ОБ АВТОРАХ

Джулио Тонони (Giulio Tononi) и **Кьяра Чирелли** (Chiara Cirelli) — профессора, психиатры Висконсинского университета в Мадисоне. Изучение функции сна — часть более общего исследования, посвященного сознанию человека. На эту тему у Тонони недавно вышла книга «Путешествие от мозга к душе» (*Phi: A Voyage from the Brain to the Soul* ,2012).

Джулио Тонони и Кьяра Чирелли

Убирая лишнее

Ослабление связей между нервными клетками в мозге во время сна необходимо, по-видимому, для сохранения энергии и, как это ни парадоксально, для содействия процессу запоминания

Каждую ночь во время сна человек становится слепым, немым и почти неподвижным. Но в мозге спящего кипит работа: нейроны разряжаются не менее часто, чем в состоянии бодрствования, и потребляют при этом почти столько же энергии. В чем смысл этой непрерывной активности в то время, когда мы якобы отдыхаем? Почему так получается, что сознание полностью отключилось от внешней среды, а в мозге в это время продолжается разговор между нейронами?

Вероятно, активность мозга во время сна обусловлена выполнением какой-то важной функции. Настолько важной, что сон есть у всех животных, хотя в бессознательном состоянии значительно повышается риск быть съеденным. Спят птицы и пчелы, игуаны и крокодилы, даже мушки дрозофилы спят. Это более десяти лет назад доказали мы и другие ученые.

Более того, эволюция разработала несколько необычных приспособлений для обеспечения сна. Например, у дельфинов и некоторых других морских млекопитающих, которым надо часто всплывать на поверхность, чтобы сделать вдох, полушария мозга спят по очереди, так что одно всегда остается бодрствующим.

Как и многие другие ученые, мы давно интересуемся, что делает сон настолько важным для живых организмов. Более 20 лет назад, во время совместной работы в Высшей школе св. Анны в Пизе, мы начали подозревать, что активность мозга во время сна может каким-то образом восстанавливать до исходного состояния миллиарды нервных связей, которые ежедневно изменяются под воздействием текущих событий. Таким образом, сон позволяет

! ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Поскольку сон есть у всех животных, он должен выполнять какие-то жизненно важные функции.
- Факты свидетельствуют о том, что во время сна ослабляются связи между нервными клетками, что удивительно, поскольку во время бодрствования обучение и память обеспечиваются за счет усиления этих связей.
- Однако, ослабляя связи, сон может предохранять клетки от перенасыщения ежедневными событиями и потребления чрезмерного количества энергии.

НОВАЯ ГИПОТЕЗА

Почему мы спим

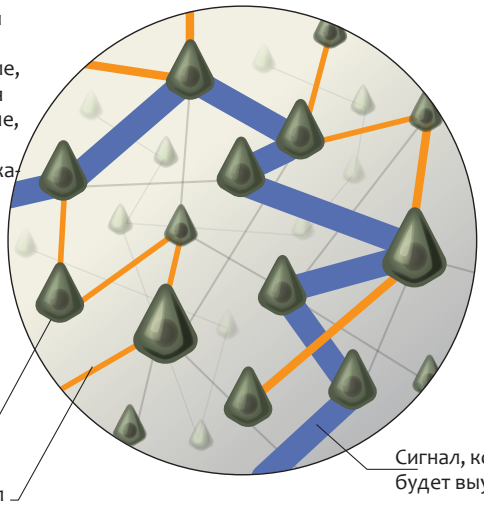
Когда мы бодрствуем, запоминание происходит за счет того, что между одновременно активирующимися нейронами усиливаются связи (*внизу слева*). Ученые предполагали, что повторная активация этих нейронных цепей во время сна укрепляет связи. Но может быть как раз наоборот (*справа*): растет количество данных, свидетельствующих, что спонтанная активация во время сна может ослаблять синапсы (места контактов между нейронами) во многих активирующихся нейронных сетях. Авторы предполагают, что такое ослабление возвращает силу синаптической передачи на исходный уровень, таким образом экономится энергия и уменьшается нагрузка на нервные клетки. Это возвращение к исходному уровню, называемое синаптическим гомеостазом, может быть основной целью сна.

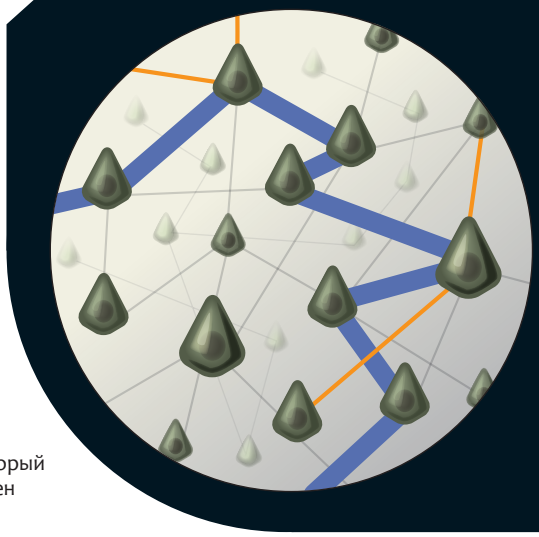
Во сне

Спонтанно возникающая активность избирательно удаляет или ослабляет (*более тонкие линии*) нервные связи. Менее важные связи ослабляются сильнее, чем более важные, что позволяет сохранять значимые воспоминания в нетронутом виде.

Во время бодрствования

Нервные клетки активируются в ответ на важные, достойные запоминания (*синие линии*) и неважные, случайные (*оранжевые линии*) сигналы от окружающей среды. При этом усиливается синаптическая передача в тех нейронных цепях, которые были активированы.





мозгу в течение жизни непрерывно сохранять способность формировать новые воспоминания, избегая перенасыщения или уничтожения старых воспоминаний.

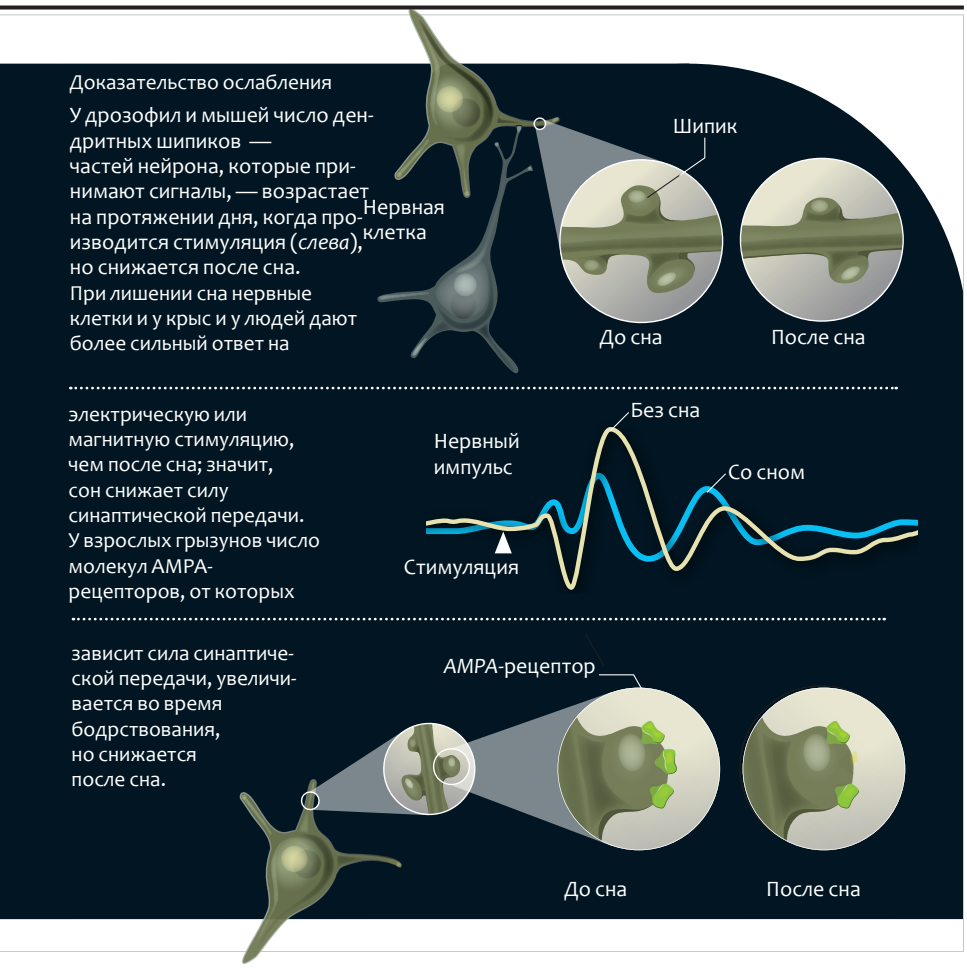
Кроме того, у нас есть соображения о том, почему во время сна сознание должно быть закрыто для воздействий внешней среды. Мы полагаем, что необходим перерыв в сознательном восприятии происходящего здесь и сейчас, чтобы иметь возможность объединить старые и новые воспоминания, и этот перерыв как раз обеспечивается сном.

Наше предположение в некотором роде противоречит тому, чем занимаются наши коллеги, изучающие роль сна в процессах обучения и памяти, поскольку мы считаем, что восстановление исходного состояния происходит за счет *ослабления* связей между нейронами, которые проявляют активность во время сна. Однако, согласно общепринятой точке зрения, активность мозга во время сна *усиливает* нервные связи, участвующие в хранении свежесформированных воспоминаний. Тем не менее результаты многолетних исследований, проведенных на разных животных, от мухи до человека, говорят в пользу нашей точки зрения.

Учимся во сне

Примерно 100 лет назад ученые впервые предположили, что сон важен для памяти, и с тех пор многочисленные эксперименты показали, что после ночного сна, а иногда хотя бы короткой дремоты, свежесформированные воспоминания «закрепляются» лучше, чем после такого же времени бодрствования. Эта закономерность справедлива для декларативной памяти, например запоминания списков слов или изображений различных мест, и для процедурной памяти, которая лежит в основе двигательных навыков, таких как игра на музыкальном инструменте.

Поскольку было доказано, что сон положительно влияет на память, ученые начали искать свидетельства того, что мозг перерабатывает вновь полученный материал по ночам. И доказательства были найдены: исследования, проведенные в последние 20 лет сначала на грызунах, а потом на людях, показывают, что характер нейронной активности во время сна иногда похож на тот, который наблюдается при бодрствовании. Например, когда крыса учится ориентироваться в лабиринте, конкретные нейроны в участке мозга, называемом гиппокамп, активируются в определенной последовательности. Во время последующего сна гиппокамп крысы воспроизводит эту последовательность явно чаще, чем если бы это происходило случайно.



На основе этих открытий многие ученые стали считать, что такое «воспроизведение» во сне укрепляет память за счет усиления синаптической передачи т.к. по сравнению с бодрствованием во сне контакт между нейронами улучшается. Идея заключается в том, что если связанные между собой нейроны многократно активируются, то облегчается передача сигнала по синапсам от одного нейрона к другому и таким образом воспоминания хранятся в мозге в виде нейронных цепей. Этот процесс избирательного усиления передачи известен как синаптическая потенциация, и считается, что именно так обеспечиваются обучение и запоминание.

Воспроизведение и потенциация происходят и во время бодрствования, и ученые до сих пор не нашли прямых доказательств того, что во время сна имеет место усиление синаптической передачи в нейронных цепях. Это нас не удивляет. Отсутствие доказательств согласуется с нашим предположением, что пока спящий лежит в бессознательном состоянии, вся деятельность мозга, в том числе «воспроизведение» и другая, казалось бы, неупорядоченная активность, может на самом деле *ослаблять* нейронные связи, а не усиливать их.

Цена пластичности

Можно привести много хороших доводов в пользу того, что для нормальной работы мозга должно происходить не только усиление, но и ослабление синаптических связей. С одной стороны, синапсы с усиленной передачей нуждаются в большем количестве энергии, чем синапсы со слабой, а энергетические запасы мозга не бесконечны. Мозг человека потребляет примерно 20% всей энергии, получаемой организмом, по соотношению потребности в энергии к массе мозга это самый энергозатратный орган, и как минимум две трети этого топлива уходят на поддержание синаптической активности. Создание и усиление синапсов — основной источник нагрузки на клетки, при этом в клетках должны создаваться или высвобождаться различные компоненты, начиная от митохондрий (клеточные энергоблоки) и синаптических пузырьков (в которых переносятся сигнальные молекулы) и заканчивая разными белками и липидами, которые нужны для осуществления взаимодействия через синапс.

Очевидно, что ресурсы истощаются. Мозг не может продолжать усиливать и укреплять синапсы днем и ночью на протяжении всей жизни. Мы не спорим с тем, что обучение происходит в основном за счет синаптической потенциации. Мы просто сомневаемся, что усиление продолжается во сне.

Наоборот, во время сна ослабление синаптической передачи восстанавливает ее исходный уровень в нервных цепях, что позволяет избежать чрезмерного потребления энергии и снизить нагрузку на отдельные нейроны. Мы считаем, что восстановление исходного уровня во сне нужно для сохранения синаптического гомеостаза, и назвали нашу общую гипотезу о роли сна гипотезой синаптического гомеостаза. Она объясняет необходимость и универсальность сна для всех организмов, у которых он есть. Сон восстанавливает мозг до состояния, при котором можно учиться и приспосабливаться к окружающим условиям в периоды бодрствования. Риск, который возникает из-за того, что мы на несколько часов отключаемся от окружающей действительности, — плата за восстановление нервной системы. Говоря более обобщенно, сном мы вынуждены расплачиваться за пластичность мозга — его способность изменять нейронные сети под воздействием опыта.

Но каким образом наша гипотеза может объяснить благотворное влияние сна на обучение и память? Как

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ

Волны сна

По записям электрической активности мозга видно, что характер волн меняется, у спящего чередуются стадии быстрого и медленного сна. В течение ночи снижается амплитуда волн медленного сна, что означает ослабление синапсов, задействованных в формировании этих волн. Авторы предполагают, что это ослабление происходит отчасти потому, что значительно снижается концентрация определенных химических веществ, необходимых для усиления синаптической передачи.

ослабление синаптической передачи может улучшить общее запоминание навыков и фактов? Считается, что почти все, что вы испытываете в течение дня, оставляет след в нейронах мозга и что значимые события, такие как встреча с новым человеком или разучивание музыкального фрагмента на гитаре, составляют ничтожную часть того, что было закодировано за день. Для улучшения памяти спящий мозг должен каким-то образом отличить незначимый информационный «шум» от «сигнала» (важного события).

Мы полагаем, что во время сна спонтанная активация клеток в различных нейронных цепях и в разнообразных комбинациях охватывает следы как свежеприобретенных воспоминаний, так и более старых. Все это беспорядочно мелькает в сновидениях. Спонтанная активность позволяет мозгу проверить, какие из новых воспоминаний лучше сочетаются с хранящимися, уже доказавшими свою важность, и ослабить те синаптические связи, которые не укладываются в общую картину. Мы, как и другие исследователи, изучаем возможные механизмы, посредством которых мозг может избирательно ослаблять синаптические связи, кодирующие «шум», сохраняя те, которые кодируют «сигнал».

Пока мозг проверяет эти комбинации и избавляется от ненужных, нам лучше бы отключиться от окружающей действительности и не заниматься какой бы то ни было деятельностью, т.е. желательно в это время спать. Кроме того, восстановление синаптического гомеостаза не должно происходить во время бодрствования, потому что тогда доминантную роль будут играть текущие события, а не опыт, приобретенный в течение жизни. Во сне мозг избавляется от тирании текущих событий и создаются идеальные условия для объединения и консолидации воспоминаний.

Слабые связи

Наше предположение о том, что мозг использует нейронную активность во время сна, чтобы ослабить, а не усилить синаптические связи, отчасти подтверждается внимательным анализом данных, полученных с помощью стандартного метода исследования сна — электроэнцефалограммы (ЭЭГ, записи электрической активности коры головного мозга с помощью электродов, размещенных на коже головы). Несколько десятилетий назад по записям ЭЭГ спящих людей были выявлены две основные фазы сна — быстрый сон (стадия быстрого движения глаз, или БДГ-сон) и медленный сон, чередующиеся в течение ночи. ЭЭГ каждой фазы имеет свои частотные характеристики. Помимо движений глазных яблок под сомкнутыми веками, которые и стали причиной названия БДГ-сна, во время этой фазы преобладают относительно быстрые колебания на кривой ЭЭГ, похожие на те, что наблюдаются в состоянии бодрствования. И наоборот, медленные колебания с частотой до одного в секунду — наиболее характерная особенность медленного сна.

Лет десять назад ныне покойный Мирча Стериаде (Mircea Steriade) из Университета Лаваля в Квебеке, Канада, обнаружил, что низкочастотные колебания при медленном сне возникают, когда группы нейронов одновременно активируются на непродолжительное время (*on*-период), затем на долю секунды замолкают (*off*-период), а затем возобновляют синхронную активность. Это было важное открытие в исследовании сна. С тех пор ученые показали, что у птиц и млекопитающих медленноволновая активность выражена сильнее, если ей предшествовал длительный период бодрствования, а к концу периода сна уменьшается.

Мы пришли к выводу, что если синаптические связи сильные, то активность нейронов будет более синхронизирована и медленные волны будут лучше выражены; если же синаптические связи слабые, то нейроны будут менее синхронизированы и медленные волны будут менее выражены. На основе результатов компьютерного моделирования и экспериментов на людях и животных мы заключили, что большие, ярко выраженные медленные волны в начале ночи означают, что синаптические связи были усилены во время предыдущего бодрствования, и наоборот, слабо выраженные медленные волны ранним утром свидетельствуют об ослаблении синаптической передачи в течение ночи.

Прямые подтверждения ослабления и иногда даже полного отключения синаптической передачи во время сна были получены в работах на животных. Например, мы обнаружили, что у дрозофил сон восстанавливает количество и размер синапсов, которое прогрессирующе увеличивается в течение дня, особенно если муха находится в обогащенной среде. Дендритные шипики — специальные выросты на вос-

принимающих сигналы отростках (дендритах) нейрона. Если в течение дня дрозофила взаимодействует с сородичами, к вечеру у нее на дендритах образуется больше шипиков, чем было утром. Стоит отметить также, что число шипиков снижается до исходного уровня на следующее утро, если у мухи была возможность поспать. Мы наблюдали то же самое в коре головного мозга неполовозрелых мышей: число дендритных шипиков увеличивалось во время бодрствования и уменьшалось, когда животные спали. У взрослых грызунов сходным образом изменяется количество *AMPA*-рецепторов, которые участвуют в усилении синаптической передачи. Отслеживая эти *AMPA*-рецепторы, мы обнаружили, что их количество в синапсе возрастает после периода бодрствования и снижается после сна. Чем больше рецепторов, тем сильнее передача, при снижении числа рецепторов синапс ослабляется.

Силу синаптической передачи можно измерить напрямую, используя электрод для стимуляции нервных волокон в коре головного мозга. Ответ нейрона на электрическую стимуляцию будет выше при сильной синаптической передаче и ниже при слабой. В исследованиях на крысах мы продемонстрировали, что постсинаптические нейроны в ответ на стимуляцию сильнее активировались после нескольких часов бодрствования и слабее после сна. Марчелло Массимини (Marcello Massimini) из Миланского университета и Рето Хубер (Reto Huber), работающий сейчас в Цюрихском университете, провели такой же эксперимент на людях. Вместо стимулирующего электрода они использовали транскраниальную магнитную стимуляцию — короткие магнитные импульсы, которые подаются через кожу головы и стимулируют нейроны, расположенные в этом месте под черепом. Затем с помощью ЭЭГ высокой плотности исследователи регистрировали силу ответа со стороны коры. Были получены однозначные результаты: чем больше времени бодрствовал испытуемый, тем сильнее был ответ на ЭЭГ. После ночного сна сила ответа снижалась до исходного уровня.

Лучше меньше, да лучше

Основной вывод из этих экспериментов, над которыми мы работали более 20 лет, таков: спонтанная корковая активность во время сна действительно ослабляет синаптические связи в нервных цепях, уменьшая способность передавать сигнал или даже напрямую ликвидируя связь.

Этот процесс, который мы назвали отбором, обеспечивает выживание «наиболее приспособленных» нервных связей, которые либо сильнее и чаще активировались во время бодрствования (например, проигрывание правильных нот на гитаре в процессе разучивания нового произведения), либо лучше укладывались в уже существующие, более старые воспоминания (например, новое слово, попавшееся в языке, который вы знаете). В то же время синапсы в цепях, которые лишь умеренно активировались во время бодрствования (неумело взятая нота на гитаре) или плохо укладываются в прошлые воспоминания (новое слово из фразы на неизвестном языке), будут ослаблены.

Благодаря отбору незначимые события не оставят следа в наших нейронных цепях, а важные воспоминания сохранятся. Дополнительная польза такого отбора в том, что он освобождает место для формирования во время бодрствования других нейронных связей с усиленной синаптической передачей. И действительно, некоторые данные свидетельствуют, что наряду с другим положительным влиянием на обучение и память, сон помогает дальнейшему приобретению новых воспоминаний (о том, что случилось до следующего периода сна). Во многих исследованиях показано, что ночной сон способствует усвоению нового материала значительно лучше, чем целый день бодрствования. (Студенты, возьмите это на заметку!)

Хотя у нас пока еще нет прямых доказательств того, как осуществляется избирательное ослабление синаптической передачи, у нас есть некоторое представление о том, как это может происходить. Мы предполагаем, что у млекопитающих важную роль играют медленные волны на соответствующей стадии сна. В лабораторных исследованиях на культуре нейронов крыс показано снижение способности клеток передавать сигнал друг другу после искусственной стимуляции, имитирующей периоды медленноволнового сна.

Кроме того, во время этой фазы происходят химические изменения в мозге, которые также могут приводить к ослаблению синаптической передачи. В состоянии бодрствования смесь сигнальных молекул, включая ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, гистамин и орексин, омывает мозг и способствует усилению синапсов, когда через них проходит сигнал. Во время сна, особенно медленноволнового, концентрация этих веществ значительно снижается. Разбавленная среда может влиять на нейронные цепи так, что при прохождении по ним сигнала синаптическая передача ослабляется, а не усиливается. В процесс может вовлекаться также нейротрофический фактор мозга (*BDNF*),

Во многих исследованиях показано, что ночной сон способствует усвоению нового материала значительно лучше, чем целый день бодрствования

вещество, которое, как известно, способствует укреплению синаптической передачи и участвует в запоминании. Его концентрация высока при бодрствовании и минимальна во время сна.

Локальный сон

Независимо от конкретных механизмов и процессов отбора воспоминаний для некоторых видов доказано, что в целом сила синаптической передачи повышается во время бодрствования и снижается во сне, что и предсказывалось гипотезой синаптического гомеостаза. Мы можем ее проверить, изучая некоторые интересные следствия.

Например, если гипотеза верна, то чем большим изменениям подвергался участок мозга в процессе бодрствования, тем сильнее ему нужен сон. Потребность во сне, в свою очередь, можно определить по усилению величины и продолжительности медленных волн во время сна. Чтобы изучить этот вопрос, мы предложили людям обучиться новой задаче: достичь цели на экране монитора, если курсор (управляемый мышью) постоянно вращается. Во время такого обучения задействуется теменная область коры правого полушария. И действительно, когда испытуемые спали, медленные волны в этой области были сильнее выражены по сравнению с тем, что наблюдалось ночью перед обучением. Как и положено, в течение ночи эти большие волны постепенно выровнялись до нормального уровня. Но наличие таких сильно выраженных волн в конкретной области коры в начале ночи свидетельствует о том, что при выполнении нашего задания была утомлена определенная часть мозга.

Многочисленные эксперименты, которые проводили и мы и другие исследователи, подтвердили, что обучение и даже, в более общем виде, активация синапсов в цепи вызывают местное увеличение потребности во сне. Не так давно нам даже удалось обнаружить, что длительное или интенсивное использование определенной цепи может привести отдельную группу нейронов к «засыпанию», даже если остальной мозг (и сам организм) остаются в состоянии бодрствования. Так, если крыса бодрствует дольше, чем обычно, у некоторых корковых нейронов появляются периоды молчания, которые по своей сути неотличимы от *off*-периодов медленного сна. При этом животные бегают с открытыми глазами и занимаются своими делами, как обычно в состоянии бодрствования.

Это явление называется локальный сон. Оно привлекает внимание и других специалистов. В наших последних исследованиях мы показали, что такие локальные *off*-периоды присутствуют и в мозге лишенных сна людей и учащаются после интенсивного обучения. По-видимому, если мы слишком долго не спали или перенапрягли определенные нервные цепи, небольшие участки мозга могут ненадолго вздремнуть, так что мы и не заметим. Можно только гадать, сколько нелепых ошибок, раздраженных ответов и испорченного настроения происходит из-за локального сна в мозге уставших людей, которые думают, что целиком находятся в состоянии бодрствования и полностью себя контролируют.

Из гипотезы синаптического гомеостаза следует, что сон особенно важен в детском и подростковом возрасте, поскольку во многих исследованиях показано, что в это время происходят активное обучение и интенсивные синаптические изменения. В молодости формирование, усиление и ослабление синапсов осуществляются с поистине взрывной скоростью, которой никогда не бывает во взрослом организме. Логично предположить, что отбор во время сна может быть критично необходим для снижения энергетических расходов на эти бурные перестройки и для обеспечения выживания адаптивных нервных цепей на этом этапе жизни. Интересно, что происходит при нарушении сна или его недостатке в критические периоды развития. Может ли в результате нарушиться правильная настройка нервных цепей? В этом случае отсутствие сна приведет не просто к случайной забывчивости или редким ошибкам, а к устойчивым изменениям нейронных цепей в мозге.

Мы планируем проверить предсказания, полученные с помощью гипотезы синаптического гомеостаза, и продолжить изучение возможностей ее применения. Например, мы надеемся выяснить, действительно ли лишение сна во время развития нервной системы приводит к изменениям в организации нейронных цепей. Кроме того, нам хотелось бы больше узнать о влиянии сна на глубокие области мозга, такие как таламус, мозжечок, гипоталамус и ствол мозга, и о роли БДГ-сна в синаптическом гомеостазе. Возможно, тогда нам удалось бы узнать, действительно ли сон — та цена, которую каждый мозг и каждый нейрон вынуждены платить за пластичность в период бодрствования. ■

Перевод: М.С. Багоцкая

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

■ Is Sleep Essential? Chiara Cirelli and Giulio Tononi in PLOS Biology, Vol. 6, No. 8, pages 1605–1611; August 2008.

■ The Memory Function of Sleep. Susanne Diekelmann and Jan Born in Nature Reviews Neuroscience, Vol. 11, No. 2, pages 114–126; February 2010.

■ Local Sleep in Awake Rats. Vladyslav V. Vyazovskiy, Umberto Olcese, Erin C. Hanlon, Yuval Nir, Chiara Cirelli and Giulio Tononi in Nature, Vol. 472, pages 443–447; April 28, 2011.

■ Sleep and Synaptic Homeostasis: Structural Evidence in Drosophila. Daniel Bushey, Giulio Tononi and Chiara Cirelli in Science, Vol. 332, pages 1576–1581; June 24, 2011.

■ Рассказ Джулио Тонони о функциях сна см. по адресу: ScientificAmerican.com/aug2013/sleep