

Д.А. САХАРОВ

*Институт биологии развития РАН, Москва
dant1930@gmail.com*

МЕХАНИЗМЫ ВНЕСЕНИЯ УПОРЯДОЧЕННОСТИ В ВЫХОДНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОННЫХ АНСАМБЛЕЙ

Статья вводит в нейробиологию центральных генераторов паттерна (CPGs) – автономных нейронных ансамблей, способных продуцировать упорядоченную выходную активность. Исследования последних лет демонстрируют, что определённый CPG может претерпевать реорганизацию и тогда продуцирует другой паттерн активности. Такую мультифункциональность трудно объяснить в понятиях монтажной схемы – традиционной, синаптически организованной нейронной сети. Рассматривается альтернативное объяснение, а именно, что упорядоченный и изменчивый характер активности нейронных ансамблей обусловлен участием нейротрансмиттер-специфических нейронов и экстраклеточного матрикса.

Введение

Во второй половине 20 столетия физиологи нервной системы потрясли два события. Сначала рухнула рефлекторная дуга: эксперименты нейроэтологов продемонстрировали, что изолированный нервный центр может формировать хорошо упорядоченную выходную активность без участия сенсорных входов. Потрясение было чувствительным, но не фатальным; возникло представление о центральном генераторе выходного паттерна, на роль генератора утвердили синаптически организованную нейронную сеть, разнообразие выходных паттернов объяснили множественностью генераторов, то есть сетей. Вскоре, однако, обнаружилось, что центральный генератор мультифункционален, то есть способен переформатироваться, менять паттерн выходной активности на иной или даже иные. Сеть – понятие анатомическое, это устройство из нейронов, уподобляемое монтажной схеме; такое устройство разом не перемонтировать. Зашатались сети.

Предлагаемый обзор построен как введение в проблему. К объяснению мультифункциональности будет привлечена химическая гипотеза механизма формирования паттерна, альтернативная представлению о синаптически организованной сети. Особо значимая для автора задача – рассмотреть мультифункциональность центральных генераторов в контексте фундаментальных представлений о мозге.

От рефлекторной дуги к центральному генератору

Представление о рефлекторной дуге возникло вследствие ошибки, допущенной при толковании результатов Г. Гельмгольца, который измерил скорость перемещения возбуждённого участка по нерву. Корректная интерпретация должна была ограничиться нервом, но современникам пригрезился некий электрический (он же нервный) импульс, который возникает в чувствительных нервных окончаниях, бежит к мозгу, рикошетом отражается от него и в конце пути приводит в действие эффектор. Наука о мозге стала заложницей поспешного умозаключения. Импульсу понадобился проводник, ради этого нервные структуры вывели за рамки клеточной биологии и объявили синцитием. Позже не подтвердившийся синцитий заменили сквозными нейрофибриллами (Гольджи), а не подтвердившиеся нейрофибриллы – клеммами, которые якобы связывают воедино цепочки нейронов (синапсы Кахала-Шеррингтона); во имя единообразия цепочек Кахал произвольно постулировал единый для всех нейронов гистогенез. Клеммы тоже не подтвердились, пришлось придумывать абсурдное словосочетание «химические передатчики нервного импульса». Короче говоря, мозг систематически подгоняли под импульс, под электрические цепи. Эволюция давней оплошности привела к сегодняшнему отождествлению биологических нервных структур с формальными и инженерными нейронными сетями.

Рождение представления о рефлекторной дуге датировано 1850 годом. (Нередко рефлекторную дугу путают с рефлексом Декарта, но в умозрительных построениях Декарта продукт нервной деятельности имел эндогенную природу, сенсорику его не создавала, как в случае «нервного импульса», а лишь высвобождала из мозга; это ближе к этологам, к Лоренцу.) Крушение рефлекторной дуги чётко обозначилось в 1960-х гг. К этому времени физиологи настолько овладели микроэлектродной техникой, что стало возможным приступить к изучению клеточных основ поведения. Среди феноменов, описанных этологами, особенно привлекательными для поиска нейрональных коррелятов показались комплексы фиксированных действий (*fixed action patterns*). Возникла нейроэтология. Тут и обнаружилось центральное, эндогенное происхождение поведенческих программ.

Отец нейроэтологии Грэм Хойл (Graham Hoyle) полагал, что идеальным объектом для анализа *fixed action patterns* станут любимые им насекомые [1], но подросла наша статья с описанием гигантских нейронов тритонии [2], и Хойл поручил своему аспиранту заняться новым объектом. В результате впервые в истории науки был расшифрован в понятиях

нейрона сложный поведенческий акт – спасительный отскок (escape swim). Это энергичная серия вентральных и дорзальных флексий, благодаря которой тритония – медлительный морской слизень быстро отбрасывается на безопасное расстояние от врага, морской звезды [3].

Перебором центральных нейронов удалось показать, что «a single spike in one of these cells may trigger a prolonged sequence of swimming activity normally released by contact with echinoderms» ([3], с. 453). Это было рождение идеи **командного нейрона**, которая позже дала трещину.

Аплизию Хойл не любил, считая пошевеливание жабры [4] далёким от настоящего поведения. Иное дело тритония. Восхваляя её достоинства, Хойл впоследствии писал, что escape swim оказался уникальной возможностью сравнить активность идентифицируемых нейронов при реальном поведении с их активностью в изолированном мозге. Сравнение показало: «The presence of the rest of the animal is not necessary for the swimming motor program to occur; nor does the rest of the animal influence the production of the program when it is present» ([5], с. 376). Это было чёткое и основанное на клеточном анализе осознание того, что паттернизация выходного продукта не нуждается в сенсорных входах.

Другими авторами такая мысль высказывалась даже до проведения клеточного анализа. Упрощая свои препараты, разные группы исследователей независимо обнаруживали, что моторный ритм с детерминированным и хорошо координированным участием разных мышц может исходить из полностью изолированного фрагмента ЦНС. Понятно, что в этих условиях центральные команды уже не вызывают реального поведения, моторика становится виртуальной, но сами команды вполне реальны, их можно регистрировать в нейронах ансамбля и в моторных нервах. Такое поведение стали называть **фиктивным**: фиктивное плавание, фиктивное дыхание, и т.п. Возник и утвердился термин **центральный генератор паттерна** (central pattern generator, **CPG**), так стали называть ансамбль нейронов, генерирующий **поведенческую программу** – упорядоченную особым образом выходную активность. Фиктивной, как оказалось позже, может быть не только генерация, но и координация центральных программ. В частности, удалось показать, что характерная для самых разных животных привязка дыхательного ритма к интенсивной локомоции развивается у лёгочного моллюска как в реальном поведении, так и в препарате изолированного мозга [6].

Пионерными для концепции CPG считают эксперименты Уилсона на существенно редуцированном препарате саранчи: в 1961 г. Уилсон отверг принятое объяснение полёта насекомых цепочкой рефлексов и высказался

в пользу центрального происхождения летательной программы [7]. (Термин CPG возник позже, его, по-видимому, предложил F. Delcomyn [8]). Строго говоря, Уилсон не работал с полностью изолированной ЦНС, участие афферентации не было в его экспериментах радикально исключено. Первыми (и раньше Уилсона) генерацию паттерна изолированной нервной цепочкой рака наблюдали Хьюз и Вирсма [9].

В своём фундаментальном руководстве по сравнительной нейрофизиологии, увидевшем свет в 1957 г., Х.С. Коштойац [10] привёл свежие публикации, свидетельствующие, что моторные ритмы у некоторых беспозвоночных не задаются извне. Мощно выглядели в книге Коштойаца аргументы ранних авторов (J. Gray, H.W. Lissmann; P. Weiss), которые ещё в 1940–1950-х гг. решительно высказывались в пользу внутренней, а не рефлекторной природы локомоторных ритмов позвоночных, в частности хорошо координированных движений, генерируемых спинным мозгом рыб и амфибий в условиях деафферентации. Идея центральных генераторов висела в воздухе.

Трудности отечественной нейрофизиологии усугублялись тем, что рефлекторная доктрина, столь доступная обыденному сознанию, входила в состав официальной советской идеологии. Правило «стимул – ответ» казалось залогом причинности. Поэтому Коштойац в своём руководстве, подготовленном к печати ещё до хрущевской оттепели, был лишён возможности напрямую высказываться в пользу эндогенного происхождения поведенческих актов. Но в заключительных строках первой, основополагающей главы руководства он, подобно легендарному Галилею («И всё-таки она вертится!»), нашёл способ выразить своё понимание предмета:

«На основании современных данных можно прийти к выводу о том, что в основе постоянного уровня ритмической деятельности тех или иных образований лежат ритмически протекающие процессы обмена веществ, <...>, а также что регуляторное значение для организма в целом имеют вызываемые рефлекторным путём отклонения от постоянного уровня ритмической активности» ([10], с. 34). Всё понятно и предельно чётко: выходные паттерны эндогенны, а сенсорные входы придают им адаптивный характер. Эксперименты на тритонии [3] устранили последнюю неопределённость, открыв новую страницу физиологии ЦНС.

Генератор паттерна как нейронная сеть

Уже первые исследователи escape swim тритонии сочли свои результаты подтверждением теории, по которой ЦНС “is highly ordered on either a physiological or anatomical basis, or both, at the unit level” (там же,

с. 456). Теория, связавшая выходной паттерн с хорошо смонтированной нейронной сетью (wiring), была сформулирована в 1961 г. [11].

Сеть оказалась удобным и – до поры – непротиворечивым объяснением устройства центрального генератора. К 1982 г. группе наших соотечественников удалось продемонстрировать генерацию локомоторных команд полностью изолированными pedalными ганглиями моллюска *Clione limacina* (клион, или морской ангел) [12]. Чуть позже научились растормаживать другой изолированный центральный генератор моллюсков – буккальный, ведающий ритмической моторикой радулы [13, 14]. Работы начала 80-х сделали возможным клеточный анализ центральных генераторов, что позволило представить генераторы в форме сетевых диаграмм. На диаграммах изображают линиями выявленные электрофизиологическим анализом связи между нейронами (трактуемые как синаптические) и обозначают условным символом способ действия в каждом синапсе. Особенно детально в понятиях синапса описаны генераторы плавания у клиона [15] и пиявки, спасительного отскока у тритонии и плевробранхеи, а также моторных ритмов радулы у нескольких видов гастропод и желудочной мельницы у ракообразных.

Литература огромна, ограничусь ссылками на немногие обзоры и веб-ресурсы. Они демонстрируют, что опыт, накопленный при работе с центральными генераторами беспозвоночных (например, [15, 16]), был успешно перенесён на препараты изолированной ЦНС низших позвоночных, а затем и теплокровных [17–20]. Сравнимые эксперименты на людях невозможны, но сетевая организация ряда генераторов в ЦНС человека широко обсуждается.

Гипотеза беспроводной паттернизации

На самом деле биологических нейронных сетей никто не видел. Что мы реально видим в нейрофизиологическом эксперименте? Видим, что активность каких-то идентифицируемых локальных нейронов влияет на интегральную картину активности генератора и что каждый влиятельный нейрон адресует (или не адресует) свои сигналы (возбуждающие, тормозные, смешанные или электрические) другим влиятельным нейронам. Диаграмма синаптически организованной нейронной сети – реконструкция целого из совокупности наблюдающихся адресаций.

Те же наблюдения можно, однако, интерпретировать иначе, если представить, что сигнал находит адресата не благодаря проводнику (специфичность аксональных связей между нейронами), а благодаря специфичности сигнальных молекул – нейротрансмиттеров.

Аксоны можно избирательно покрасить (антителами, другими доступными средствами), но и в этом случае ничего подобного диаграммам не вырисовывается. Как правило, видим, что нейрон даёт аксональную проекцию в одну или несколько областей нейропиля, где терминальные ветви заполняют, наподобие облака, некий объём, в пределах которого варикозные (секреторные) расширения аксона распределены более или менее равномерно. Такая картина скорее соответствует не синаптической схеме, а бессинаптическому представлению, согласно которому нейротрансмиттерное вещество синергично управляет множественными мишенями в локальной области нервной ткани.

Бессинаптическая гипотеза организации паттерн-генерирующего нейронного ансамбля была мной предложена в 1985 гг. [21] в русле идей Коштоянца о нервной деятельности как существенно биохимическом феномене [22]. Гипотеза опиралась на доступные знания о химическом разнообразии нейрональных фенотипов, основные её положения были изложены уже в первой печатной версии. Есть смысл привести её здесь. Оговорюсь: «системой» я иногда называл локальный ансамбль нейронов, медиаторами – нейротрансмиттеры, в угловые скобки взяты в основном поправки, заменившие ссылки на рисунки.

«Концепцию анатомических (т.е. синаптических) каналов связи предлагается рассматривать как идеализацию, т.е. предельный, а не общий случай; в качестве противоположного теоретического предела выдвигается представление об идеальной бессинаптической системе, в которой избирательность контактных взаимодействий обеспечивается гетерохимичностью системы и химическими каналами связи. (Под идеализацией здесь подразумевается известный приём анализа, когда рассматривают теоретическую модель объекта, пренебрегая какими-то из его реальных свойств.)

Рассмотрим обе идеализации на примере системы из трёх нейронов – А, Б и В, связанных таким образом, что система работает как трёхфазный генератор <...>. Нейрофизиологическая феноменология такого рода характерна для реальных нейронных систем (в частности, для нейрональных генераторов ритмической мышечной активности). Интерпретируя, как это принято, такие системы в понятиях синапса, им приписывают свойство анатомической упорядоченности, связывая так называемые постсинаптические потенциалы и упорядоченную нейронную активность с наличием специфических контактов. <...> По синаптической модели сферой действия медиатора является синаптическая щель – компартмент межклеточного пространства, входящий в состав анатомического канала связи, синапса. Эта особенность модели позволяет пренебрегать разнообразием

медиаторов: для функционирования рассматриваемой <...> и любой другой, сколь угодно сложной нейронной системы необходим и достаточен один медиатор. В самом деле, при описании нейронных систем знаниями о химизме нейронов принято пренебрегать как несущественными.

Предположим теперь, что система лишена специфических контактов: вся поверхность каждого из трёх нейронов наделена одинаковыми секреторными и рецепторными свойствами, отростки контактируют случайным образом, переплетаясь в общем, не разделённом на компартменты внеклеточном жидком матриксе. Сможет ли такая бессинаптическая система по-прежнему функционировать <как трёхфазный генератор>? Сможет – при условии, что каждый из трёх нейронов выделяет собственный медиатор и имеет нужный тип рецептора к медиаторам двух других нейронов. Если медиаторы клеток А, Б и В обозначим как **а**, **б** и **в**; рецепторы к **а**, обеспечивающие де- и гиперполяризацию, как соответственно Рда и Рга и т.п., то эту гетерохимическую нейронную систему можно записать следующим образом: А(**а**, Рдв, Ргб); Б(**б**, Рда, Ргв); В (**в**, Рдб, Рга). Такая запись содержит столь же полные сведения о специфических связях, обеспечивающих фазировку активности системы, как и <стандартная сетевая диаграмма>, но содержание этих двух записей существенно различно. Бессинаптическая модель, в отличие от синаптической, составлена из качественно разнородных клеточных элементов (и в этом смысле подобна реальным нейронным системам, которые всегда гетерогенны); это усложнение сопряжено с такими преимуществами, как простота конструкции (неструктурированный, анатомически не упорядоченный нейропил, плексус и т.п.) и простота управления (медиатор выполняет роль фактора, интегрирующего систему в целом)» [21].

Добавим самоорганизацию. Если нейроны нашей троицы обладают автоактивностью и посттормозной отдачей, они, независимо от начальных условий, неминуемо образуют ансамбль, в составе которого будут поочередно разряжаться в рамках трёхфазного цикла: А → Б → В → А- и т.д.

Химическая гипотеза нейронного ансамбля имела слабую фактическую базу как при своём обнародовании, так и при публикации в 1990 г. более полной журнальной версии [23]. Неудивительно, что со стороны коллег гипотеза вызывала лишь добродушное подсмеивание. Я в ответ предлагал *experimentum crucis*: попробуйте вытящить из ЦНС какой-нибудь нейрон, проявляющий упорядоченную активность; и отведите его подальше, оборвав все связи, – паттерн предсказуемо исчезнет; вслед за тем вдвиньте нейрон на старое место. Если паттерн вносился синапсами, он не восстановится, а если матриксом – восстановится.

Оказалось, матриксом. В один из незакатных беломорских дней 1986 года ко мне на биостанцию КГУ примчался на моторке Ю.В. Панчин, занимавшийся неподалёку, на биостанции ЗИН, педальным генератором клиона: «Вдвинул! Паттерн вернулся!». Сейчас похожие эксперименты исчисляются десятками [24]. Пионерный результат, полученный Панчиным, опубликовали, в том числе в международном журнале [25]. Список авторов вызывал недоумение, но это всего лишь вопрос научной этики. Печальной сложилась судьба научной истины: род людской не воспрянул, шведский король не позвал нас получить Нобелевскую премию, ни один нейробиолог, включая авторов злосчастной статьи, не внёс ни малейшей коррекции в свои синаптические интерпретации. Что такое единственный эксперимент, даже круциальный, в сравнении с глыбой парадигмы?

Генераторы трансформируемы

Вода камень точит. Обнаружившаяся вдруг способность генераторов переформатировать выходные паттерны существенно поменяла расклад. Обнаружилась она даже не вдруг, а как бы вдруг. Разные группы исследователей уже владели необходимыми фактами, но робели в них поверить, не видя возможности компромисса между убеждениями и наблюдениями. Раскрепощению содействовали два фактора: во-первых, замечательные результаты, полученные на стоматогастрической системе ракообразных, и, во-вторых, обобщения, к которым пришёл Питер Геттинг – молодой исследователь, продолживший и углубивший клеточный анализ спасительного отскока тритонии. В статье 1989 года, прогремевшей на всё профессиональное сообщество, Геттинг внятно заявил, что нейроны, составляющие паттерн-генерирующий ансамбль, изменчивы [26].

Согласно ранней версии центрального генератора паттерна [8, 11], каждый нейрон, входящий в состав сети, обладает не только фиксированными связями, но и набором фиксированных свойств, благодаря которым он принимает своё уникальное участие в формировании выходной программы. Геттинг отверг это представление, сказав принципиально новое слово с далеко идущими последствиями.

Вслед за Геттингом многие авторы стали замечать и отмечать меняющиеся свойства нейронов, так что список изменчивых параметров не перестаёт расти. Перечислю некоторые из них: посттормозная отдача, порог возбудимости, пейсмекерные потенциалы, платовые потенциалы (мета-стабильность мембранного потенциала), эндогенные волны (пачечная активность), форма и длительность потенциала действия, послеспайковая

гиперполяризация, послеспайковая деполяризация, рецепция сигнальных молекул, биохимические реакции, экспрессия генов...

Если феномен постсинаптических потенциалов можно было привязать к представлению о синаптической щели, то, по крайней мере, некоторые из перечисленных параметров требуют, чтобы фактор, вызывающий их изменение, действовал на просторе экстраклеточной среды.

Признав изменчивыми клеточные элементы нейронной сети, следовало признать, что и сеть в целом не должна быть жёсткой: её выходной паттерн можно модифицировать.

Последнее к тому времени уже демонстрировали французские и американские нейробиологи, изучавшие управление реальной и фиктивной моторикой желудочной мельницы (gastric mill). Так у крабов, раков и омаров называют разделённый на камеры мышечный орган, который, подобно автоматической стиральной машине, может работать в разных режимах – перемалывает пищу, делит помол на фракции, перебрасывает из отдела в отдел. Всеми режимами управляет центральный генератор, представленный немногими (около 30) нейронами двух нейротрансмиттерных фенотипов и получающий большое фенотипическое разнообразие входных проекций [27].

Поначалу казалось возможным представить аппарат управления мельницей как модулируемую нейронную сеть, в которой под влиянием проекционных («модуляторных») нейронов меняются веса синаптических связей. Но результаты экспериментов решительно не укладывались в это объяснение. Эффект того или иного проекционного нейрона можно было воспроизвести простым погружением препарата в раствор нейротрансмиттерного вещества модуляторного нейрона, что делало крайне сомнительным участие «синаптической щели». А, главное, новая сеть, возникавшая в присутствии «модулятора» (дофамина, серотонина, октопамина, какого-то из нейропептидов), настолько отличалась от исходной по клеточному составу и направлению связей, что попытки свести реконструкцию к изменению «синаптических весов» выглядели половинчатыми, если не абсурдными.

Узел был разрушен самым неожиданным и радикальным образом – полной дискредитацией исходных теоретических позиций. К началу 90-х гг несколько групп, занимавшихся этим препаратом, независимо пришли к заключению, что предсуществующих сетей нет. В присутствии «модулирующего фактора» стоматогастрический генератор не модулируется и не трансформируется, а элегантно собирается из подручных нейронов.

Вот фрагмент одной из статей, в нём авторы подводят итог очередного эксперимента на препарате омара:

«It is generally assumed that a given CPG consists of a predefined assemblage of neurons that is functionally distinguishable from other circuits... We now report that under an identified neuromodulatory stimulus, the CPG that produces swallowing-like behaviour of the foregut in lobsters is constructed de novo from neurons belonging to other CPGs. Consequently neurons operating independently as members of different circuits may be reconfigured into a new pattern-generating circuit that operates differently from the original circuits. This not only challenges the concept of the CPG being a discrete functional unity, but also demonstrates that a modulatory input can specify an appropriate CPG from a pool of individual neurons of diverse origins». ([28], с. 60).

Есть обзоры, они позволяют не только войти в детали успехов, достигнутых на стоматогастрическом препарате, но и проследить эволюцию интерпретаций [29-30]. Появились новые понятия: нейроны центральных генераторов стали делить на shared (общие; такие по ситуации становятся членами разных генераторов) и specialized (специализированные; их находят в составе только одного генератора). Препарат стал лидером открытий, обеспечил прорыв к новому пониманию центральных ансамблей, то есть к пониманию мозга.

После такого прорыва плодотворней становится изучение механизмов реконфигурации на других центральных генераторах, в частности буккальном гастропод ([31–32] и локомоторном позвоночных [33-34]. Ныне реконфигурация – модное представление, и не приходится удивляться, когда встречаешь статью, в которой кашель и икота трактуются как паттерны переформатированного дыхательного центра. А почему бы и нет?

Принятие решения

Саморазвитие исследований, посвященных формированию выходного паттерна, неминуемо подключило их к проблеме, известной как **decision making (DM)**. Во избежание недоразумений следует оговориться, что термин DM (принятие решения) входит в понятийный аппарат ряда дисциплин. Так, его широко используют в математике и технике, в частности при изучении искусственного интеллекта («матрица принятия решения» в формальной нейронной сети). В гуманитаристике термин DM нередко граничит со «свободой воли». Если понимать последнюю как способность человека принимать различные решения в одинаковых обстоятельствах, то сущностно это тот же вопрос, который исследуется на интересующих нас простых нейробиологических моделях. Применительно к централь-

ным генераторам моторной активности в литературе наряду с ДМ нередко используют синоним – motor program selection. При этом имеют в виду как выбор между разными генераторами (например, пищевым и оборонительным), так и между альтернативными выходными программами предположительно одного генератора (например, между локомоторными аллюрами или между заглатыванием и отторжением пищи).

Продвинутым объектом нейроэтологического анализа механизма ДМ стала медицинская пиявка. Начальным толчком послужили наблюдения, свидетельствующие о нестабильности моторного выбора. Вкратце, локомоторный репертуар пиявки включает шагание и плавание, при этом в стандартных условиях эксперимента (покоящееся животное, тактильный стимул) выбор из такого репертуара оказывался непредсказуемым; эта непредсказуемость в полном объёме сохранялась в препарате изолированной ЦНС, где генерацию фиктивной локомоции вызывали электрической стимуляцией нерва. Начальную задачу обозначили так: идентифицировать тот нейрон или те нейроны, которые раньше других знают о предстоящем выборе, могут повлиять на ДМ и, предположительно, должны иметь непосредственное отношение к механизму ДМ [35–36].

Примерно так же понимают ближайшую задачу группы, работающие на приматах (макака, человек). Здесь развитым направлением исследований стали поиски нейрона (или ансамбля нейронов), определяющего выбор между двумя альтернативными направлениями взгляда. [37–38].

Настораживало соображение, что вопрос о механизме ДМ не может иметь тривиального решения, поскольку в этом механизме априорно участвует инстанция, обладающая фантастической совокупностью свойств. Во-первых, она должна учитывать всё огромное многообразие факторов, влияющих на ДМ: текущую афферентацию, индивидуальный опыт, конкурирующие мотивации, гормональный фон, состояние организма. Уже одну только способность реальных нейронов к такому учёту трудно вообразить. Во-вторых, эта инстанция должна располагать рычагом воздействия на выходную активность. В качестве метафоры управления выбором называют суд присяжных, которому для решения о наличии или отсутствии вины иногда необходимо принять во внимание множество явных и неявных «за» и «против». Так или иначе, искомый нейрон назвали **интегратором** и повели интенсивные поиски, которые по понятным причинам на пиявке продвигались много успешней, чем на приматах.

К исследованиям на изолированной нервной цепочке пиявки привлекли самую изощрённую нейрофизиологическую технику – одновременную оптическую регистрацию более сотни нейронов, компьютерный анализ

временной динамики активности каждого из них [36], и т.п. Ларчик не открывался. Ситуация разрешилась, когда в омывающую среду добавили капельку дофамина: препарат стал неизменно решать выбор в пользу шагания [39]. Интегратором оказался не фантастически умелый нейрон, а экстраклеточный матрикс.

Матрикс

Мысль о том, что экстраклеточный матрикс вносит упорядоченность в деятельность нейронных систем, рассматривалась выше в связи с гипотезой идеализированного нейронного ансамбля, проявляющего циклическую активность. Смена фаз в цикле трактовалась как результат замены одного нейроактивного фактора среды (трансмисмиттер фазы) на другой. Гипотеза, как уже сказано, была сформулирована четверть века назад [21].

За прошедшие годы накопилось немало подтверждений определяющего значения нейроактивных составляющих матрикса для поведенческого выбора. Наши собственные исследования в этом направлении приобрели постоянный характер после совместных с Е.А. Каботянским экспериментов, проведенных летом 1984 года на уже упоминавшемся хищном пелагическом моллюске – морском ангеле. Мы тогда столкнулись с сильными эффектами метаболических предшественников дофамина и серотонина, каждый из которых навязывал моллюску специфическое поведенческое состояние, выражавшееся особым комплексом моторных актов. Такие же эффекты оказывало добавление какого-либо из этих нейротрансмисмиттеров или их предшественников в раствор, омывающий изолированную ЦНС моллюска. Фиктивная поведенческая программа на наших глазах заменялась альтернативной; притом можно было заметить, что параллельно изменению паттерна меняются свойства регистрируемых нейронов [40–41].

В последующие годы влиянием нейротрансмисмиттерного баланса на поведенческий выбор и механизмами этого влияния много занималась В.Е. Дьяконова [42–44]. Т.Л. Дьяконова продемонстрировала, что влияние двух нейротрансмисмиттерных веществ на погружённый в их раствор изолированный нейрон качественно отличается от суммы их отдельных эффектов [45]; это был важный аргумент против привычных представлений о суммировании постсинаптических потенциалов. Значительным шагом вперёд стали опыты *in vitro*, подтвердившие самоорганизацию гетерохимических нейронов в паттерн-генерирующий ансамбль [46]. Привлечение молекулярных маркеров к проверке ранних догадок о независимом происхождении разных нейрональных фенотипов позволило Л. Морозу поновому обосновать идею, что гетерохимизм нейронов – не результат эво-

люционного совершенствования нервных систем, а изначальное неотъемлемое свойство дееспособных нейронных сообществ [47]. Несинаптические механизмы формирования паттерна активности нейрона продемонстрированы в [24]. При всём разнообразии этих подходов они едины в том, что углубляют знания о креативной функции экстраклеточного матрикса.

Очевидно, следует различать несколько уровней матрикс-зависимых интеграций. Химическую детерминацию фазы выходного паттерна [21] уместно рассматривать как интеграцию низшего порядка, принимая детерминацию всего паттерна (одной из альтернативных версий некоторого поведения, например локомоторного) за интеграцию более высокого порядка. Очевидно, существуют и интеграции высшего порядка, определяющие выбор в пользу того или иного из конкурирующих поведений. У исследуемых нами гастропод такую, в частности, роль в ситуации выбора между пищевым и оборонительным поведением, по-видимому, играет FMRFamide [48].

Соответственно, разными для интеграций высшего и низшего порядка должны быть границы актуального матрикса. При интеграции поведенческих состояний это может быть вся внутренняя среда организма (например, у личинок некоторых беспозвоночных) или объём, ограниченный гемато-энцефалическим барьером (у высших теплокровных). Оставим на заметке и противоположный теоретический предел, когда объём актуального матрикса соответствует синаптической щели. В типичном случае, по-видимому, актуален матрикс локального ансамбля нейронов или нескольких взаимодействующих ансамблей.

Чему учат , как учить

Несмотря на бурное развитие нейронаук и очевидные успехи в понимании частных механизмов, общие представления излагаются в современных руководствах так же, как они излагались сто лет назад. Рассмотрим в качестве примера последнюю версию (январь 2010) “Neuroscience Core Concepts” на сайте Society for Neuroscience [49]. Этот текст позиционирует себя как свод рекомендаций для преподавателей нейронаук («Neuroscience Core Concepts offer fundamental principles that one should know about the brain and nervous system, the most complex living structure known in the universe»). Читаем:

Принцип 2a. Sensory stimuli are converted into electrical signals.

Принцип 2b. Action potentials are electrical signals carried along neurons.

Принцип 2c. Synapses are chemical or electrical junctions that allow electrical signals to pass from neurons to other cells.

Принцип 3c. The simplest circuit is a reflex, in which a sensory stimulus directly triggers an immediate motor response.

Нельзя читать эти «принципы» без чувства неловкости за нашу самую большую и авторитетную профессиональную организацию. Получается, что всё держится на электрическом бегунке, а прочее – вспомогательные механизмы, которые его обслуживают. Но ведь это не так, и каждый студент, если он внимательно изучал начальный курс физиологии, знает, какое место занимают и что в реальности делают биоэлектрические механизмы. В частности, потенциал действия вовсе не бегаёт «along neurons» и не «pass from neurons to other cells». Как правило, он функционирует в пределах одного нейрона, выполняя необходимую этой вытянутой клетке вспомогательную функцию – обеспечивает количественное соответствие между событиями на рецепторных входах и секреторных выходах. Там, где у нейрона отростки короткие, потенциалы действия отсутствуют, они не нужны, и нервная система прекрасно управляется без «электрических сигналов».

Почему считают возможным исказить общеизвестное? Таково веление парадигмы.

Не помню где, довелось прочитать высказывание Макса Планка: «Новая научная истина не достигает триумфа путём убеждения своих оппонентов и их просветления. Скорее, это происходит оттого, что её оппоненты в конце концов умирают и вырастает новое поколение, с ней знакомое». Обеспечить знакомство – вот что обязаны делать мы, уходящее поколение, а умереть успеем.

К решению этой задачи не приблизиться, пока не перестанем относиться с доверием к давно протухшей рефлекторной доктрине. Да, на первый взгляд «стимул – ответ» кажется привлекательным механизмом, способным многое объяснить в деятельности мозга. Но представление о рефлекторной дуге было порочным с самого своего возникновения, и не только потому, что в его основе лежала ошибка – неверно интерпретированные результаты эксперимента. Не хочется повторять банальности, и всё-таки: жизнь, вообще, не является ответом чего-то на что-то, она – имманентное свойство живых систем, то есть структур, построенных определённым образом. Было бы странно, если бы нервная деятельность, поведение, психика являли собой исключение из этого правила.

Жизнедеятельность, внутренне присущая всякой живой клетке, у нейрона, как правило, выражается секреторной активностью. Она самопроиз-

вольна, эндогенна, но она же и управляема, её можно усилить и ослабить, затормозить и растормозить, можно даже в пределах определённой нормы видоизменить высвобождаемый продукт. Эта управляемость частично связана с наличием специфических рецепторов, экспрессия которых зависит от получаемых нейроном химических сигналов. Управляемые через рецепцию биоэлектрические механизмы, в том числе эндогенные колебания мембраны, в свою очередь управляют клеточной секрецией. На этом тройственном основании (рецепция, поляризация, секреция) зиждется всё или почти всё то, что в конечном счёте складывается в нервную деятельность, в частности самоорганизация нейронов в ансамбли и ансамблей – в структуры высшего порядка. Процессы самоорганизации, подобно автоколебаниям клеточной мембраны, подвержены динамическим модификациям. Результаты исследований демонстрируют, что характер модификаций определяется составом экстраклеточной среды (матрикса), а тот, в свою очередь, зависит (в том числе, через сенсорику) от среды внешней. В результате достигается адаптивный характер поведения и психики, их подгонка, подстройка под конкретные условия. Таким образом, эндогенный характер нервной деятельности вовсе не исключает гармонии между ней и внешними условиями. Напротив, эндогенность – простой и удобный механизм, позволяющий выстроить эту гармонию.

Гениальные предчувствия Декарта подсказывали ему, что сигнальное начало, посылаемое мозгом к мышцам, в мозге и рождается. Но после открытия животного электричества рефлекс стали трактовать как рикошет. В последующий период ни в одной из менявшихся метафор мозга не выражалось существеннейшее свойство живых систем – самопроизвольность их активности. Частичной реабилитацией идеи Декарта стала трактовка инстинктов у позднего Лоренца (ранний Лоренц ещё верил в цепные рефлексy). Но и после Лоренца, и даже на фоне развитой нейрофизиологии центральных генераторов общее понимание мозга, как сто лет назад, катастрофически поражено метафорой рикошета, громоздящей тяжёлые противоречия между парадигмой и эмпирическими знаниями.

Четверть века назад мы, группа единомышленников, написали книгу для учителей биологии, в которой мне принадлежала глава о мозге [50], идейно близкая к этой статье. Ниже я попробовал наметить контуры обновлённой образовательной программы. В ее основе лежит биологическая метафора мозга – сердце. Давно замечено сходство сердцебиений с локомоцией медузы. Оттолкнувшись от простого поведенческого феномена, удобно двигаться к сложному мозгу. Существенно, что на всём пути движения мы не будем выходить за рамки фундаментальных биологических

механизмов. Напомню, что совсем на ином всегда держались поверхностные, техногенные метафоры мозга – гидравлическая, часовой механизм, телефонная станция, компьютер, и т.п.

Вот черновой конспект развивающей программы. Возможны варианты, их каждый педагог подберёт под свой вкус и личный опыт.

Сердце. Миогенная генерация ритма. Иерархия и координация генераторов. Проводящая система. Механизмы адаптации к условиям.

Локомоторное поведение медузы. Нейрогенная генерация ритма. Иерархия и координация генераторов. Проводящая система. Адаптируемость к внешним условиям.

Спасительный отскок тритонии. Клеточные и химические механизмы высвобождения, генерации и прекращения эпизодической поведенческой программы. Разделение функций между нейротрансмиттер-специфическими нейронами, взаимодействие последних в механизме создания выходного паттерна. Интегратор фазы и реципрокное торможение. Способность центрального генератора к реконфигурации.

Моторные программы желудочной мельницы ракообразных. Клеточный состав и механизм реконфигурации мультифункционального центрального генератора. Фенотипическое разнообразие и способы действия входных проекций. Эволюция нейрональных механизмов и моторных программ в сравнительном ряду ракообразных.

Поведенческий репертуар морского ангела. Эндогенный генератор круизного плавания. Его трансформация при охоте. Центральные механизмы координации систем органов при разных формах поведения.

Локомоторный репертуар низшего позвоночного – миноги. Нейрональная основа мультифункциональности спинально генератора. Участие высших отделов ЦНС в механизме управления движениями.

Иерархия и координация центральных генераторов в ЦНС позвоночных (в духе [51]).

Типы центральных программ: врождённые, приобретённые, творческие (комбинаторные).

Заключение

Биоэлектрический миф о нейронах и синапсах оказал хорошую услугу техническим наукам, которые успешно имитируют такие нейроны и синапсы в замечательных устройствах. Окажется ли столь же полезным для практики понимание нейробиологической реальности как химического феномена? В этом нет сомнения, если речь идёт о фармакологии и меди-

цине. Что касается технических устройств – будет видно. Так или иначе, нам, нейробиологам, надлежит заниматься собственным делом.

Новые знания о центральных генераторах паттерна позволяют существенно расширить раннюю версию химической гипотезы [21], добавив к ней следующие положения:

Ключевым элементом механизма паттернизации является экстраклеточный матрикс, решение о выборе паттерна закодировано в его составе. Матрикс определяет свойства локальных нейронов, характер их самопроизвольной активности, способ самоорганизации в функциональный ансамбль. В матриксе представлены медиаторы мотиваций (гормоны, метаболиты) и интеграторы быстрых событий, таких как фаза паттерна (нейротрансмиттеры локальных и входных нейронов). Аккумулируя всё разнообразие сигнальных молекул, матрикс адекватно выражает динамику их тонической и фазической активности и тем обеспечивает адаптивный характер выходного паттерна ансамбля.

Обозначилось несколько очередных задач.

Не понят механизм ограничения выходных репертуаров. Дискретизация континуума – широко распространённый феномен – от стабильных орбит электрона до метастабильных уровней мембранного потенциала, – но общего механизма дискретизации, насколько я понимаю, не существует. Почему паттерн-формирующие ансамбли имеют несколько стабильных состояний (аллоры лошади, режимы моторики желудочной мельницы, и т.п.) и почему промежуточные состояния (а их можно наблюдать в процессе установления паттерна) нестабильны?

Второе. Оптическая регистрация больших популяций нейронов (напр., [36]) позволяет увидеть, что в процессе упорядоченной активности ансамбля принимает участие (прямое? косвенное?) намного больше клеток, чем получается, если судить по результатам микроэлектродных исследований. Это противоречие тоже пока не имеет объяснения.

Третье. Гетерохимическая идеализация локального ансамбля [21] остаётся несколько ущербной оттого, что не просчитан нейропилль, который, согласно гипотезе, переплетён случайным образом. Известны такие параметры, как диаметр концевых ветвей нейрита, частота расположения и размеры секреторных (варикозных) расширений. Нужно определить, сколько нейротрансмиттерных фенотипов может разместиться в единице объёма нейропиля так, чтобы каждый фенотип имел высокий шанс тесного соприкосновения (то есть быстрого взаимодействия) с каждым другим. Результаты расчёта покажут, соответствуют ли они нейробиологической реальности.

Каждый читатель увидит очередные задачи по-своему, и это хорошо.

Автор признателен коллективу лаборатории сравнительной физиологии ИБР РАН (руководитель д.б.н. И.С. Захаров) за помощь и понимание. Эксперименты, результаты которых стали здесь предметом обсуждения, проводились при поддержке РФФИ (проекты 05-04-49812 и 08-04-00120).

Список литературы

1. Hoyle G. Cellular mechanisms underlying behavior – neuroethology. // *Advances in Insect Physiology*. 1970. Vol. 7. P. 349-440, 440a, 441-444.
2. Вепринцев Б.Н., Красте И.В., Сахаров Д.А. Нервные клетки головожаберного моллюска *Tritonia diomedea* Bergh // *Биофизика*. 1964. Т. 9. С. 327-336.
3. Willows A.O.D., Hoyle G. Correlation of behavior with the activity of single identifiable neurons in the brain of *Tritonia*. In: *Neurobiology of Invertebrates* (J. Salanki, ed.). Budapest.: Akad. Kiado. 1968. P. 443-461. См. также: Willows A.O.D Behavioral acts elicited by stimulation of single, identifiable brain cells // *Science*. 1967. Vol. 157. P. 570-574.
4. Кэндел Э. Клеточные основы поведения. М.: Мир. 1980.
5. Hoyle G. The scope of neuroethology. // *Behav. Brain Sci*. 1984. Vol.7.P.367-412.
6. Воронцов Д.Д., Цыганов В.В., Сахаров Д.А. Центральные механизмы управления дыханием у легочного моллюска *Lymnaea stagnalis*: фазовая синхронизация дыхания и циклической локомоции // *Доклады РАН*. 2003. Т. 391. №. 3. P. 407-409.
7. Wilson D.M. The central nervous control of flight in a locust // *J. Exp. Biol*. 1961. Vol. 38. P. 471-490.
8. Delcomyn F. Neural basis of rhythmic behavior in animals // *Science*. 1980. Vol. 210. P. 492-498.
9. Hughes G.H., Wiersma C.A.G. The co-ordination of swimmeret movements in the crayfish, *Procambarus clarkii* (Girard) // *J. Exp. Biol*. 1960. Vol. 37. P. 657-670.
10. Коштовянец Х.С. Основы сравнительной физиологии. Т. 2. Сравнительная физиология нервной системы. М.: Наука. 1957.
11. Bullock T.H. The origins of patterned nervous discharge // *Behaviour*. 1961. Vol. 17. P. 48-59.
12. Arshavsky Yu.I., Orlovsky G.N., Pavlova G.A., Panchin Yu.V. Generation of the locomotor rhythm in pedal ganglia of *Clione limacina* // *Neirofiziolgia* (Kiev). 1982. Vol. 14. P. 102-104.
13. Wieland S.J., Gelperin A. Dopamine elicits feeding motor program in *Limax maximus* // *J. Neurosci*. 1983. Vol. 3. P. 1735-1745.
14. Trimble D.L., Barker D.L. Activation by dopamine of patterned motor output from the buccal ganglia of *Helisoma trivolvis* // *J. Neurobiol*. 1984. Vol. 15. P. 37-48.
15. Arshavsky Y.I., Beloozerova I.N., Orlovsky G.N., Panchin Yu.V., Pavlova G.A. Control of locomotion in marine mollusc *Clione limacina* // *Exp. Brain Res*. 1985. Vol. 58. P. 255-262, 263-272, 273-284, 285-293.

16. Elliott C.J., Susswein A.J. Comparative neuroethology of feeding control in molluscs // J. Exp. Biol. 2002. Vol. 205. P. 877-896.
17. Arshavsky Y.I., Orlovsky G.N., Panchin Y.V., Roberts A., Soffe S.R. Neuronal control of swimming locomotion: analysis of the pteropod mollusc *Clione* and embryos of the amphibian *Xenopus* // TINS. 1993. Vol. 16. P. 227-233.
18. <http://www.biol.sc.edu/~vogt/courses/neuro/neurobehavior.html#top>
19. Orlovsky G.N., Deliagina T.G., Grillner S. Neuronal control of locomotion. Oxford: Oxford University Press. 1999
20. Grillner S. Biological Pattern Generation: The Cellular and Computational Logic of Networks in Motion. Review // Neuron. 2006. Vol. 52. P. 751-766. <http://www.hkin.educ.ubc.ca/School/HKIN500/Keir/Grillner%202006.pdf>
21. Сахаров Д.А. Синаптическая и бессинаптическая модели нейронной системы. В кн.: Простые нервные системы. Ч 2. Казань: КГУ. 1985. С. 78-80.
22. Сахаров Д.А. Работы по химическим основам механизмов нервной деятельности. Гл. 3. В кн.: Артёмов М., Сахаров Д.А. Хачатур Седракович Коштоянц. М.: Наука. 1986. С. 106-162.
23. Сахаров Д. А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Ж. эвол. биохим. физиол. 1990. Т. 26. №. 5. С. 733-740.
24. Чистопольский И.А., Сахаров Д.А. Мониторинг volume transmission мультирецепторным биосенсором. (В этом томе.)
25. Arshavsky Y.I., Deliagina T.G., Gelfand I.M., Orlovsky G.N., Panchin Y.V., Pavlova G.A., Popova L.B. Non-synaptic interaction between neurons in molluscs // Comp. Biochem. Physiol. 1988. Vol. 91C. P. 199-203.
26. Getting P. Emerging principles governing the operation of neural networks // Annu. Rev. Neurosci. 1989. V. 12. P. 185-204.
27. <http://www5.pbrc.hawaii.edu/STG/>
28. Meyrand P., Simmers J., Moulins M. Construction of a pattern-generating circuit with neurons of different networks // Nature. 1991. Vol. 351. P. 60-63.
29. Harris-Warrick RM, Marder E, Selverston AI and Moulins M (eds). Dynamic Biological Networks: The Stomatogastric Nervous System. Cambridge, MA: MIT Press. 1992.
30. Dickinson P.S. Neuromodulation of central pattern generators in invertebrates and vertebrates // Curr. Opin. Neurobiol. 2006. Vol. 16. P. 604-614.
31. Jing J, Vilim FS, Horn CC, Alexeeva V, Hatcher NG, Sasaki K, Yashina I, Zhurov Y, Kupfermann I, Sweedler JV, Weiss KR. From hunger to satiety: reconfiguration of a feeding network by *Aplysia* neuropeptide Y // J Neurosci. 2007 Vol. 27. P. 3490-3502.
32. Friedman A.K., Zhurov Yu., Bjoern Ch., Ludwar B.C., Weiss K.R. Motor outputs in a multitasking network: Relative contributions of inputs and experience-dependent network states // J. Neurophysiol. 2009. Vol. 102. P. 3711-3727.
33. Li W.-C., Sautois B., Roberts A., Soffe S.R. Reconfiguration of a Vertebrate Motor Network: Specific Neuron Recruitment and Context-Dependent Synaptic Plasticity // J. Neurosci. 2007. Vol. 27:12267-12276.

34. Frigon A. Reconfiguration of the Spinal Interneuronal Network During Locomotion in Vertebrates // J. Neurophysiol. 2009. Vol. 101. P. 2201-2203.
35. Esch T., Mesce K.A., Kristan Jr. W.B. Evidence for sequential decision making in the medicinal leech // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. P. 11045-11054.
36. Briggman K.L., Abarbanel H.D.I., Kristan Jr. W.B. Optical Imaging of Neuronal Populations During Decision-Making // Science. 2005. Vol. 307. P. 896-901.
37. Schall J. Neural basis of deciding, choosing and acting // Nat. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 2: P. 33-42.
38. Rorie A.E., Newsome W.T. A general mechanism for decision-making in the human brain? // TICS. 2005. Vol. 9. P. 41-43
39. Puhl J.G., Mesce K.A. Dopamine Activates the Motor Pattern for Crawling in the Medicinal Leech. // J. Neurosci. 2008. Vol. 28. P. 4192-4200.
40. Kabotyanski E.A., Sakharov D.A. Monoamine-dependent behavioral states in the pteropod mollusc *Clione limacina*. In: Neurobiology of Invertebrates: Transmitters, Modulators and Receptors (ed. by J. Salanki and K. S.-Rozsa) (Symp. Biol. Hung. Vol. 36). Budapest: Akad. Kiado. 1988. P. 463-476.
41. Kabotyanski E.A., Sakharov D.A. Neuronal correlates of the serotonin-dependent behavior of the pteropod mollusc *Clione limacina* // Neurosci. Behav. Physiol. 1991. Vol. 21. P. 422-435.
42. Дьяконова В.Е. Роль опиоидных пептидов в поведении беспозвоночных (обзор) // Журн. эвол. биохим. физиол. 2001. Т. 37: С. 253-261.
43. Дьяконова В.Е. () Поведенческие эффекты октопамина и серотонина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии. Обзор // Усп. физиол. наук. 2007. Т. 38. С. 3-20.
44. Dyakonova V.E., Chistopolsky I.A., Dyakonova T.L., Vorontsov D.D., Sakharov D.A. Direct and decarboxylation-dependent effects of neurotransmitter precursors on firing of isolated monoaminergic neurons // J Comp Physiol A 2009. Vol. 195. P. 515-527.
45. Dyakonova T.L. Neurochemical mechanisms of the burst activity regulation in isolated endogenous oscillators of snail: role of monoamines and opioid peptides // Neurofisiologia (Kiev). 1991. Vol. 23. P. 472-480.
46. Syed N.I., Bulloch A.G., Lukowiak K. *In vitro* reconstruction of the respiratory central pattern generator of the mollusk *Lymnaea* // Science. 1991. Vol. 250. P. 282-285.
47. Moroz L.M. On the Independent Origins of Complex Brains and Neurons // Brain Behav. Evol. 2009. Vol. 74. P. 177-190.
48. Alania M., Sakharov D.A., Elliott C.J.H. Multilevel inhibition of feeding by a peptidergic pleural interneuron in the mollusc *Lymnaea stagnalis* // J. Comp. Physiol. A. 2004. Vol. 190: P. 379-390.
49. http://www.sfn.org/index.aspx?pagename=core_concepts&print=on
50. Сахаров Д.А. Наука о мозге – нейробиология. В кн: Актуальные проблемы биологической науки. М.: Просвещение. 1984. С. 86-100. (<http://sukharev.lib.ru/Sakharov/Neurobiology.htm>)
51. Grillner S., Hellgren J., Menard A., Saitoh K., Wikstrom M.A. Mechanisms for selection of basic motor programs – roles for the striatum and pallidum // TINS 2005. Vol. 28 P. 364-370.