера, у мышей этот ген необходим для развития передних отделов головного мозга. У эмбрионов *Lim1^{-/-}* с направленной мутацией гена *Lim1* отсутствует передний и средний мозг, но сохраняется нормальное развитие всех низлежащих отделов нервной

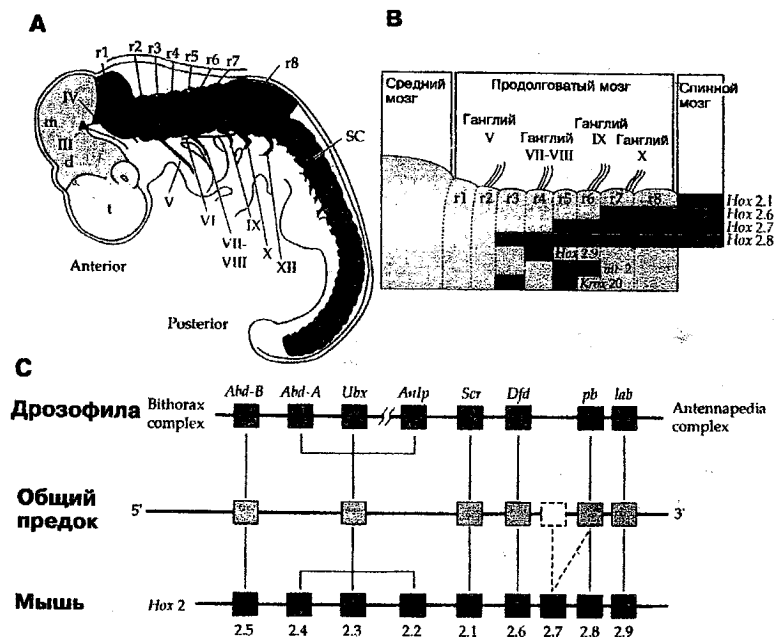


Рис. 1. Роль гомеобоксных генов в формировании мозга позвоночных в эмбриогенезе. (А) - Саггитальный срез 18-дневного куриного эмбриона. 8 ромбомеров обозначены r1-r8. III-XII - черепные двигательные нервы. V, VII, IX нервы выходят из заднего мозга через ромбомеры r2, r4 и r6. sc. - спинной мозг, m - средний мозг, d - промежуточный мозг, t - передний мозг. (В) - Схематическая иллюстрация областей экспрессии генов семейства Hox-2, Krox-20 и Int-2 (гомолога FGF) в соотношении с локализацией ромбомеров r1-r8. (С) - Комплекс генов Hox-2 мыши имеет сходную организацию с комплексом гомеобоксных генов Bithorax у Дрозофилы (Из Hull, 1992)

системы, туловища и хвоста (рис 2а). (DeRobertis, 1995; Finkelstein & Boncinelli, 1994; Pendleton et al., 1993; Spemann & Mangold, 1924; Shawlot & Behringer, 1995).



Рис. 2. Нарушения развития при мутациях гомеобоксных генов.

А - Эмбрионы мыши с направленной мутацией гомеобоксного гена *Lim1*.

Слева показаны два гомозиготных эмбриона *Lim1^{-/-}*, мутантных по гену *Lim1*. Справа эмбрион дикого типа (+/+), родившийся в тот же день. Мутантные эмбрионы не имеют структур головного мозга, лежащих впереди от ушной раковины (стрелки), однако их туловище и хвост развиты нормально. (Из Shawlot & Behringer, 1995).

Б - Нормальная дрозофила имеющая одну пару крыльев (развивающихся из сегмента T2) и дрозофила мутантная по гомеотическому гену *Ultrabithorax*, развивающаяся с двумя парами крыльев (из сегментов T2 и T3). (Из Tautz, 1996).

1.5. В развитии глаз насекомых, рыб, млекопитающих и радужной оболочки глаза человека критическую роль играют гены из семейства транскрипционных факторов, отвечающих за морфогенез периферических сенсорных органов у нематод.

Гены семейства *Pax 6*, кодирующие парнодоменный и гомеодоменный транскрипционные факторы, консервативны по структуре и повсеместно встречаются у Metazoa. Они отвечают за морфогенез таких сильно отличающихся органов зрения как периферические сенсорные органы у почвенной нематоды *Caenorhabditis elegans*, фасеточные глаза у дрозофилы, глаза моллюсков, рыб и птиц. Кроме того, гены семейства *Pax 6* экспрессируются в строго определенных участках развивающегося головного мозга позвоночных; во взрослом мозге эта экспрессия снижается, сохраняясь на более низком уровне лишь в ограниченном количестве зон, например, в коре мозжечка. Мутация этих генов вызывает развитие аниридии у человека, проявляющуюся в полном отсутствии радужной оболочки. Мутация этого же гена *Small eye* приводит к недоразвитию глаз у крыс и мышей. Создание направленной эктопической экспрессии гена *eyeless* в зачатках различных имажинальных дисков у дрозофилы вызывает развитие на ее крыльях, лапах и антеннах морфологически интактных эктопических глаз с полными наборами фоторецепторных клеток (Chalepacis et al., 1993; Halder et al.,

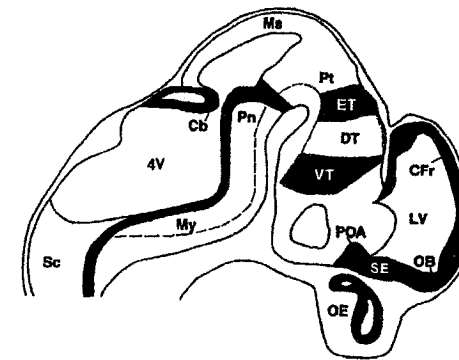


Рис. 3. Экспрессия гена *Pax6* в мозге 13-дневного эмбриона мыши.

Cb - мозжечок; Cfr - фронтальная кора; DT - дорзальный таламус; ET - эпителиум LV - латеральный желудочек; Ms - средний мозг; OB - обонятельная луковица OE - обонятельный эпителий; Pn - мост; POA - преоптическая область; SE - септум Sc - спинной мозг; VT - вентральный таламус; 4V - четвертый желудочек

Из этих примеров становится ясно, что гены, контролирующие развитие органов и общего плана строения тела многоклеточных организмов, по-видимому играли критическую роль и в эволюции этих структур. Второе важное открытие состоит в том, что часто эти гены являются гомеобоксными или гетерохронными генами и относятся к специфическим мультигенным семействам, члены которых кодируют транскрипционные факторы (Akam, 1995; Guarente et al., 1992; Theibsen & Saedler, 1995). В терминах классификации генов на "селекторные", которые регулируют другие гены и "реализаторные" которые в конечном счете обеспечивают морфогенез (Tautz, 1996), это в первую очередь "селекторные" гены.

Какая главная проблема остается нерешенной в этих исследованиях? Демонстрируя молекулярное родство механизмов развития и эволюции, они оставляют без ответа критический вопрос о принципах, которые обуславливают преемственность функций генов в условиях усложняющейся морфологической организации. В одном из последних обзоров основных проблем биологии развития (см. Табл. 2) этот вопрос был сформулирован так: "Каким образом в эволюции возникло множество различных путей развития, сохраняющих при этом столько общих генетических компонентов?" (Barinaga, 1994) Сложность этой проблемы еще более возрастает, если также учесть, что между гомологией

генов, определяющих развитие анатомических признаков, и эволюционной гомологией этих признаков не обязательно существуют прямые отношения (Dickinson, 1995).

Поэтому совершенно очевидно, что одной из главных задач эволюционной теории мозга должно быть описание принципов вовлечения семейств генов, возникших на "донервных" этапах эволюции, в развитие и обеспечение функций высших отделов нервной системы у сложноорганизованных организмов.

Таблица 2

ВАЖНЕЙШИЕ НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

Нерешенные вопросы	Число голо сов	Место в списке №. 2
1. Каковы молекулярные механизмы морфогенеза?	36	2
2. Какова связь между развитием и эволюцией?	29	11
3. Как происходит детерминация судьбы клеток в развитии?	25	4
4. Какова роль межклеточных сигналов в развитии?	25	1
5. Как формируются паттерны в раннем эмбрионе?	24	8
6. Как нейроны устанавливают свои специфические связи?	21	6
7. Как клетки знают когда делиться и когда гибнуть в ходе создания органов и тканей?	17	9
8. Как транскрипционные факторы контролируют дифференцировку тканей?	15	4

Результаты проведенного в 1994 году журналом *Science* опроса 66 ведущих специалистов по биологии развития о важнейших проблемах, нерешенных в этой дисциплине (Vainaga, 1994, стр. 562). Показательно, что хотя вопрос о связи развития и эволюции был вторым в ряду наиболее важных проблем, он занял предпоследнее место во втором списке - областей, где ожидается наиболее существенный прогресс в последующие 5 лет.

Обратимся теперь ко второй фундаментальной группе фактов, обнаруженных молекулярной нейrogenетикой. Она демонстрирует, что в ходе эволюции в нервной системе, одновременно с эксплуатацией функций уже имеющихся генов, происходило также и драматическое увеличение числа новых генов, специфически экспрессирующихся в мозге.

Еще первые работы по оценке сложности состава поли А⁺ РНК в мозге млекопитающих установили, что она огромна и составляет почти 120 млн. нуклеотидов, по сравнению, к примеру, с приблизительно 30 млн. нуклеотидов в

поли А⁺ РНК печени и почки (Hahn et al., 1982)*. Сатклифф с сотрудниками, создав кДНК библиотеку из мозга взрослых крыс, вычислили, что из приблизительно 100 тыс. генов составляющих геном крысы, около 60 тыс. экспрессируются в мозге, причем экспрессия более половины из них мозгоспецифична (Milner & Sutcliffe, 1983; Sutcliffe et al., 1983). Проведенный недавно анализ тканеспецифичности экспрессии случайным образом выбранных 2505 генов из кДНК библиотеки мозга человека также показал, что половина генов имеет мозгоспецифическую экспрессию (Zhao et al., 1995). Тот факт, что многие мозгоспецифические гены претерпевают альтернативный сплайсинг (Santama et al., 1995; Ulrich et al., 1995; Zacharias et al., 1995), еще более увеличивает молекулярный репертуар мозга. В итоге получается, что как минимум каждый второй ген в геноме человека связан с обеспечением той или иной функции нервной системы.

Из приведенных расчетов следует, что эволюция генома современных млекопитающих в значительной мере определялась процессом генетического обеспечения усложняющейся структурной организации и функций мозга. Этот факт придает совершенно неожиданный оборот мысли Тейара де Шардена о том, что "история жизни есть, по существу, развитие сознания, завуалированное морфологией" (Тейар де Шарден, 1965, стр. 167). Очевидно, что любая теория функций мозга сталкивается теперь с необходимостью селекционного объяснения этого "молекулярно-генетического феномена человека". Возникает критический вопрос: посредством каких из своих свойств нервная система определила "нейроэволюцию" - развитие генома в направлении накопления генов, экспрессирующихся в мозге?

2.2. ПРОБЛЕМЫ ЭВОЛЮЦИОННОГО ЦИКЛА

Интересное свойство проблемы "нейроэволюции" состоит в том, что она не является задачей одной лишь нейробиологии. Эволюционная теория также должна расширить свои рамки, чтобы ассимилировать новые факты молекулярной нейrogenетики.

Разберем подробнее условия решения проблемы "нейроэволюции". Мы знаем, что результаты эволюции устанавливаются по относительному увеличению частот генов в популяции, показателю, используемому популяционной генетикой для констатации факта эволюции. Однако эволюция, как правило, не действует непосредственно на уровне генов. Реальным средством эволюционных изменений служит естественный отбор, происходящий на уровне фенотипов и их взаимоотношений со средой. Именно в ходе такого отбора, действующего на функции и структуры, которые увеличивают

* Один из авторов этих работ недавно признавался, что когда он впервые сообщил эти данные на одной из конференций в середине 70-х годов, его окружала стена неприятия со стороны специалистов по биохимии нервной системы, надевавшихся решить проблемы основ обучения и памяти путем идентификации всего нескольких критических белков (B.Karlan)

выживаемость или размножение, происходит изменение частот генов в популяции. Поэтому, для понимания механизмов эволюционных преобразований необходим свод "трансформационных правил", связывающих изменения в "пространстве генотипов" с изменениями в "пространстве фенотипов" (Левонтин, 1978).

В своем анализе (рис.4) Левонтин указывает, что для соотнесения частот генов с реальным процессом естественного отбора требуется набор из четырех трансформационных правил (см. также Sober, 1984; Edelman, 1987). Первое (T_1) связывает зиготы (G_1), через процессы эмбрионального развития, с теми признаками организма, которые несут селективные

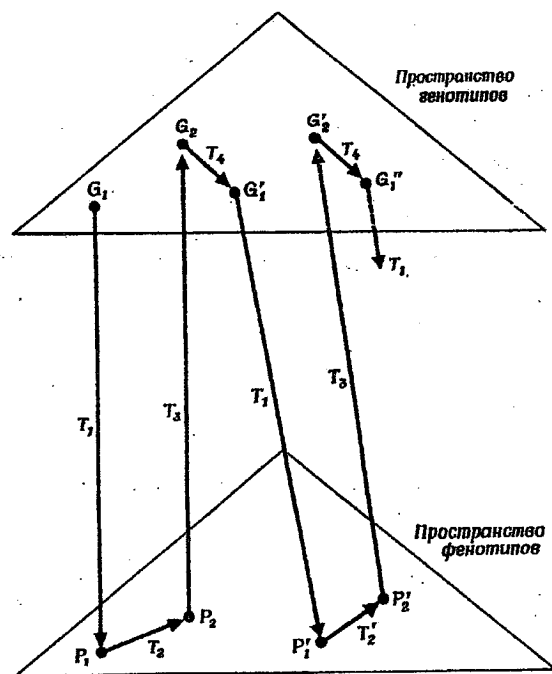


Рис. 4. Схема путей преобразования генотипа популяции от поколения к поколению (Левонтин, 1978). Схема показывает, как процессы естественного отбора могут быть связаны с изменением частот генов в популяции. Результаты эволюции проявляются в изменениях пространства генотипов, однако средством эволюционных изменений служат процессы естественного отбора, протекающие в пространстве фенотипов. Вертикальные линии представляют правила трансформации, необходимые для того, чтобы связать гены с развитием и поведением. T_1 обозначает развитие; T_2 обозначает поведение и модификации взрослого организма в условиях отбора; T_3 представляет формирование гамет; T_4 представляет формирование оплодотворенной яйцеклетки, готовой к вступлению в следующий эволюционный цикл.

преимущества. Второе (T_2) определяет преобразования зрелых фенотипов на протяжении индивидуальной жизни и связано с экологическими взаимодействиями в процессе борьбы за существование, спаривания и естественного отбора. Третье (T_3) соотносит фенотипы с образованием половых клеток, законами рекомбинации и другими зависимостями, проецирующими фенотипы на генотипы. Наконец четвертое (T_4) описывает формирование новых зигот (G_1) и определяется правилами сортировки генов, такими как законы Менделя и закон Харди-Вайнберга, позволяющими, исходя из родительских генотипов, предсказывать генотипы следующего поколения.

Таким образом, набор правил трансформации образует замкнутый "эволюционный цикл". Его интересная особенность заключается в том, что попытка решения каждой из составляющих его задач отсылает нас к необходимости решения предыдущей. Действительно, для понимания причин изменения частот генов в генотипическом пространстве необходимо описание их вклада в поведение индивидуальных организмов в эпизодах естественного отбора. Оно, в свою очередь, требует знания эпигенетических законов, включающих данные гены в межклеточные взаимодействия, которые лежат в основе морфогенеза структур, несущих селективные преимущества. В определенном смысле этот цикл оказывается "циркулярной ловушкой" выход из которой возможен только при совокупном решении всех составляющих ее вопросов. Минимальный набор проблем "циркулярной ловушки" состоит из:

1. задачи проекции генотипов на фенотипы в ходе развития;
2. задачи связи фенотипов с приспособленностью в процессах отбора;
3. задачи проекции фенотипов на результирующие изменения генотипов.

Какое отношение имеет эта циркулярная ловушка к проблемам нейроэволюции и эволюции сознания?

Она помещает эти проблемы внутрь эволюционного цикла. Действительно, главное свойство эволюционного цикла, состоит в том, что любой орган и его функции, возникшие в ходе биологической эволюции, могли создаваться только внутри этого цикла. Если мы готовы принять, что психика и сознание возникли на определенном этапе эволюции, как свойства определенных фенотипов с определенным образом организованной морфологией, то мы с необходимостью должны вписать проблему происхождения разума в рамки проблем эволюционного цикла. Однако, чтобы понять психику, как свойство организации структур мозга, следует вначале понять как эти структуры возникли в ходе биологической эволюции. Это составляет проблему морфологической эволюции - одну из центральных нерешенных проблем современной биологии. Ее решение, в свою очередь требует теории соотношения эмбрионального развития и эволюции, теории описывающей взаимодействие этих процессов в генерации структуры организмов. Наконец, решение этой проблемы не может быть полным, если не включить подпадание этих структур под действие естественного отбора в процессах, определяемых поведением и психикой.

Итак, мы оказываемся в циркулярной ловушке. Ее парадоксальным

следствием является то, что проблема происхождения и адаптивных функций психики перестает быть предметом собственно наук о мозге. Для выхода из циркулярной ловушки и решения проблемы нейроэволюции требуется единая теория, связывающая эмбриологию, морфологию, физиологию и психологию. Как мы увидим ниже, вариант такой программы был описан И.М. Сеченовым.

3. И.М.СЕЧЕНОВ И ЭВОЛЮЦИОННАЯ ТЕОРИЯ

Мне кажется, что в оценке Ивана Михайловича Сеченова, как мыслителя огромной смелости и оригинальности, еще недостаточную роль сыграло признание его вклада в развитие эволюционного мышления. Отчасти это обусловлено тем, что сами процессы поведения и психики, являвшиеся объектами Сеченовского анализа, долгое время не входили в круг проблем синтетической теории эволюции.

3.1. ЭВОЛЮЦИОННАЯ ЭПИСТЕМОЛОГИЯ И ИСТОРИОГРАФИЯ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ИДЕИ

Нельзя сказать, что игнорирование роли поведения с самого начала было чертой теории естественного отбора. Предложенная в конце XIX века, в качестве развития дарвинизма, теория "органического отбора" (Baldwin, 1895; Morgan, 1896; Osborn, 1897), придавала поведению огромную эволюционную роль. Она ставила и решала задачу селекционной симуляции ламарковских принципов наследования приобретенных признаков. Однако эта гипотеза, получившая известность как "эффект Болдуина", впоследствии не вошла в состав неodarвинизма. Отчасти, как считал Симпсон, это случилось потому, что она была выдвинута "незадолго до переоткрытия менделизма, радикально изменившего направление биологической мысли" (Simpson, 1953). Действительно, как следствие синтеза генетики и биометрии "исследования механизмов эволюции попадают под епархию популяционной генетики" (Dobzhansky, 1951, стр. 16) причем "правила, определяющие генетическую структуру популяций, отличаются от тех, которые обуславливают генетику индивидуумов" (Dobzhansky, 1951, стр. 115). В результате этого в двадцатом веке "биометрические исследования популяционной генетики превратились в самостоятельную область, оторванную от рассмотрения эмбриологии и индивидуального развития" (Gottlieb, 1992, стр. 88) и почти никто из выдающихся эволюционистов-теоретиков, за исключением И.И.Шмальгаузена (1982) и Уоддингтона (Waddington, 1961), не предпринял попыток включить поведение и фенотипическую пластичность в ядро дарвиновской эволюционной теории.

Однако и сама теория эволюции, как любая теория, также эволюционирует (см. например Тулмин, 1984; Hull, 1988; Dewey & Weber, 1994). Сегодня многие исследователи применяют идею естественного отбора к принципам обучения (В.Б.Швырков, 1988; П.В.Симонов, 1993) и к процессам соматического отбора в мозге (Edelman, 1987, 1992). Поведение рассматривается с одной стороны как один из центральных результатов эволюции, а с другой - как эффективный эволюционный механизм (Matsuda, 1987; McPeck, 1995; Slater & Halliday, 1994). "Эволюционная эпистемология" (Bradie, 1986; Cziko, 1995), или "универсальный дарвинизм" (Dawkins, 1982) распространяет действие "алгоритмов" естественного отбора на различные процессы: от механизмов иммунитета (Edelman, 1987) до поведения животных (Slater & Halliday, 1994), от человеческого мышления (Munz, 1993; Plotkin, 1994) до художественного творчества (П.В.Симонов, 1985), от законов медицины (Williams, 1991) до теорий образования (Perkinson, 1984), от развития языка, как адаптивного "органа" (Pinker & Bloom, 1990; Pinker, 1994) до прогресса науки (Hull, 1988) и эволюции человеческой культуры в целом (Cziko, 1995; Dennet, 1995).

Принятие универсальности отбора, как механизма развития различных систем, диктует, в свою очередь, осознание условности того конкретного исторического пути, которым эта эволюционная теория достигла нашего сознания. Иллюстрацией этому тезису могут служить мысленные сценарии альтернативных путей прихода науки к принципам естественного отбора (Plotkin, 1994). В них Дарвин выступает в несвойственных ему амплиа иммунолога, философа науки и т.д., каждый раз приходя к открытию принципа естественного отбора.

Например, в одной из историй Дарвин, будучи не натуралистом, а весьма наблюдательным исследователем поведения животных, замечает, что при адаптации к новым ситуациям животные используют репертуар различных форм поведения. Причем при обучении, в зависимости от определенных условий среды, вероятность последующего появления тех или иных актов в поведенческом репертуаре изменяется. И вот вместо того, чтобы написать книгу "Происхождение видов путем естественного отбора или сохранение благоприятствуемых пород в борьбе за жизнь" Дарвин, собрав огромный фактический материал, пишет труд "Происхождение поведения путем внутреннего отбора или сохранение благоприятствуемых поведенческих актов в борьбе за запоминание". Рождалась эволюционная теория, которая, по воле исторического случая, оказывается сосредоточенной на поведении. И лишь последующие поколения биологов, пытающиеся решить вопрос о "происхождении видов", замечают применимость теории поведенческой эволюции к своей проблеме.

Я привел этот фантастический сценарий лишь для того, чтобы продемонстрировать, что сегодня, при обращении к истории эволюционных идей, потребность глубже осмыслить содержание и границы действия

* Что, кстати, выглядит не таким уж и невероятным учитывая глубокий интерес Дарвина к этой проблеме и его ранние "поведенческие" версии эволюционной теории (см. Richards, 1979; Barret et al., 1987).

эволюционных закономерностей заставляют нас распространить внимание на фигуры тех, кто впервые использовал эволюционный подход для решения проблем, лежавших вне традиционных доменов эволюционной биологии. Именно с этих позиций следует оценивать и эволюционный подход Сеченова.

3.2. И.М.СЕЧЕНОВ И ИСТОКИ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ПСИХОЛОГИИ

Рассмотрим вначале исторический аргумент роли Сеченова в создании эволюционного подхода к психике. Простой анализ показывает, что Сеченов был одним из первых современников Дарвина и Спенсера, кто принял и использовал в своей работе эволюционную гипотезу происхождения психики.

Здесь следует вспомнить, что при всей огромной популярности Дарвина и Спенсера, их идеи о биологических основах интеллекта имели весьма трудный путь к умам современников. Даже Уоллес, сооткрыватель принципа естественного отбора, в серии писем убеждал Дарвина, что интеллект и мораль не могут быть продуктами этого процесса. Несмотря на крайне огорченные замечания Дарвина, выражавшего надежду, "что вы все же не убили окончательно мое и ваше собственное дитя", Уоллес до конца жизни так и не отказался от своей негативной позиции, которую он впоследствии определял как "моя особая ересь" (Gould, 1980; стр. 47).

Сеченов же с самого начала оказался готовым к восприятию этих идей. Одной из причин этого, как мы увидим ниже, было то, что они оказались конгенитальны его собственным взглядам на соотношение психического и физиологического.

Когда в творчестве Сеченова наступил "эволюционный период"? Трудно точно ответить на этот вопрос, однако не исключено, что это случилось в 1871 году, во время работы Сеченова над переводом "Происхождением человека" Дарвина. По крайней мере статья Сеченова "Кому и как разрабатывать психологию", опубликованная в Вестнике Европы в 1873 году, уже содержит отчетливые черты эволюционного мышления. В ней присутствуют две составные части программы научной психологии - "сравнительная психология" и "аналитическая психология", которые далее, в "Элементах мысли", будут выведены в форме неизбежных логических следствий параллельной эволюции строения организмов, их физиологии и психической деятельности.

* Хотя на титульном листе русского перевода значится имя Сеченова, в действительности книга была переведена Марией Александровной Боковой, а Иван Михайлович, знавший английский язык хуже немецкого и французского, осуществлял лишь научную редакцию перевода. Весь перевод был осуществлен так быстро, что в Англии и России "Происхождение человека" вышло в свет в 1871 году, практически одновременно. Кстати, в издании следующего труда Дарвина, "О выражении ощущений у человека и животных" (1872), благодаря переводу А.О.Ковалевского и гравюрам иллюстраций к Брему, предоставленным Д.О.Ковалевским, русским издателям удалось побить сроки англичан - эта работа Дарвина была опубликована на русском языке раньше чем на английском. (Todes, 1989).

Но по-настоящему в ряды основоположников эволюционной психологии Сеченова выдвинула его следующая крупная работа - "Элементы мысли" (1878). В ней эволюционный анализ служит центральным приемом изучения развития умственной деятельности. Сеченов начинает этот анализ с того, что необходимость принять "великое учение Дарвина о "происхождении видов" ставит натуралистов в "логическую необходимость признать в принципе и эволюцию психической деятельности" (И.М.Сеченов, 1952, стр. 299). Далее он приводит краткое описание эволюционной теории Спенсера, называемой им "дарвинизмом в области психических явлений" и выделяет четыре типа процессов, которым свойственно эволюционное развитие:

1. филогенез ("преемственность живого царства в восходящем порядке")
2. эмбриогенез ("история развития зародыша")
3. онтогенез психики ("умственное развитие индивидуального человека от рождения до зрелости")
4. эволюцию знаний ("прогрессивное развитие знаний в культурных расах")

Затем Сеченов обосновывает, вслед за Спенсером, существование единых фундаментальных законов для всех эволюционных процессов. После этого он излагает собственную детальную "эволюционную" теорию развития мышления, последовательно строящуюся на использовании этих законов.

Выход в свет этой работы Сеченова в 1870-е годы, за несколько лет до первых публикаций традиционно перечисляемых основателей эволюционной психологии: Романеса (Romanes, 1882, 1884) и Моргана (Morgan, 1890) в Англии; Джеймса (James, 1890) и Болдуина (Baldwin, 1895) в Америке; Прейера (Preyer, 1882) в Германии, служит веским историческим аргументом в пользу пионерского вклада Сеченова в развитие эволюционной психологии.

3.3. ВКЛАД И.М.СЕЧЕНОВА В РАЗРАБОТКУ ПРОБЛЕМЫ ЭВОЛЮЦИОННОГО ЦИКЛА

Однако сегодня мне хотелось бы привлечь внимание ко второму, оригинальному вкладу Сеченова в эволюционную теорию. Я хотел бы обсудить то, как использование Сеченовым эволюционной идеи и создание им эволюционной концепции индивидуального развития психики изменило логику проблемной ситуации в области эволюционной теории в целом.

На термине "логика проблемной ситуации" следует остановиться особо. Дело в том, что ни сам Сеченов, ни исследователи его творчества специально не разбирали поставленный выше вопрос. По всей видимости это продиктовано тем, что эволюционная теория интересовала Сеченова не как таковая, а как инструмент в решении им его специфической проблемы развития мышления у человека.

Но, как мы знаем из истории науки, объективное содержание теории, то есть проблемы, логически решаемые ею, могут существенно отличаться от того содержания, которое вкладывает в теорию сам автор.

Классическим примером этому служит история создания волновой механики. Как известно, с помощью волновой механики Шредингер пытался решить проблему придания классической непрерывности квантовомеханическим процессам. Эту задачу он, как ему казалось, успешно решил и результатом стали четыре знаменитые статьи Шредингера 1926 года в *Annalen der Physik*, где он изложил основные принципы волновой механики. Однако через некоторое время Макс Борн дал вероятностное истолкование Шредингеровским работам. То, что Шредингер считал непрерывным распределением электрического заряда, было теперь интерпретировано как вероятность нахождения электрона в определенной точке. Таким образом, Шредингеровская пси-волна исчезла, превратившись в вероятность нахождения дискретного электрона в пространстве. Следовательно, можно сказать, что в уравнениях волновой механики Шредингер решил проблему, о существовании которой он в то время не подозревал - проблему вероятности нахождения электрона в определенной точке пространства. Но, эта проблема была обнаружена Борном лишь некоторое время спустя, и сам Шредингер конечно никогда не намеревался решать ее в своей работе.

Подобный "объективный" анализ логического содержания научных теорий (Porreger, 1978) показывает, что теории часто могут решать те проблемы, которые не ставил сам автор. Это скрытое содержание теорий нередко становится ясно лишь гораздо позднее.

Именно с таких позиций логического анализа объективного содержания теории я хочу рассмотреть вклад Сеченова в развитие проблемной ситуации в области эволюционной проблемы. При этом я хочу показать, что из системы эволюционных взглядов Сеченова логически следует постановка проблем эволюционного цикла. Из Сеченовских представлений также вытекает расширение списка этих проблем, по сравнению с разобранными нами схемой эволюционного цикла Левонтина.

Три следующих раздела выделяют три, на мой взгляд, наиболее принципиальных шага Сеченова на этом пути.

3.1. Эволюционное обоснование взаимосвязи психических процессов, физиологии и морфологии

Центральная позитивная идея, воспринятая современниками из мыслей Дарвина и Спенсера об эволюционном происхождении разума, заключалась в возможности понять человеческий разум и его эволюцию через изучение поведения и интеллекта животных. Именно эта идея легла в основу сравнительной психологии, сделавшей объектом своего исследования поведение животных. Первая фундаментальная работа по сравнительной

* Стала знаменитой фраза Шредингера, брошенная им в отчаянии по этому поводу Нильсу Бору: "Если эти проклятые квантовые скачки действительно сохраняются в физике, я простить себе не смогу, что вообще связался когда-то с квантовой теорией!" (Д. Данин, 1978, стр. 303).

психологии - книга Романеса "Умственные способности животных" (*Animal Intelligence*, 1882) задумывалась именно как компендум фактов о разуме животных. В этом труде Романес, принявший в качестве прообраза сравнительной психологии сравнительную анатомию, собрал огромное количество фактов о поведении многих видов животных, классифицировав их в соответствии с традиционной зоологической номенклатурой.

В подходе Романеса: 1). сравнительном анализе поведения животных разных видов; 2). ориентации на описательный метод и 3). проекции результатов анализа на филогенетические закономерности, были заложены традиции программы исследований, составившие затем основное ядро этологии. Между идеей Романеса, что сравнительная психология может привести к построению эволюционной классификации, отличающейся от классификационной схемы на основе чисто физического сходства; высказыванием Вагнера, что "инстинкты получают свое начало тем же путем, каким, согласно учению Дарвина, возникают и закрепляются за видом новые морфологические признаки" (Вагнер, 1902); и тезисом Лоренца, что "паттерны движений служат такими же надежными характеристиками конкретных групп, как зубы, оперение и прочие подобные отличительные физические характеристики, используемые в сравнительной морфологии" (Lorenz, 1981, стр. 3) можно увидеть очевидную преемственность.

Вместе с тем, этология унаследовала от сравнительной психологии XIX века еще и четвертое качество, ставшее ее критическим недостатком. Практически никто из основателей сравнительной психологии, даже Романес имевший физиологическое образование и начавший свою карьеру в качестве физиолога не ставил задачи соединения исследований поведения животных с анализом нервных механизмов и субстратов этого поведения. В полном соответствии с этой досадной традицией, этология, установив чрезвычайно важный факт, что видоспецифическое поведение и психические функции подвержены генетическому контролю и возникли в ходе естественного отбора, практически полностью проигнорировала сам субстрат отбора - мозг.

Но, как мы знаем из анализа процессов эволюционного цикла, попытки установить прямую связь между генами и отбором являются очевидным логическим недоразумением. Эволюционируют не сами паттерны поведения, а созревающие в ходе эмбриогенеза функциональные системы, служащие структурной основой для этого видоспецифического поведения. Поэтому надежды построить адекватную теорию поведения, минуя рассмотрение

* Практически никто из основателей сравнительной психологии не проводил настоящих экспериментов с поведением животных. Правда некоторые наблюдения Романеса носили полужэкспериментальный характер. Например один раз им были собраны коты из домов по периферии Уимблдонской общины, которых он затем привез своим экипажем в центр общины. Коты были выпущены в то время как Романес, к развлечению собравшей толпы, наблюдал, стоя на крыше кареты, бросятся ли коты в правильных направлениях (E. Romanes, 1902). Коты не проявили должного понимания ситуации, и Романес не упоминает об этом эксперименте в своих книгах.

** Романес выполнил ряд оригинальных экспериментов по исследованию природы рефлексов, за которые в возрасте тридцати одного года был выбран в члены Королевского Общества (Boakes, 1984).

механизмов развития и работы мозга, имеют минимальные шансы на успех^{*}.

Между тем, эволюционная теория с самого начала содержала в себе основания и для второго направления развития научной психологии - пути, связывающего психологию с физиологией и морфологией в цикле индивидуального развития. Этот путь был замечен Сеченовым.

В своей программной статье "Кому и как разрабатывать психологию" Сеченов отчетливо называет два направления, по которым может развиваться научная психология. Одно из них - "сопоставление конкретных психических явлений у животных и человека есть сравнительная психология" (И.М.Сеченов, 1952, стр. 237) - путь, по которому, как мы видели, пойдет развитие эволюционной психологии на Западе. "Сопоставление же психических явлений с нервными процессами его (человека - К.А.) собственного тела кладет основу аналитической психологии" (И.М.Сеченов, 1952, стр. 237) - путь, который Сеченов выбирает в качестве собственной программы построения научной психологии.

Этот выбор Сеченова хорошо известен. Однако нам важно обратить внимание на то, что далее, в "Элементах мысли" Сеченов дает этому выбору эволюционное обоснование. Рассмотрим, как он делает это (см. также рис. 5):

"...если расположить животное царство в восходящем порядке и сопоставлять его представителей друг с другом со стороны постепенно усложняющейся материальной организации, со стороны усложняющихся физиологических отправлений и, наконец, со стороны усложняющихся психических деятельностей, то получаются три параллельных ряда, звенья которых представляют фазисы прогрессивного развития всех трех проявлений животной органической жизни; и тип эволюции выясняется тогда из рассматривания звеньев каждого ряда в отдельности (что дает предмет для сравнительной анатомии, сравнительной физиологии и сравнительной психологии - К.А.). Если же сопоставлять друг с другом соответствующие звенья всех трех рядов, то разрешается вопрос о параллельности развития материальной организации, телесных и психических отправлений (что ведет к проблеме взаимосвязи между этими процессами в одном организме - К.А.)".

"Эти три стороны, характеризующие животный организм, не только всегда даны вместе, но и стоят всегда в известном соотношении друг с другом, изменяясь в ряду животных параллельно друг другу по степени сложности, разнообразия и определенности их частных проявлений. Необходимость такого соотношения вытекает уже из того, что в жизненных актах, которыми обеспечивается существование организмов, все три стороны (организация, телесная жизнь и психические деятельности) кооперируются как факторы, следовательно, их деятельности должны быть так или иначе согласованы друг с другом".

Нетрудно видеть, как посредством такого анализа Сеченов вводит эволюционную логику в тезис, ранее выдвинутый им в "Кому и как разрабатывать психологию". Данными аргументами действительно "устанавливается родство психических явлений с так называемыми нервными

процессами в теле, актами чисто соматическими" (И.М.Сеченов, 1952, стр. 241). Оно дает Сеченову эволюционные основания требовать "передать аналитическую разработку психических явлений в руки физиологии" (И.М.Сеченов, 1952, стр. 249).

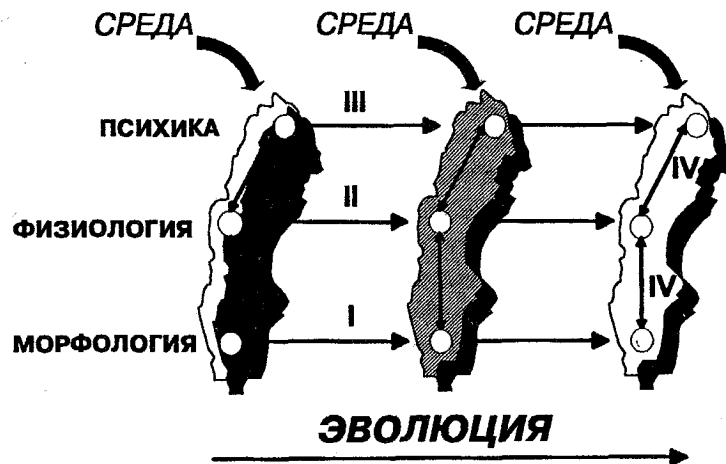


Рис.5. Сеченовский "организм" и его эволюция. Организм имеет тело, определенные физиологические процессы и психику. Диаграмма отображает два типа эволюционного анализа. Первый состоит в сравнительном изучении в филогенетическом ряду каждого из уровней изолированно от двух других: сравнительной морфологии (I), сравнительной физиологии (II) и сравнительной психологии (III). Сеченов использовал другой подход - анализ взаимоотношений между уровнями в одном организме в эпизодах его "эволюционного" развития (IV). Из схемы можно также видеть, что в рамках такого анализа проблемная ситуация содержит необходимость постановки двух проблем - соотношения психологии и физиологии + морфологии и физиологии в ходе развития психики. Последняя проблема неоднократно называлась Сеченовым, но не была введена им в программу построения научной психологии.

Итак, первый оригинальный вклад Сеченова в эволюционный подход, состоял в том, что, не отрицая важности сравнительного анализа поведения животных и человека, он впервые призвал психологию встать на второй путь, логически вытекающий из факта биологической эволюции. Это был путь соединения исследований психики и поведения с исследованиями мозга.

Обратим теперь внимание на то, что из обсуждаемого Сеченовым положения о параллельности изменений морфологии, физиологической организации и психической деятельности вытекает одно интересное следствие. Начав анализ с

^{*} Неадекватность игнорирования нервных субстратов поведения не могла не бросаться в глаза многим исследователям, начинавшим работать в рамках классической этологии. Результатом этой неудовлетворенности стали в последнее время попытки к синтезу этологии с нейобиологией - "нейроэтология" (Hoyle, 1984), и эмбриологией - "развитийная нейроэтология" (Stehouwer, 1991).

рассмотрения преобразований на любом из трех уровней, мы неизбежно приходим к логической необходимости описания преобразований на двух других оставшихся уровнях. Подобная зависимость, как мы видели ранее, выступает одной из наиболее характерных черт "циркулярной ловушки", приводящей исследователя в круг проблем эволюционного цикла.

Однако очевидно, что "параллельность развития материальной организации, телесных и психических отправления" (И.М.Сеченов, 1952, стр. 299) может быть выявлена только в динамике этого цикла - в эпизодах эволюционного развития. Своим вторым теоретическим шагом Сеченов как раз и вписывает кооперацию этих трех сторон индивидуального организма в общий поток эволюционного процесса.

3.2. Развитие психики как часть эволюционного процесса

Какую главную проблему решала работа "Элементы мысли"? Ответ на этот вопрос кажется очевидным. Он ясно дан самим Сеченовым: "Основной предмет этого очерка есть частный случай развития мышления у индивидуального человека" (Сеченов, 1952; стр. 308). Для решения именно этой проблемы Сеченов и привлекает эволюционную концепцию. При этом главное требование, которое он предъявляет к разрабатываемой им теории, заключается в том, чтобы все этапы развития мышления и психики, от младенчества до взрослого возраста описывались фиксированным числом эволюционных правил. Это должны быть правила, выведенные из других областей действия эволюционной теории, например из исследования закономерностей эволюции животного царства или развития зародыша. Сеченов очень тщательно следит за тем, чтобы каждый раздел, содержащий следующий новый шаг его теории развития психики завершить фразой типа: "Значит и в этой области явлений нет ничего, что не подходило бы под общую схему эволюции" (Сеченов, 1952, стр. 360).

Таким образом, в "Элементах мысли" Сеченов разработал последовательную эволюционную концепцию онтогенетического развития психики.

Но на мой взгляд, эта теория, помимо выполнения той задачи, которую ставил перед ней сам Сеченов, решает и еще одну крайне важную проблему. Она вписывает развитие психики и опыта в структуру эволюционного цикла. Процессы, рассматриваемые Сеченовым в его теории занимают свое логическое

* Обычно считается (Boakes, 1984; Oppenheim, 1991), что родоначальником эволюционного подхода к изучению развития психики ребенка является коллега Геккеля, немецкий физиолог Вильгельм Прейер. Он выпустил в 1882 году фундаментальный труд *Die Seele des Kinde* содержащий записи систематических, ежедневных наблюдений за психическим развитием, от рождения до 3 лет, одного единственного ребенка - своего собственного сына. Но мы видели, что "Элементы мысли" Сеченова были опубликованы раньше и, как справедливо отмечает М.Г.Ярошевский (1985), картину эволюции поведения Сеченов реконструировал используя содержательные и детальные наблюдения за ребенком, "сочинить" которые он конечно не мог.

место в фазе T_2 эволюционного цикла (см. рис. 4). При этом, благодаря использованной Сеченовым Спенсеровской схемы эволюции^{**}, развитие организма перестает быть простой линией, связывающий новорожденного с моментом оставления им потомства.

"И здесь эволюция должна:

- 1). начинаться с развития сравнительно небольшого числа исходных слитных форм,
- 2). заключаться в большем и большем расчленении их рядом с группированием в разнообразных направлениях и
- 3). определяться взаимодействием двух изменчивых факторов - прирожденной организации и внешних влияний."

Этим критическим шагом замыкается цикл эволюционных процессов, начинающихся с "эволюции зародыша у высших животных (так называемая история развития зародыша)" и продолжающихся в "эволюцию животных форм" и "прогрессивное развитие знаний в культурных расах". В этом цикле "развитие всего психического содержания индивидуального человека... становится логической необходимостью как частный случай всеобщего развития" (Сеченов, 1952 стр. 304).

Однако, зададим себе вопрос, каким образом развитие опыта и психики может стать частью эволюционного цикла? Мы видели, что эволюционный цикл описывает изменения в распределении генов в популяции через их связь с процессами морфогенеза. Как психика может вступать во взаимодействие с этим ходом экспрессии генов и изменений морфологии тела? Эта связь в теории Сеченова достигается через синтез второго тезиса с первым.

3.3. Синтез: развитие психики и мозга в эволюционном цикле

Вспомним, что первый тезис Сеченовского эволюционного анализа утверждает параллельность изменений в психических процессах, физиологической организации и строении тела в ходе эволюции. Второй тезис утверждает, что индивидуальное развитие психики представляет собой эволюционный процесс. Сочетание этих двух тезисов дает третий логический пункт эволюционной теории Сеченова. Это пункт позволяет рассматривать развитие мышления и психики как причину морфогенеза в ходе развития. Вот как излагает эту идею Сеченов:

"...В жизни человека, во все время его умственной эволюции, не должно происходить ничего иного, кроме воздействия внешнего мира на нервно-психическую организацию; последняя в своих реакциях (а стало быть, и в строении) должна мало-помалу изменяться, и

** Вопрос о причинах предпочтения Сеченовым эволюционной программы Спенсера программе Дарвина требует отдельного внимательного анализа. Мне кажется, что этот выбор, который по сегодняшним стандартам эволюционной теории можно было бы назвать крайне неудачным, имеет под собой глубокие основания, ставящие его в логическое родство с современной критикой неспособности чистых алгоритмов естественного отбора предсказывать феномен увеличения сложности в эволюции (Kaufmann, 1993; Lewin, 1993).

результатом этих изменений должна являться мысль со всем разнообразием ее объектов, с ее переходами от конкретного к абстрактному, от общего к частному, из мира чувственных фактов в область вневещных созерцаний и пр."

Мне представляется, что именно в этом третьем тезисе и состоит главная уникальность структуры эволюционной программы Сеченова и его выдающийся вклад в развитие эволюционного подхода.

Этим шагом Сеченов помещает опыт и психику в концептуальное пространство эволюционного цикла (рис. 6). Благодаря этому, с одной стороны, психические процессы становятся логическим участником приспособления организма к среде. Это создает основание для появления у них адаптивной ценности в условиях естественного отбора. С другой стороны, психическое развитие ребенка, сопровождающееся параллельными изменениями физиологической и структурной организации, выступает как

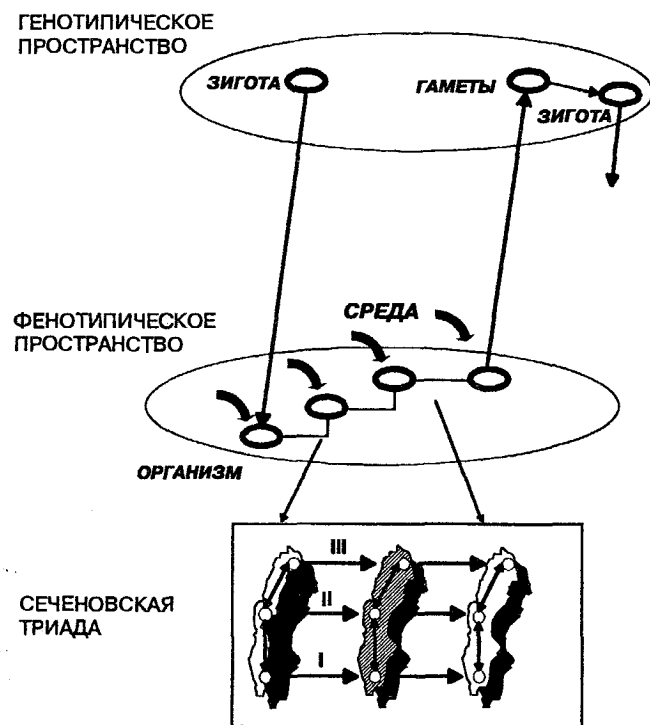


Рис. 6. Развитие психики у Сеченовского "организма" в эволюционном цикле. Схема показывает, что организм в условиях отбора проходит ряд шагов, в ходе которых морфология и психика развиваются, участвуя в процессах адаптации.

продолжающийся аспект морфогенеза и развития:

"Нельзя не указать на те общие выводы, к которым неизбежно приводят названные факты. Они дают, во-первых, возможность определить жизнь на всех ступенях ее развития как приспособление организма к условиям существования, во-вторых, доказывают, что внешние влияния не только необходимы для жизни, но представляют в то же время факторы, способные изменять материальную организацию и характер жизненных отправлений. (выделено мною - К.А.)"

Таким образом, внутренняя логика Сеченовского анализа поднимает нас на следующую, более высокую ступень понимания проблем эволюционного цикла. Она показывает, как через параллельность психики, физиологии и морфологии, психические процессы могут влиять на ход морфологической эволюции и определять феномен нейроэволюции - накопление мозгоспецифических генов. Она также указывает на пути решения проблем нейроэволюции. Эти пути ведут к соединению психологии с исследованиями в физиологии и морфологии.

3.4. ЗАДАЧА ЗАВЕРШЕНИЯ СЕЧЕНОВСКОЙ ПРОГРАММЫ

Таким образом, хотя Сеченов и не мог знать современных фактов о тонких закономерностях морфогенеза, о генетике и о нервных основах памяти, логика его эволюционной программы была фундаментально верной. Она предполагала установление связей психологии с физиологией и физиологии с морфологией. Она требовала изучения динамики превращений всех трех сторон органической жизни в актах, которыми обеспечивается приспособление организмов к окружающей среде. Она рассматривала все психическое развитие человека как результат и следствие этих взаимодействий и одновременно как процесс, имеющий под собой изменения в морфологии и организации мозга.

Конечно я не имею ввиду приписывать Сеченову все высказанные современным языком идеи анализа процессов эволюционного цикла. Моя цель состояла в другом. Я хотел показать, что если приведенный анализ логической структуры Сеченовской исследовательской программы правилен, то мы и сегодня стоим перед вопросами, поставленными этой программой, вопросами без ответа на которые мы не можем надеяться на создание научной психологии.

Однако программа Сеченова, программа XIX века, имела в значительной мере **логический** характер - она не опиралась на экспериментальный метод и не содержала проекта исследований, как средства решения стоящих перед ней вопросов. Если мы согласимся с вопросами, поднимаемыми в этой программе, то наша задача состоит сегодня в том, чтобы попытаться завершить ее, используя весь имеющийся у нас экспериментальный арсенал, от молекулярной генетики и эмбриологии до нейробиологии памяти и когнитивной психологии.

4. ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ УРОВНЕ

4.1. ОБУЧЕНИЕ КАК ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Определяющий постулат Сеченова при анализе развития мышления состоит в том, что "мысль со всем разнообразием ее объектов, с ее переходами от конкретного к абстрактному, от общего к частному" возникает как результат "ничего иного, кроме воздействий внешнего мира на нервно-психическую организацию" (Сеченов, 1952, стр. 308). Это связывает развитие психики с процессами обучения и памятью, как с "краеугольным камнем психического развития" (Сеченов, 1952, стр. 314).

С другой стороны, исследования, учитывающие факт нейроэволюции, обязаны показать, как поведение и опыт вписывают морфологию и развитие мозга в процессы адаптации, оцениваемые на весах естественного отбора. Они должны также раскрыть, как эти фазы эволюционного цикла - развитие и обучение - связаны с генами.

Таким образом, для успешного воплощения Сеченовской программы сегодня необходима теория формирования нового опыта, которая должна объяснить:

- как новый опыт вырастает из предыдущего,
- который возник вследствие эмбрионального развития,
- основанного на процессах тканеспецифической экспрессии генов,
- и отражающего филогенетический "опыт" вида.

Такая теория должна описывать формирование нового опыта как эпигенетический процесс, т.е. как продолжение развития, выходящее за пределы филогенетически запрограммированных рамок морфогенеза.

Гипотеза, которую я хочу выдвинуть в настоящем докладе, состоит в том, что подобная связь обучения и развития устанавливается через динамику экспрессии фиксированных наборов регуляторных генов, кодирующих транскрипционные факторы и выполняющих функции координированного запуска морфогенетических молекул, которые изменяют структуру клеточных связей мозга.

Если эта гипотеза правильна, то при обучении следует ожидать активации в нервных клетках регуляторных генов и молекулярных каскадов, работавших ранее в ходе развития.

4.2. ГЕНЫ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ

При разборе данных молекулярной нейрогенетики мы уже видели, что эволюция и развитие нервной системы в значительной мере определяются весьма специфическими классами регуляторных генов, кодирующих транскрипционные факторы.

Транскрипционные факторы делятся на два больших класса. Первый - это общие (Biggin, Tjian, 1989), базисные (Lillie, Green, 1989) или конститутивные (Melton, 1987) транскрипционные факторы. Это белки, которые связываются с конститутивными элементами ДНК и необходимы для базальной транскрипции со всех промоторов РНК-полимеразы.

Второй класс транскрипционных факторов объединяет значительно более обширную группу молекул. Они известны под названием активирующих (Lillie, Green, 1989), промотор-специфичных (Mitchell, Tjian, 1989) или промотор-селективных (Busch, Sassone-Corsi, 1990) транскрипционных факторов. Эти факторы представляют собой регуляторные белки, каждый из которых связывается с определенными последовательностями (*цис*-элементами) ДНК и поэтому действует лишь на набор генов, несущих данные *цис*-элементы. С точки зрения связи механизмов регуляции экспрессии генов при развитии и обучении, промотор-специфичные транскрипционные факторы представляют особый интерес, поскольку известно, что они обеспечивают дифференциальную транскрипцию генов (Ruvkin, Finney, 1991; He & Rosenfeld, 1991), регуляцию генов в развитии (Levine, Hoey, 1988; Biggin, Tjian, 1989; Ready, 1989; Okkin, 1990) и активацию генома в ответ на экстраклеточные сигналы (Curran, Morgan, 1987; Herlich, Ponta, 1989). Многие из них экспрессируются в нервных клетках (Sheng, Greenberg, 1990; Morgan, Curran, 1991, 1995).

Из всего многообразия генов транскрипционных факторов мы рассмотрим лишь один класс генов, которые интересны тем, что устанавливают связь экстраклеточных сигналов с запуском генетических программ клетки. Этот класс генов называется "непосредственными ранними генами".

4.3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РАННИЕ ГЕНЫ И ДВУХФАЗНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ

"Непосредственные ранние гены" были впервые идентифицированы в культивируемых клетках во время изучения механизмов геномного ответа на действие факторов роста, запускающих процессы клеточного цикла (Greenberg, Ziff, 1984; Lau, Nathans, 1985). В ходе этих исследований была обнаружена группа генов, транскрипция которых активировалась через несколько минут после добавления в культуру клеток факторов роста. Индукция их транскрипции происходила несмотря на подведение ингибиторов синтеза белка, то есть базировалась на механизмах, заранее готовых для восприятия экстраклеточных стимулов. Первые из идентифицированных продуктов генов данного семейства

оказались ядерными белками, связывающимися с ДНК и регулируемыми транскрипцию других генов. По этим свойствам данные гены значительно напоминали группу "непосредственных ранних генов" бактериофагов и эукариотических ДНК-вирусов, которые также быстро активируются при попадании вируса в клетку, их транскрипция также не требует синтеза белка и они также выполняют функции регуляции экспрессии других вирусных генов (Grasso et al., 1969; Rakusanova et al., 1971). Поэтому, по аналогии с вирусными генами, эта группа быстро активирующихся клеточных генов получила название "клеточных немедленных ранних генов" (Lau, Nathans, 1985; Curran, Morgan, 1987). Это же семейство генов часто обозначается как просто "гены первичного ответа", "гены раннего ответа" (Herschman, 1989) и "гены компетентности". Мы будем в дальнейшем для краткости называть их "ранними генами".

Одним из первых в данной группе был идентифицирован и клонирован ген *c-fos*. Его структура и свойства в настоящее время хорошо изучены, и он может служить прототипом генов данного семейства. *C-fos* был первоначально обнаружен как клеточный гомолог онкогена *v-fos* мышиного вируса остеосаркомы (FBJ-murine osteosarcoma virus). Было выяснено, что в культуре клеток, не подвергающихся каким-либо внешним воздействиям, этот ген практически не экспрессируется. Однако уже через 3-5 минут после действия на клетку факторов роста наблюдается сильная активация транскрипции *c-fos*. Индукция гена очень непродолжительна, и транскрипция прекращается уже через 30 минут после начала стимуляции. Ингибиторы синтеза белка не подавляют эту транскрипцию *c-fos*. Таким образом, факторы роста, запускающие процессы клеточного цикла, активируют транскрипцию гена, мутации или нарушения экспрессии которого ведут к клеточной трансформации и неконтролируемому делению клеток. Это привело к предположению, что в норме ген *c-fos* играет важную роль в регуляции процессов клеточного роста и пролиферации (Muller, 1986). Действительно, последующие эксперименты с блокадой экспрессии *c-fos* с помощью антисмысловой РНК или антител показали, что его активация необходима для вхождения клеток в клеточный цикл (Nishikure, Murray, 1987; Riabowol et al., 1988).

Помимо *c-fos* в последние годы были идентифицированы и многие другие ранние гены. Наиболее известны среди них *c-myc*, *N-myc*, *L-myc*, *fos-B*, *c-jun*, *jun-B*, *jun-D*, *c-myc*, *fra-1*, *fra-2*, *ets-1*, *ets-2*, *krox-20*, *zif/286*, *NGFI-B*, *mK2*, *TIS1*, *TIS7*, *TIS8* (Sheng, Greenberg, 1990; Struhl, 1991). В целом, к настоящему времени клонировано около ста ранних генов, хотя лишь отдельные из них исследованы подробно (Sheng, Greenberg, 1990).

Продукты большинства ранних генов являются регуляторными белками, контролирующими транскрипцию. Гены, экспрессия которых находится под контролем ранних генов, были названы, по аналогии с вирусными системами, "поздними генами", "генами позднего ответа" или "эффекторными" генами (Curran, Morgan, 1987; He, Rosenfeld, 1991). По-видимому, это обширные популяции генов, которые содержат в своих промотерных областях регуляторные элементы, служащие "рецепторами" для продуктов ранних генов (Gutman, Wasylyk, 1991).

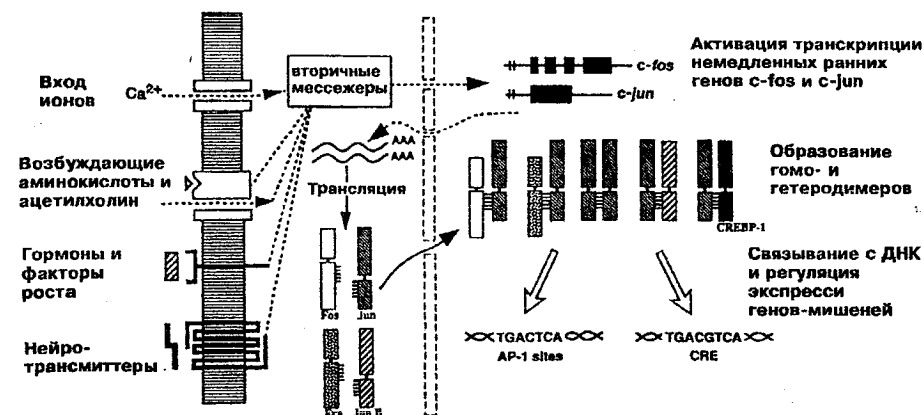


Рис. 7. Двухфазная регуляция транскрипции генов в клетке с помощью продуктов "ранних генов". Внеклеточные стимулы (гормоны, факторы роста, нейромедиаторы) могут вызвать активацию транскрипции "ранних генов", включая гены *c-fos* и *c-jun*. Воздействие экстраклеточных сигналов на промоторы этих генов осуществляется посредством вторичных мессенджеров. *Fos*, *Jun* и ряд других белков этого семейства синтезируются в цитоплазме и быстро транспортируются в ядро, где могут образовывать гетеро- и гомодимерные комплексы. Эти комплексы обладают специфической ДНК-связывающей активностью и способны изменять транскрипцию других генов-мишеней ("поздних" генов) (Из Curran & Morgan, 1991).

Как можно видеть, характерной чертой данного механизма регуляции транскрипции является его двухфазность - на первой стадии экстраклеточные сигналы запускают активацию ранних генов, а затем кодируемые этими генами транскрипционные факторы изменяют экспрессию поздних генов, вызывая изменения программ деятельности клетки в ходе клеточного цикла или дифференцировки (рис. 7). Однако данный механизм возник в эволюции достаточно давно и не ограничивается лишь регуляцией процессов роста и деления клеток, а играет достаточно универсальную роль в передаче экстраклеточных сигналов от мембраны к геному. Например, гены, гомологичные семейству *Jun* участвуют в регуляции генных программ биосинтеза аминокислот у *S. cerevisiae* (LeGuarente et al., 1992). По-видимому, древние эукариоты имели

один фактор, родственный гену GCN4 *S. cerevisiae* и связывающийся с участком ATGACTCAT на ДНК. В эволюции *S. cerevisiae* регуляция экспрессии GCN4 попала под предсуществующий развитый механизм трансляционного контроля в ответ на аминокислотное голодание. Вслед за этим GCN4-связывающие участки распространились на промоторы генов, участвующих в синтезе аминокислот. У высших организмов Jun претерпел амплификацию и диверсификацию, дав начало семейству взаимосвязанных транскрипционных факторов. (LeGuarente et al., 1992). Это семейство включает цАМФ зависимые транскрипционные факторы (семейство ATF или CREB генов) и некоторые родственные им белки. Кроме того, эти транскрипционные факторы оказались вовлеченными в разветвленную сеть гетеродимерных взаимодействий с представителями семейства Fos через белковые домены "лейциновых молний".

Около десяти лет назад нами была обнаружена экспрессия ряда транскрипционных факторов из класса ранних генов в развивающейся нервной системе эмбрионов крыс (рис. 8). Это положило начало программе исследований, ставивших цель выяснить возможную роль этих генов в функциях нервной системы взрослых организмов и, в частности, в процессах обучения и модификаций опыта.

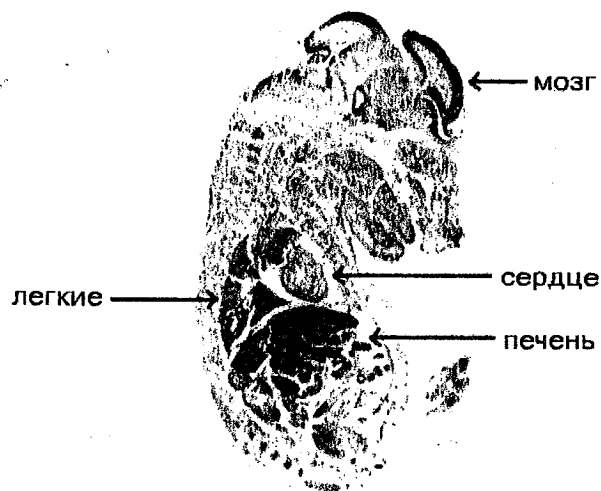


Рис. 8. Экспрессия мРНК гена *c-fos* в тканях и органах 19-дневного эмбриона крысы. Темные участки - наиболее высокие уровни экспрессии. Видно, что высокая экспрессия наблюдается в мозге, печени, легких и костном мозге. (К.В.Анохин, неопубликов.)

4.4. АКТИВАЦИЯ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РАННИХ ГЕНОВ В МОЗГЕ ПРИ ОБУЧЕНИИ

За последние несколько лет накопился обширный материал данных об экспрессии ранних генов в мозге при обучении (Анохин, Судаков, 1993; Anokhin et al., 1991; Beck & Fibiger, 1995; Brennan et al., 1992; Calamandrei & Keverne, 1994; Jarvis et al., 1995; Kaczmarek, 1993; Kinney & Routtenberg, 1993; Persico et al., 1995; Silva & Giese, 1994; Swank & Bernstein, 1994). Его можно резюмировать в виде нескольких пунктов:

1. В мозге животных, находящихся в "спокойных" условиях - вне действия новых факторов среды - транскрипция ранних генов находится на низком, часто недетектируемом уровне.
2. В ситуациях "новизны" и "рассогласования" - при новых воздействиях среды или исчезновении ранее привычных событий, при потере эффективности ранее выработанных действий и привычек животного - происходит быстрая активация транскрипции ранних генов в нервной системе.
3. Активация ранних генов в мозге затухает по мере потери новизны воздействия или после окончания выработки и автоматизации нового навыка. Обыденная поведенческая активность животных, выполнение ими автоматизированных навыков, нанесение знакомых им воздействий или помещение животных в привычную им среду не приводят к индукции ранних генов в нервной системе.
4. Эти особенности экспрессии ранних генов наблюдаются в мозге разных видов животных (птиц, мышей и крыс, кроликов, кошек, обезьян) в разные сроки постнатального развития, от рождения до взрослого возраста.
5. Экспрессия ранних генов при обучении происходит в нервных клетках. Паттерны распределения клеток, экспрессирующих ранние гены имеют генерализованный характер и охватывают обширные районы мозга (рис. 9). Однако конкретные наборы клеток и структур, демонстрирующих экспрессию,

КОНТРОЛЬ

ИМПРИНТИНГ



Рис. 9. Паттерн распределения нейронов, экспрессирующих ген *c-fos*, в мозге цыпленка во время импринтинга

определяются характером воздействия и задачами обучения.

6. Активация транскрипции начинается, по-видимому, сразу после детекции животным новизны. Высокие уровни мРНК гена *c-fos* обнаруживаются в нервных клетках уже через 10-15 минут после сеанса однократного обучения животного. Уровень мРНК *c-fos* возвращается к базальному состоянию через 2-3 часа, а белка через 4-5 часов после индукции.

7. Специфическая блокада экспрессии гена *c-fos* в мозге при обучении предотвращает развитие долговременных модификаций поведения.

Таким образом, ранние гены высокоспецифично и чувствительно реагируют на изменения во внешней среде, активируясь в тех случаях, когда животное сталкивается с новыми для него ситуациями. То, что экспрессия ранних генов в мозге отражает эту субъективную оценку животным новизны ситуации позволяет сделать важное заключение. Можно предполагать, что ранние гены и являются тем критическим звеном, через которое индивидуальный опыт вступает во взаимодействие с генетическим аппаратом нервных клеток. Новизна и обучение при этом вызывают **реэкспрессию** генов, регулировавших процессы клеточной дифференцировки в развитии. Именно подобный контакт, как мы видели, предсказывает эпигенетическая гипотеза обучения, рассматривающая процессы роста опыта как генетически регулируемую **реактивацию процессов развития**.

4.5. ОБУЧЕНИЕ И ВОЛНА ЭКСПРЕССИИ МОРФОРЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНОВ

Естественно возникает вопрос о том, каков биологический смысл экспрессии ранних генов в нервных клетках при обучении. Ответ на этот вопрос тесно связан с клеточными функциями ранних генов.

Как уже упоминалось, эти гены кодируют транскрипционные факторы, регулирующие активность батарей "поздних" генов. Некоторые гены, например, *zif/286* и *mKr2*, кодируют транскрипционные факторы с мотивом "цинковых пальцев". Однако лучше всего исследованы продукты генов семейства *fos/jun*, имеющие "лейциновые молнии" и участки связывания с AP-1 элементами ДНК (Ренпуракер, 1995). Эти регуляторные белки входят в состав транскрипционного комплекса, регулирующего многие гены, участвующие, в частности, в клеточной пролиферации и дифференцировке. Регуляция транскрипции этим комплексом осуществляется за счет его взаимодействия со специфическими цис-элементами ДНК, содержащими последовательность TGACTCA, которая называется AP-1 элементом (Angel et al., 1987; Lee et al., 1987). Поэтому данные транскрипционные факторы часто называют белками семейства AP-1 (Bohman et al., 1987; Curran, Franza, 1988).

AP-1 элемент присутствует в промоторных областях большого числа генов,

многие из которых активируются в ответ на разнообразные экстраклеточные воздействия (Sheng, Greenberg, 1990; Gutman, Wasyluk, 1991). К числу генов, содержащих AP-1 сайт относятся, например, гены препроэнкефалина, S-100, нейрофиламентов, тирозин-гидроксилазы и N-CAM (Prentice et al., 1987; Lindenbaum et al., 1988; Masiakowski, Shooter, 1988; Sonnenberg et al., 1989; Sheng, Greenberg, 1990).

Гены молекул N-CAM, относящиеся к семейству генов молекул клеточной адгезии представляют особый интерес. Эти гены кодируют молекулы, связывающие клетки друг с другом (Muller & Kupta, 1995). Молекулы клеточной адгезии, или "морфорегуляторные молекулы" (Edelman, 1988), экспрессируясь на поверхности клеточных мембран, регулируют агрегацию и дисагрегацию клеток в процессах развития (Edelman & Jones, 1995). Блокада экспрессии или связывания молекул клеточной адгезии ведет к нарушениям морфогенетических паттернов в развитии.

Ген N-CAM экспрессируется в эмбриональном и взрослом мозге. Мыши с направленной мутацией гена N-CAM имеют нарушенную морфологию мозга, изменения поведения и дефекты обучения (Tomasievich et al., 1993; Cremer et al., 1995). Введение антител к белкам N-CAM в мозг животных нарушает долговременные изменения поведения, вызываемые обучением (Doyle et al., 1992; Schmidt, 1995). Особенно интересно то, что антитела способны вызвать у животных амнезию только при введении в течение строго фиксированного критического периода после обучения. Этот период охватывает интервал от 6 до 8 часов после обучения у крыс (Doyle et al., 1992) и от 4 до 6 часов у цыплят (Mileusnic et al., 1995; Scholey et al., 1995), и точно совпадает со временем, когда после обучения должны активироваться "поздние" гены - гены-мишени для продуктов ранних генов. В совокупности с тем, что гены N-CAM несут в своих промоторах AP-1 элементы, связывающиеся с транскрипционными факторами семейства *fos/jun*, это дает веские основания полагать, что гены N-CAM включаются при обучении в каскад молекулярных событий, индуцируемых "ранними" генами.

Если эта гипотеза правильна, то мы приходим к ситуации, когда "новизна" и рассогласование в имеющемся опыте приводят к активации каскада "ранних" регуляторных генов. Продукты этих генов индуцируют, в свою очередь, волну экспрессии "поздних" морфорегуляторных генов, являющихся ключевыми участниками процессов морфогенеза при эмбриональном развитии. При этом основные молекулярно-генетические элементы и этапы этого молекулярного каскада оказываются одинаковыми при обучении и развитии. Можно предположить, что на уровне регуляции экспрессии генов механизмы эпигенетических процессов при развитии и обучении составляют логический континуум (рис. 10).

Но там, где молекулярная генетика памяти ставит точку и переходит к исследованию следующих компонентов каскада, только начинается использование молекулярной генетики в программе, продолжающей Сеченовские традиции. В подобной программе расшифровка молекулярных звеньев каскада не является главной задачей. Главное для нее - установление связи этих молекулярных изменений с поведением и опытом. Обучение и память

ОБЩНОСТЬ МЕХАНИЗМОВ ОБУЧЕНИЯ И РАЗВИТИЯ

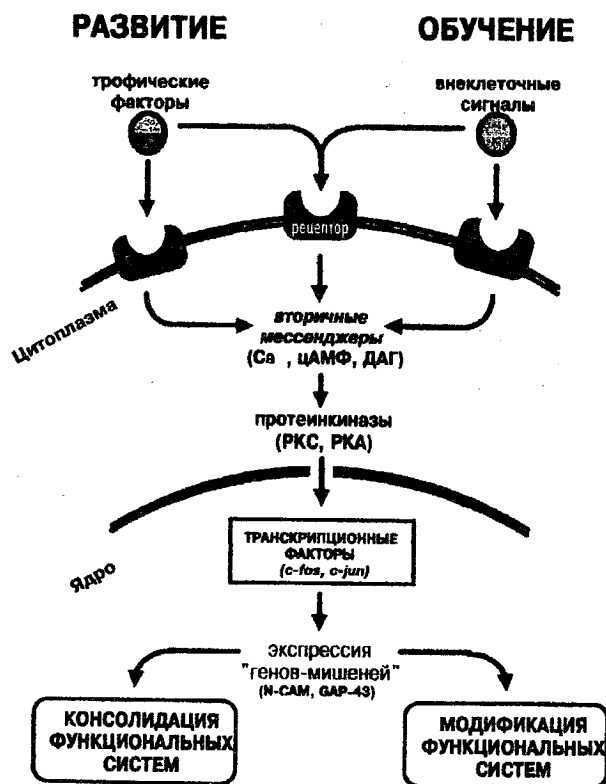


Рис. 10. Общие молекулярные механизмы развития и обучения

предстают в подобной молекулярно-генетической перспективе как центральное связующее звено между эмбриональным развитием и изменениями поведения и фенотипа в эволюции, звено, включающее поведение и психику в эволюционное накопление нейроспецифических генов.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сегодня биологическая теория функций мозга с логической необходимостью должна стать нам составной частью "пакета теорий" эволюционного цикла, имеющих своей конечной задачей объяснение проблемы прогрессивной эволюции.

Следует отчетливо представлять, что называя эту проблему, я оставил без рассмотрения или даже упоминания многие из ее кардинальных компонентов.

Например, я даже не касался вопроса о связи между поведением, результатами естественного отбора и изменениями структуры и формы организмов в филогенезе - проблемы морфологической эволюции. Решение данной проблемы также требует тесного сотрудничества теорий эмбрионального развития и адаптивного поведения. И это решение также невозможно без погружения теорий обучения и развития на молекулярно-генетический уровень - уровень процессов регуляции активности генов.

Говоря о молекулярных изменениях при обучении, я практически не упоминал о самих принципах обучения - принципах, помещающих молекулярные процессы в эпигенетический контекст усложняющейся организации мозга при росте опыта. Эти принципы должны быть вписаны в концептуальный язык теории, описываемый *первым и вторым требованием к концептуальному языку теории*, на которых я также не останавливался в сегодняшней лекции.

Поскольку я не имел возможности рассмотреть эти требования, я также намеренно не затрагивал той исследовательской программы - общей теории функциональных систем (П.К.Анохин, 1973, 1977) и ее эволюционного раздела - теории системогенеза (П.К.Анохин, 1948, 1949), которые, по моему мнению, наиболее успешно отвечают требованиям к концептуальному языку теории, эволюционному характеру теории и задаче теории решить три проблемы эволюционного цикла.

Моя задача в настоящем выступлении была весьма скромной. Ее можно резюмировать в виде графического изображения трех этапов развития проблемной ситуации (рис. 11):

1. Мы начали с проблемной ситуации, ставящей вопросы о связи между развитием и обучением (проблема 1) и связи между обучением и эволюцией (проблема 2).
2. Наш первый тезис состоял в том, что анализ в терминах поведения, физиологии или морфологии недостаточен для описания сущности этих связей. Поэтому на этом этапе мы ввели в схему молекулярно-генетический уровень, придав именно ему функцию осуществления связи между развитием, обучением и эволюцией. Проблемная ситуация таким образом изменилась - одни проблемы утратили ведущее значение, другие появились впервые. Так, вместо проблем связи анатомической, физиологической и поведенческой фаз на первое место выступили проблемы связи этих стадий через процессы регуляции экспрессии генов (проблема 4 и проблема 5 во второй проблемной ситуации).

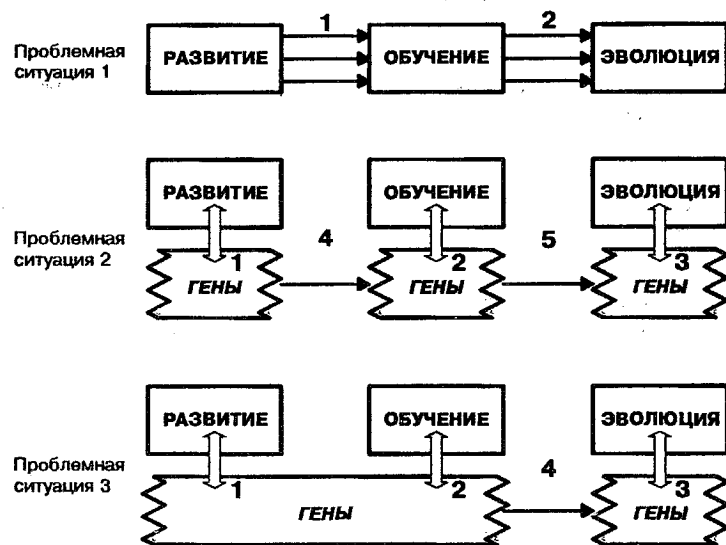


Рис. 11. Схема последовательных трансформаций проблемной ситуации в ходе анализа. Видно, что смена ситуаций ведет к исчезновению одних проблем и возникновению других.

Однако сами гены не вступают в процессы отбора. Поэтому в новой проблемной ситуации возникла еще одна проблема - проблема того, как в ходе индивидуальной жизни обучение, через физиологию и морфологию, достигает изменений в экспрессии генов в мозге (проблема 2 во второй проблемной ситуации). Обратная сторона этого вопроса - как изменения экспрессии генов, через морфологию и физиологическую организацию, изменяют поведение и структуру субъективного опыта?

Я показал, что часть этой проблемы была очевидна И.М.Сеченову, который включил изучение некоторых из этих вопросов в свою программу "научной психологии". При этом он сосредоточился на анализе связи психики и физиологии, и меньше внимания уделил связи между физиологией и морфологией в процессе обучения. Конечно, он не мог ничего знать о существовании третьей проблемы - проблемы связи морфологии с экспрессией генов в ходе обучения.

3. Таким образом, с введением молекулярно-генетического уровня анализа проблемная ситуация значительно трансформировалась. Возникли новые, ранее не существовавшие проблемы, из которых я рассмотрел в докладе лишь одну. Это был вопрос о связи между развитием и обучением на молекулярно-генетическом уровне. Я предложил гипотезу, что такая связь существует и базируется на вовлечении одного и того же молекулярного каскада активации генетических программ клеток в механизмы развития и обучения. Этот каскад начинается с активации ранних генов и продолжается экспрессией

морфорегуляторных генов. Я попытался показать что имеющиеся факты не противоречат данному предположению и стимулируют дальнейшие поиски в этом направлении.

Таким образом, новая проблемная ситуация требует добавить в Сеченовскую эволюционную триаду **психика - физиология - морфология** еще одно звено - **геном**. Это дополнение придает схеме эволюционного цикла динамику. Оно объединяет рост мозга и рост опыта в непрерывный эпигенетический процесс, подтверждая мысль И.М.Сеченова о том, что "развитие всего психического содержания человека... становится логической необходимостью, как частный случай всеобщего развития".

Литература:

- П.К.Анохин. Физиологический градиент, рефлекс и функциональная система как факторы эмбрионального развития безусловных реакций. *Ж. общей биологии*, 1949, X (5), 361-385.
- П.К.Анохин. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. В Сб. Принципы системной организации функций, Москва, Наука, 1973, 5-61.
- П.К.Анохин. Теория функциональной системы и ее место в построении теоретической биологии. В Сб. Эволюция темпов индивидуального развития животных, Москва, Наука, 1977, 9-18.
- П.К.Анохин. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса. В Кн. П.К.Анохин, Философские аспекты теории функциональной системы, Москва, Наука, 1978, 125-151.
- К.В.Анохин и К.В.Судаков. Системная организация поведения: новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении. *Успехи физиологических наук*, 1993, 24 (3), 53-70.
- Д.Данин. *Нильс Бор*. Москва, Молодая Гвардия, 1978.
- В.А.Вагнер. *Психология животных*. Москва, 1902.
- Р.Левонтин. *Генетические основы эволюции*. М., "Мир", 1978. (R.C.Lewontin. *The Genetic Basis of Evolutionary Change*. New York and London, Columbia University Press, 1974).
- И.М.Сеченов. *Кому и как разрабатывать психологию*. В: И.М.Сеченов, И.П.Павлов, Н.Е.Введенский. *Физиология нервной системы*. Москва, Медицинская литература, 1952, 237-289.
- И.М.Сеченов. *Элементы мысли*. В: И.М.Сеченов, И.П.Павлов, Н.Е.Введенский. *Физиология нервной системы*. Москва, Медицинская литература, 1952, 292-377.
- П.В.Симонов. *Мотивированный мозг*. Москва, Наука, 1985.
- П.В.Симонов. Доминанта и нейродарвинизм. *Журнал высшей нервной деятельности*, 1993, 43(4), 765-769.
- С.Т.Тулмин. *Человеческое понимание*. Москва, Прогресс, 1984.
- В.Б.Швырков. Системно-эволюционный подход к изучению мозга, психики и сознания. *Психологический журнал*, 1988, 9 (1), 132-148.
- И.И.Шмальгаузен. *Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии*. Москва, Наука, 1982.
- Т. де Шарден. *Феномен человека*. Москва, Прогресс, 1965.
- М.Г.Ярошевский. *История психологии*. Москва, Мысль, 1985.
- M.Akam. Hox genes and the evolution of diverse body plans. *Phil.Trans.R.Soc.Lond. B*, 1995, 349, 313-319.
- P.R.Albert and S.J.Morris. Antisense knockouts: molecular scalpels for the dissection of signal transduction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1994, 15, 250-254.
- K.V.Anokhin and S.P.R.Rose. Learning-induced increase of immediate early gene messenger RNA in the chick forebrain. *Eur.J.Neurosci.*, 1990, 3, 162-167.

K.V.Anokhin, R.Mileusnic, I.Shamakina and S.P.R.Rose. Effects of early experience on c-fos gene expression in the chick forebrain. *Brain Res.*, 1991, **544**, 1, 101-107.

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

K.V.Anokhin and A.E.Ryabinin. Expression of c-fos and c-jun genes in the neocortex and hippocampus of mice after passive avoidance learning. *International Journal of Memory*, 1993, **1** (1), 67-70.

J.M.Baldwin. Consciousness and evolution. *Science*, 1895, **2**, 219-223.

M.Barinaga. Looking to development's future. *Science*, 1994, **266**, 561-564.

P.H.Barret, P.J.Gautrey, S.Herbert, D.Kohn and S.Smith, eds. *Charles Darwin's Notebooks, 1836-1844: Geology, Transmutation of Species, Metaphysical Enquiries*. Ithaca, Cornell University Press, 1987.

C.H.M.Beck and H.C.Fibiger. Conditioned fear-induced changes in behavior and in the expression of the immediate early gene c-fos: with and without diazepam pretreatment. *J. of Neuroscience*, 1995, **15** (1), 709-720.

M.K.Bennett and R.H.Scheller. The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1993, **90**, 2559-2563.

M.D.Biggin and R. Tjian. Transcription factors and the control of Drosophila development. *Trends in Genetics*, 1989, **5**, 377-383.

R.Boakes. *From Darwin to behaviourism. Psychology and the minds of animals*. Cambridge University Press, 1984.

R.Bourtchuladze, B.Frenguelli, D.Cioffi, G.Schutz and A.Silva. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP responsive element binding (CREB) protein. *Cell*, 1994, **79**, 59.

M.Bradie. Assessing evolutionary epistemology. *Biology and Philosophy*, 1986, **1**, 401-459.

P.A.Brennan, D.Hancock and E.B.Keverne. The expression of the immediate-early genes c-fos, erg-1 and c-jun in the accessory olfactory bulb during the formation of an olfactory memory in mice. *Neuroscience*, 1994, **59**, 277-284.

S.J.Busch, P. Sassone-Corsi. Dimers, leucine zippers and DNA-binding domains. *Trends in Genetics*, 1990, **6**, 36-40.

G.Calamandrei and E.B.Keverne. Differential expression of Fos protein in the brain of female mice dependent on pup sensory cues and maternal experience. *Behavioral Neuroscience*, 1994, **108** (1), 113-120.

G.Chalepacis, A.Stoykova, J.Wijnholds, P.Tremblay and P.Gruss. Pax: Gene regulators in the developing nervous system. *J. of Neurobiology*, 1993, **24** (10), 1367-1384.

M.S.Cohen and S.Y.Bookheimer. Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends in Neuroscience*, 1994, **17** (7), 268-277.

H.Cremer, R.Lange, A.Christoph, M.Plomann, G.Vopper, J.Roes, R.Brown, S.Baldwin, P.Kraemer, S.Scheff, D.Barthels, K.Rajewsky and W.Wille. Inactivation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature*, 1994, **367**, 455-459.

G.Cziko. *Without Miracles. Universal Selection Theory and the Second Darwinian Revolution*. Cambridge Massachusetts, MIT Press, 1995.

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

T. Curran, B.R. Franza. Fos and Jun: The AP-1 Connection. *Cell*, 1988, **55**, 395-397.

T. Curran, J.I. Morgan. Fos: an immediate-early transcription factor in neurons. *J-Neurobiol.* 1995, **26**(3), 403-412.

C.Darwin. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. London, Murray, 1859.

C. Darwin. *The Descent of Man and Selection in Relation to Sex*. London, Murray, 1871.

R.Dawkins. "Replicators and vehicles", in King's College Sociobiology Group's. *Current Problems in Sociobiology*, Cambridge, Cambridge University Press, 1982.

D.C.Dennet. *Darwin's Dangerous Idea. Evolution and the Meanings of Life*. London, Allen Lane, 1995.

D.D.Depew and B.H.Weber. *Darwinism Evolving: Systems Dynamics and the Genealogy of Natural Selection*. MIT Press, 1994.

W.J.Dickinson. Molecules and morphology: where's the homology? *Trends in Genetics*, 1995, **11** (4),

119-121.

T.Dobzhansky. *Genetics and the Origin of Species*. New York, Columbia University Press, 1951.

D.Duboule and G.Morata. Colinearity and functional hierarchy among genes of the homeotic complexes. *Trends in Genetics*, 1994, **10**(10), 358-364.

E.Doyle, P.M.Nolan, R.Bell and C.M.Regan. Intraventricular infusions of Anti-Neural Cell Adhesion Molecules in a discrete posttraining period impair consolidation of a passive avoidance response in the rat. *J. Neurochem.*, 1992, **59** (4), 1570-1573.

G.Edelman. *Topobiology: An Introduction to Molecular Embryology*. New York, Basic Books, 1988.

G.Edelman. *Neural Darwinism. The Theory of Neuronal Group Selection*. Oxford, Oxford University Press, 1989.

G.Edelman. *Bright Air, Brilliant Fire. On the Matter of the Mind*. London, Penguin, 1992.

G.Edelman and F.S.Jones. Developmental control of N-CAM expression by Hox and Pax gene products. *Phil.Trans.R.Soc.Lond.B.*, 1995, **349**, 305-312.

R.Finkelstein and E.Boncinelli. From fly head to mammalian forebrain: the story of *otd* and *Otx*. *Trends in Genetics*, 1994, **10** (9), 310-315.

D.A.Frank and M.E.Greenberg. CREB: a mediator of long-term memory from Mollusks to Mammals. *Cell*, 1994, **79**, 5-8.

G.Gottlieb. *Individual Development and Evolution. The Genesis of Novel Behavior*. New York, Oxford University Press, 1992.

S.J.Gould. *Natural Selection and the Human Brain: Darwin vs. Wallace*. In: *The Panda's Thumb. More reflections in Natural History*. London, Penguin, 1980.

S.G.N.Grant and A.J.Silva. Targeting learning. *Trends in Neurosci.*, 1994, **17** (2), 71-75.

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

L.Guarente, O.Bermingham and M.C.Donogh. Conservation and evolution of transcriptional mechanisms in eukaryotes. *Trends in Genetics*, 1992, **8** (1), 27-32.

A.Gutman, B.Wasylyk. Nuclear targets for transcription regulation by oncogenes. *Trends in Genetics*, 1991, **7**, 49-54.

W.E.Hahn, J. van Nes, N.Chandhard. *Overview of the molecular genetics of mouse brain*. In: *Molecular genetic neuroscience*. N.Y., 1982, 323-334.

G.Halder, P.Callaerts and W.J.Gehring. New perspectives on eye evolution. *Current Opinion in Genetics & Development*, 1995, **5**, 602-609.

G.Halder, P. Callaerts, W.J. Gehring. Induction of ectopic eyes by targeted expression of the eyeless gene in Drosophila. *Science*, 1995, **267**(5205), 1788-1792.

Z.W.Hall. *An Introduction to Molecular Neurobiology*. Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates Inc. Publishers, 1992.

I.Hanson and V.Van Heyningen. Pax6: more than meets the eye. *Trends in Genetics*, 1995, **11** (7), 268-272.

X.He, M.G.Rosenfeld. Mechanisms of complex transcriptional regulation: implications for brain development. *Neuron*, 1991, **7**, 183-196.

P.Herrlich, H. Ponta. Nuclear oncogenes convert extracellular stimuli into changes in the genetic program. *Trends in Genetics*, 1989, **5**, 112-115.

H. Herschman. Extracellular signals, transcriptional responses and cellular specificity. *Trends in Biochemical Sciences*, 1989, **14**, 455-458.

G.Hoyle. The scope of neuroethology. *Behav. Brain Sciences*, 1984, **7**, 367-412.

D.L.Hull. *Science as a Process*. Chicago, University of Chicago Press, 1988.

Y.-Y. Huang, E.R.Kandel, L.Varshavsky, E.P.Brandon, M.Qi, R.L.Idzerda, G.S.McKnight and R.Bourtchouladze. A genetic test of the effects of mutations in PKA on mossy fiber LTP and its relation to spatial and contextual learning. *Cell*, 1995, **83**, 1211-1222.

A.J.Hunter, R.A.Leslie, I.S.Gloger and M.Lawrence. Probing the function of novel genes in the nervous system: is antisense the answer? *Trends in Neurosci.*, 1995, **18** (8), 329-331.

W.James. *The Principles of Psychology*. London, Macmillan, 1890.

E.D.Jarvis, C.V.Mello and F.Nottebohm. Associative learning and stimulus novelty influence the song-induced expression of an immediate early gene in the canary forebrain. *Learning and memory*, 1995, **2**, 62-80.

L.Kaczmarek. Glutamate receptor-driven gene expression in learning. *Acta Neurobiol.Exp.*, 1993,

- 53, 187-196.
- E.R.Kandel and T.J.O'Dell. Are adult learning mechanisms also used for development? *Science*, 1992, **258**, 243-246.
- S.A.Kauffman. *The Origins of Order. Self-organization and selection in evolution*. New York, Oxford, Oxford University Press, 1993.
- W.Kinney and A.Routtenberg. Brief exposure to a novel environment enhances binding of hippocampal transcriptional factors to their DNA recognition elements. *Molecular Brain Research*, 1993, **20**, 147-152.
- R.Krumlauf, H.Marshall, M.Studer, S.Nonchev, M.H.Sham and A.Lumsden. *Hox* homeobox genes and regionalization of the nervous system. *J. of Neurobiology*, 1993, **24** (10), 1328-1340.
- L.F.Lau, D. Nathans. Expression of a set of growth-related immediate early genes in BALB/c 3T3 cells. Coordinate regulation with c-fos and c-myc. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1987, **84**, 1182-1186.
- D.Leifer, D.Krainc, Y-T Yu, J. McDermott, R.E.Breitbart, J.Heng, R.L.Neve, B.Kosofsky, B.Nadal-Ginard and S.A.Lipton. MEF2C, a MADS/MEF2-family transcription factor expressed in a laminar distribution in cerebral cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1993, **90**, 1546-1550.
- L.S.Lerea, L.S.Butler and J.O.McNamara. NMDA and non-NMDA receptor-mediated increase of c-fos mRNA in dentate gyrus neurons involves calcium influx via different routes. *J. of Neuroscience*, 1992, **12**(8), 2973-2981.
- M.Levine, T.Hoey. Homeobox proteins as sequence-specific transcription factors. *Cell*, 1988, **55**, 537-540.
- R.Lewin. *Complexity. Life on the Edge of Chaos*. London, Phoenix, 1993.
- E.B.Lewis. Homeosis: the first 100 years. *Trends in Genetics*, 1994, **10** (10), 341-343.
- J.W. Lillie, M.R. Green. Activator's target in sight. *Nature*, 1989, **341**, 279-280.
- M.H.Lindenbaum, S. Carbonetto, F. Grosfeld, D. Flavell, W.E. Mushynski. Transcriptional and post-transcriptional effects of nerve growth factor on expression of three neurofilament subunits in PC-12 cells. *J.Biol.Chem.* 1988, **263**, 5662-5667.
- K.Lorenz. *The Foundations of Ethology*. New York, Springer-Verlag, 1981.
- H.W.Magoun. Darwin and concepts of brain function. *Brain Mechanisms and Learning. A Symposium*. Eds: A.Fessard, R.W.Gerard and J.Konorski. Oxford, Blackwell, 1961.
- P. Masiakowski, E.M. Shooter. Nerve growth factor induces the genes of two proteins related to a family of calcium binding proteins in PC12 cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. 1988, **85**, 1277-1281.
- E.Mayr. *The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution and Inheritance*. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1982.
- M.M.McCarthy, P.J.Brooks, J.G.Pfau, H.E.Brown, L.M.Flanagan, S.Schwartz-Giblin and D.W.Pfaff. Antisense oligonucleotides in behavioral neuroscience. *Neuroprotocols: A Companion to Methods in Neurosciences*, 1993, **2**, 67-74.
- M.A.McPeck. Morphological evolution mediated by behavior in the damselflies of two communities. *Evolution*, 1995, **49** (4), 749-769.
- D.McShea. Complexity and Evolution: What everybody Knows. *Biology and Philosophy*, 1991, **6**, 303-324.
- D.W. Melton. Strategies and mechanisms for the control of transcriptional initiation of mammalian protein-coding genes. *J.Cell Science*, 1987, **88** 267-270.
- R.Mileusnic, S.P.Rose, C. Lancashire and S.Bullock. Characterisation of antibodies specific for chick brain N-CAM which cause amnesia in a passive avoidance task. *J. Neurochem.*, 1995, **64** (6), 2598-2606.
- R.J.Milner and G.Sutcliffe. Gene expression in rat brain. *Nucl.Acids Res.*, 1983, **11**, 5520-5549.
- P.J. Mitchell, R.Tjian. Transcriptional regulation in mammalian cells by sequence-specific DNA binding protein *Science*, 1989, **245**, 371-378.
- C.L.Morgan. *Animal Life and Intelligence*. London, Edward Arnold, 1890.
- C.L.Morgan. Of modification and variation. *Science*, 1896, **4**, 733-740.
- J.I.Morgan and T.Curran. Proto-oncogene transcription factors and epilepsy. *Trends in Pharmacological Sci.*, 1991, **12**, 343-349.
- J.I.Morgan and T.Curran. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes *fos* and *jun*. *Ann. Rev. Neurosci.*, 1991, **14**, 421-451.
- U.Muler and R.Kypta. Molecular genetics of neuronal adhesion. *Current Opinion in Neurobiology and Development*. 1995, February, 36-41.
- R. Muller. Cellular and viral fos genes: structure, regulation of expression and biological properties of their encoded products. *Biochim.Biophys.Acta*, 1986, **823**, 207-225.
- P.Munz. *Philosophical Darwinism: On the origin of knowledge by means of natural selection*. London, Routledge, 1993.
- K. Nishikura, J.M. Murray. Antisense RNA of proto-oncogene c-fos blocks renewal of quiescent 3T3 cells. *Mol.Cell.Biol.*, 1987, **7**, 639-649.
- S.H.Okkin. Globin gene regulation and switching: circa 1990. *Cell*, 1990, **63**, 665-672.
- M.O.Ortells and G.G.Lunt. Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors. *Trends in Neurosci.* 1995, **18**(3), 121-127.
- H.F.Osborn. Organic selection. *Science*, 1897, **4**, 583-587.
- J.W.Pendleton, B.K.Nagal, M.T.Murtha and F.H.Ruddle. Expansion of the *Hox* gene family and the evolution of chordates. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1993, **90**, 6300-6304.
- K.R. Pennypacker. AP-1 transcription factor complexes in CNS disorders and development. *J.Fla.Med.Assoc.* 1995, **82**(8), 551-554.
- H.J.Perkinson. *Learning from our mistakes: A reinterpretation of twentieth-century educational theory*. Westport, CT, Greenwood Press, 1984.
- A.M.Persico, C.W.Schindler, R.Zaczek, M.T. Brannock and G.R. Uhl. Brain transcription factor gene expression, neurotransmitter levels, and novelty response behaviors: alterations during rat amphetamine withdrawal and following chronic injection stress. *Synapse*, 1995, **19**(3): 212-227.
- S.R.Pfeffer. Clues to brain function from baker's yeast. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1994, **91**, 1987-1988.
- S.Pinker. *The Language Instinct*. London, The Penguin Press, 1994.
- S.Pinker and P.Bloom. Natural language and natural selection. *Behavioral and Brain Sciences*, 1990, **13**, 707-784.
- H.Plotkin. *The Nature of Knowledge. Concerning Adaptations, Instinct and the Evolution of Intelligence*. London, The Penguin Press, 1994.
- K.R.Popper. *Objective Knowledge. An Evolutionary Approach*. Oxford, Clarendon Press, 1978.
- H.M.Prentice, S.E. Moore, J.G. Dickson, P. Doherty, F.S.Walsh. Nerve growth factor induces changes in nerve cell adhesion molecule NCAM in PC-12 cells. *EMBO J.* 1987, **6**, 1859-1863.
- W.Preyer. *Die Seele des Kindes*. Leipzig, Grieben, 1882.
- Z.Qian, M.E.Gilbert, M.A.Colicos, E.R.Kandel and D.Kuhl. Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation. *Nature*, 1993, **361**, 453-457.
- S.Rabacchi, Y.Bailly, N.Delhay-Bouchaud and J.Mariani. Involvement of the N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor in synapse elimination during cerebral development. *Science*, 1992, **256**, 1823-1825.
- D.F.Ready. A multifaceted approach to neural development. *Trends Neurosci.* 1989, **12**, 102-110.
- K.T. Riabowol, R.J. Vosatka, E.B. Ziff, N.J. Lamb, J.R.Feramisco. Microinjection of fos-specific antibodies blocks DNA synthesis in fibroblast cells. *Mol.Cell.Biol.* 1988, **8**, 1670-1676.
- R.J.Richards. Influence of sensationalist tradition on early theories of the evolution of behavior. *Journal of the History of Ideas*, 1979, **40**, 85-105.
- R.J.Richards. *Darwin and the Emergence of Evolutionary Theories of Mind and Behaviour*. Chicago, University of Chicago Press, 1987.
- E.M.De Robertis. Dismantling the organizer. *Nature*, 1995, **374**, 407-408.
- E.Romanes. *Life and Letters of George John Romanes*. London, Longmans, Green, 1897.
- G.J.Romanes. *Animal Intelligence*. London, Kegan Paul, Trench & Co, 1882.
- G.J.Romanes. *Mental Evolution in Animals*. New York, Appleton, 1884.
- A.L.Roskies. Mapping memory with positron emission tomography. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1994, **91**, 1989-1991.
- G. Ruvkun, M. Finney. Regulation of transcription and cell identity by POU domain proteins. *Cell*, 1991, **64**, 475-478.
- S.M.Sagar, F.R.Sharp and T.Curran. Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level. *Science*, 1988, **240**, 1328-1331.
- N.Santana, P.R. Benjamin, J.F. Burke. Alternative RNA splicing generates diversity of neuropeptide expression in the brain of the snail *Lymnaea*: in situ analysis of mutually exclusive transcripts of

- the FMR1 gene. *Eur-J-Neurosci.* 1995; **7**(1): 65-76.
- C.D.Schlichting and M.Pigliucci. Control of phenotypic plasticity via regulatory genes. *The American Naturalist*, 1993, **142** (2), 366-370.
- R. Schmidt. Cell-adhesion molecules in memory formation. *Behav.Brain.Res.*, 1995, **66**(1-2), 65-72.
- A.B.Scholey, S.P.R.Rose, M.R.Zamani, E.Bock and M.Schachner. A role for the neural cell adhesion molecule in a late, consolidation phase of glycoprotein synthesis six hours following passive avoidance training of the young chick. *Neurosci.*, 1993, **55**(2), 499-509.
- A.B.Scholey, R.Mileusnic, M.Schachner and S.P.R.Rose. A role for a chicken homolog of the neural cell adhesion molecule L1 in consolidation of memory for a passive avoidance task in the chick. *Learning and memory*, 1995, **2**, 17-25.
- W.Shawlot and R.R.Behringer. Requirement for *Lim1* in head-organizer function. *Nature*, 1995, **374**, 425-430.
- M.Sheng and G.McFadden. Membrane depolarization and calcium induce c-fos transcription via phosphorylation of transcription factor CREB. *Neuron*, 1990, **4**, 571-582.
- M. Sheng, M.E.Greenberg. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron*, 1990, **4**, 477-485.
- A.J.Silva and K.P.Giese. Plastic genes are in! *Current Opinion in Neurobiology*, 1994, **4**, 413-420.
- D.K.Simon, G.T.Prusky, D.D.M.O'Leary and M.Constantine-Paton. N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonist disrupt the formation of a mammalian neural map. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, **89**, 10593-10597.
- G.G.Simpson. The Baldwin effect. *Evolution*, 1953, **7**, 110-117.
- P.J.B.Slater and T.R.Halliday (Eds.) *Behaviour and evolution*. Cambridge, Cambridge University Press, 1994.
- E.Sober. *The nature of selection: Evolutionary theory in philosophical focus*. Cambridge, MIT Press, 1984.
- J.L.Sonnenberg, P.F.Macgregor-Leon, T. Curran, J.L. Morgan. Dynamic alterations occur in the levels and composition of transcription factor AP-1 complexes after seizure. *Neuron*, 1989, **3**, 359-365.
- H.Spemann and H.Mangold. (1924) Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from a different species. *Foundation of Experimental Embryology*. Eds. B.H.Willier and J.M.Oppenheimer. New York, Hafner.
- D.J.Stéhouwer. The emergence of developmental neurobiology. *J. of Neurobiology*, 1992, **23**(10), 1353-1354.
- K. Struhl. Mechanisms for diversity in gene expression patterns. *Neuron*, 1991, **7**, 177-181.
- J.G.Sutcliffe, R.J.Milner and F.E.Bloom. Cellular localization and function of the proteins encoded by brain-specific mRNAs. *Cold Spring Harbour Symp. Quant.Biol.*, 1983, **48**, 477-484.
- M.W.Swank and I.L.Bernstein. c-Fos induction in response to a conditioned stimulus after single-trial taste aversion learning. *Brain Research*, 1994, **636**, 202-208.
- D.Tautz. Selector genes, polymorphisms, and evolution. *Science*, 1996, **271**, 160-161.
- G.Theissen and H.Saedler. MADS-box genes in plant ontogeny and phylogeny: Haeckel's "biogenetic law" revisited. *Current Opinion in Genetics & Development*, 1995, **5**, 628-639.
- H.Tomasiewicz, K.Ono, D.Yee, C.Thompson, C.Goridis, U.Rutishauser and T.Magnusson. Genetic deletion of a neural cell adhesion molecule variant (N-CAM-180) produces distinct defects in the central nervous system. *Neuron*, 1993, **11**, 1163-1174.
- T.Tully, T.Preat, S.C.Boynton and M.Del Vecchio. Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila melanogaster*. *Cell*, 1994, **79**, 35.
- S.B.Udin and W.J.Scherer. Restoration of the plasticity of binocular maps by NMDA after the critical period in *Xenopus*. *Science*, 1990, **249**, 669-672.
- B.Ullrich, Y.A. Ushkaryov, T.C. Sudhof. Cartography of neuroligins: more than 1000 isoforms generated by alternative splicing and expressed in distinct subsets of neurons. *Neuron*. 1995; **14**(3): 497-507.
- C.H.Waddington. Genetic assimilation. *Advances in Genetics*, 1961, **10**, 257-293.
- G.C.Williams. The dawn of Darwinian medicine. *The Quarterly Review of Biology*, 1991, **66** (1), 1-21.
- D.A. Zacharias, S.J. Dalrymple and E.E. Strehler. Transcript distribution of plasma membrane Ca²⁺

- pump isoforms and splice variants in the human brain. *Mol.Brain Res.* 1995, **28**,263-272.
- Y.Zhang, S.W. Emmons. Specification of sense-organ identity by a *Caenorhabditis elegans* Pax-6 homologue. *Nature*, 1995, **376**(6544), 55-59.
- N.Zhao, H.Hashida, N.Takahashi, Y.Misumi and Y.Sakaki. High-density cDNA filter analysis: a novel approach for large-scale, quantitative analysis of gene expression. *Gene*, 1995, **156**(2): 207-213.

СОДЕРЖАНИЕ ДВЕНАДЦАТИ ВЫПУСКОВ СЕЧЕНОВСКИХ ЧТЕНИЙ

1-е Сеченовские чтения

1 доклад. 25 ноября 1963 г., Москва

А.Фессар (Франция) - Конвергенция информации на клетках коры головного мозга.

2 доклад. 2 декабря 1963 г., Ленинград

Г.Велш (США) - Азотистый обмен и работа мозга.

2-е Сеченовские чтения (24 декабря 1964 г., Москва)

П.К.Анохин - Нейрофизиология афферентного синтеза на уровне коры головного мозга.

3-и Сеченовские чтения (9 февраля 1966 г., Москва)

И.С.Бериташвили - Об образной психонервной деятельности животных.

4-е Сеченовские чтения (3 октября 1972 г., Москва)

В.В.Закусов - Общие принципы действия нейротропных веществ

5-е Сеченовские чтения (26 ноября 1974 г., Москва)

К.Лишшак (Венгрия) - Данные к взаимодействию самораздражения и гуморальных факторов.

6-е Сеченовские чтения (24 декабря 1976 г., Москва)

В.Н.Черниговский - Идеи И.М.Сеченова о "темных" ощущениях и их дальнейшее развитие.

7-е Сеченовские чтения (25 мая 1979 г., Москва)

М.Н.Ливанов, В.А.Макаров - Гордость русской физиологии.

Е.М.Крепс - О биологической роли липидов в адаптации организмов к условиям существования.

8-е Сеченовские чтения (17 ноября 1982 г., Москва)

Н.П.Бехтерева - Физиология мозга человека. Методические подходы, теория, практика.

9-е Сеченовские чтения (20 ноября 1984 г., Москва)

П.В.Симонов - Рефлекторная теория поведения

10-е Сеченовские чтения (12 января 1988 г., Москва)

К.Зелиньски (Польша) - Избегание: рефлекс или система рефлексов?

К.В.Судаков - Молекулярные грани доминирующей мотивации.

11-е Сеченовские чтения (17 ноября 1992 г., Москва)

С.Роуз (Великобритания) - Память как аналог "розетского" камня.

Е.Н.Соколов - Векторное кодирование в нейронных сетях.

12-е Сеченовские чтения (25 июня 1996 г., Москва)

Р. Эйди (США) - Электромагнитные взаимодействия на клеточных мембранах: перестройка стереотипа.

К.В.Анохин - Обучение и память в молекулярно-генетической перспективе.

СОДЕРЖАНИЕ

Р. Эйди	Электромагнитные взаимодействия на клеточных мембранах: перестройка стереотипа.....	3
К.В. Анохин	Обучение и память в молекулярно-генетической перспективе	23
Содержание двенадцати выпусков Сеченовских чтений		66

Издательство АО "Диалог-МГУ". ЛР N 063999
Подписано к печати 18.06.96г.
Усл.печ.л. 4,25. Тираж 150 экз. Заказ N 215.
Тел. 939-38-90, 939-38-91. Факс 939-38-93.