



Островский

Михаил Аркадьевич –

академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой молекулярной физиологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий лабораторией физико-химических основ рецепции Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН.

Президент Физиологического общества им. И.П. Павлова.

Создатель отечественной научной школы в области молекулярной физиологии зрения.

М. А. Островский читает спецкурс лекций «Молекулярная физиология и биофизика зрения» на биологическом факультете МГУ и спецкурс лекций «Фото- и радиобиология зрения» в университете «Дубна». Является автором около 300 научных статей, соавтором двух монографий: «Молекулярные механизмы зрительной рецепции» (2002) и «Спектральная коррекция зрения: научные основы и практические приложения» (2005).

М.А. Островский удостоен престижной профессиональной награды – золотой медали РАН им. И.М. Сеченова и почетного звания «Заслуженный профессор Московского университета». Он лауреат двух премий Правительства РФ – в области образования (за учебник «Физиология человека») и в области науки и техники (за разработку и внедрение в офтальмологическую практику фотопротекторных хрусталиков с естественной спектральной характеристикой). Награжден орденом Дружбы и орденом Почёта, а также несколькими медалями. Имеет знак «Житель блокадного Ленинграда».



М.А. Островский

АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ О МОЗГЕ



Издательство
Московского университета

М.А. Островский

**АКТУАЛЬНЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ
СОВРЕМЕННОЙ
НАУКИ О МОЗГЕ**



Издательство
Московского университета
2010

УДК 612.821; 591.51
ББК 28.706
О 77

Рецензенты:

академик РАН и РАМН

В.А. Ткачук

доктор биологических наук, профессор

В.В. Шульговский

Островский М.А.

О 77 Актуальные направления современной науки о мозге. — М.: Издательство Московского университета, 2010. — 32 с.: ил.

ISBN 978-5-211-05874-3

Учебно-методическое пособие написано по материалам доклада, прочитанного автором на научной сессии «Мозг: фундаментальные и прикладные проблемы» общего собрания Российской академии наук 15 декабря 2009 г. В пособии подчеркивается междисциплинарный характер науки о мозге. Рассматриваются такие направления исследований, как эволюция и индивидуальное развитие, молекулярная физиология, физиология сенсорных систем, физиология движения, физиологические основы психических функций, нейроинформатика.

Пособие предназначено для студентов, аспирантов и преподавателей естественно-научных и гуманитарных факультетов университетов и других вузов. Может быть также полезно широкому кругу читателей, интересующихся проблемами мозга.

УДК 612.821; 591.51
ББК 28.706

ISBN 978-5-211-05874-3

© М.А. Островский, 2010

© Издательство Московского университета, 2010

Наука о мозге едина. Она включает соответствующие разделы не только физиологии, но и практически всех биологических и ряда медицинских дисциплин. В исследованиях мозга широко используются физика с ее выдающимися техническими достижениями, химия с ее безграничными возможностями синтеза новых препаратов (важно только знать, что синтезировать), а также математика и информатика, ибо настало время попытаться систематизировать огромный массив накопленных данных и построить, хотя бы в первом приближении, информационную теорию мозга. И, несомненно, наука о мозге привлекает психологию и философию. Историческая спираль познания мозга идет от философии древних греков, от рассуждений Платона о «духе и теле». Долгий путь философии привел к психологии, которая как научная дисциплина оформилась лишь к середине XIX в. Психология стимулировала становление физиологии мозга. Современная же физиология мозга на очередном витке спирали познания вновь привела к психологии и философии. И снова возник извечный философский вопрос: материальна или идеальна мысль как продукт деятельности мозга, во всяком случае мысль в ее высшей творческой форме?

Что касается физиологии, то одними из первых, кто начал перекидывать мост от физиологии к психологии, были наши великие ученые И.М. Сеченов и И.П. Павлов. Сеченов это сделал в середине XIX в. своими «Рефлексами головного мозга» (Павлов назвал его работу «гениальным взмахом сеченовской мысли»), а Павлов — своими условными рефлексами, которые вошли теперь в школьные учебники. Именно Сеченов и Павлов дали мощный толчок развитию российской физиологической школы, традиции которой сохранились до сих пор.

Достижения современной науки о мозге поразительны. Сейчас они вызывают к жизни грандиозные национальные проекты масштаба ядерного или космического. США и Китай уже начинают реализовывать такого рода проекты, которые направлены на улучшение здоровья человека и на создание новых информационных технологий. На этот вызов времени должна ответить и Россия. Научный потенциал у нас пока для этого имеется, нужна только поддержка государства.

Постараюсь обозначить актуальные, по моему разумению, направления в изучении мозга, а также назвать некоторых ученых и лаборатории, которые активно и на хорошем уровне работают по этим направлениям. Начну с новых методических подходов, никоим образом не отрицая, конечно, необходимости применения и развития других — традиционных и новейших методов. Что же касается важнейших направлений в изучении мозга, то, как представляется, могут быть выделены следующие:

- эволюция и индивидуальное развитие;
- молекулярная физиология;
- физиология сенсорных систем;
- физиология движения;
- физиологические основы психических функций (обучения, памяти, поведения, сознания);
- нейроинформатика (информационные и вычислительные подходы).

МЕТОДЫ, РЕВОЛЮЦИОНИЗИРУЮЩИЕ СОВРЕМЕННУЮ НЕЙРОБИОЛОГИЮ

Первая группа методов современной нейробиологии — это *визуализация нервных клеток и мозга в целом, регистрация их функциональной активности*. По существу, речь идет о трех уровнях визуализации: внутриклеточном, клеточном и уровне макроструктур мозга человека и позвоночных животных. На внутриклеточном уровне открывается возможность оптического наблюдения и изучения работы молекулярной «машинерии» клетки, например, с помощью ион-зависимых и потенциал-зависимых зондов (рис. 1). Когда мы говорим о «машинерии», то подразумеваем слаженную работу множества молекулярных механизмов, обеспечивающих нормальную работу живой клетки.

Реальным стало молекулярно-генетическое картирование экспрессии определенных генов. На клеточном уровне (например, на срезах мозга *in vitro*, у генетически измененных линий животных) возможна регистрация активности отдельных нейронов или групп нейронов мозга позвоночных и беспозвоночных животных. Наконец стала доступной визуализация локальной активности макроструктур мозга человека и позвоночных животных с помощью обширного комплекса методов оптического картирования, позитронно-эмиссионной (рис. 2) и функциональной магнитно-резонансной (рис. 3) томографии, электро- и магнитоэнцефалографии, картирования по суммарным вызванным потенциалам. Электроэнцефалография (ЭЭГ) (рис. 4) и магнитоэнцефалография (рис. 5) хорошо дополняют друг друга. То же самое можно сказать обо всех перечисленных методах. Идеальным, конечно, было бы использование их в комплексе. Действительно, если различные виды функциональной томографии в основном отвечают на вопрос: «где?», то электро- и магнитно-физиологические методы, непосредственно регистрирующие активность корковых и подкорковых структур мозга, позволяют ответить на вопрос: «как?».

Все эти методы крайне важны для изучения функций мозга, в том числе механизмов восприятия, хранения и извлечения информации, а еще шире — механизмов двигательного поведения, памяти, мышления и сознания.

Следует подчеркнуть, что в большинстве своем эти методы очень дороги, поэтому при планировании фундаментальных и прикладных нейробиологических исследований это надо иметь в виду.

Вторую группу методов, принципиально изменяющих возможности исследователя, составляют *генетические изменения нервных клеток и организма в целом (трансгенные и нокаутные животные)*.

Суть современных генно-инженерных технологий состоит в том, что они позволяют создавать — иногда даже применяют слово «конструировать» — животных (мышей), у которых активность избранных генов повышена или, наоборот, отключена. Речь идет о трансгенной и нокаутной технологиях, когда возможен, с одной стороны, перенос в геном дополнительного гена, а с другой — инактивация обеих копий генов (рис. 6).

Новейшее достижение подобных технологий — возможность отключить ген только в избранном виде клеток (например, в нейронах). Одна из немногих этими технологиями владеет лаборатория под руководством члена-корреспондента РАН С.А. Недоспасова в Институте молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН. В этой лаборатории получены мыши, у которых часть программ апоптоза — запрограммированной клеточной гибели — отменена. Такие мыши жизнеспособны (что принципиально важно!), но у них появляются тонкие структурные и функциональные аномалии, в том числе и в поведении. Подробное нейробиологическое изучение таких животных представляет огромный интерес.

ЭВОЛЮЦИЯ И ИНДИВИДУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

Невозможно понять природу мозга животных и человека с его высшими психическими способностями без осознания природы эволюционного процесса. В России эволюционное учение имеет давние традиции. Достаточно назвать зоологов А.Н. Северцова, И.И. Шмальгаузена, В.А. Догеля. Кстати, сам термин «эволюционная физиология» был предложен в 1914 г. А.Н. Северцовым.

С именами физиологов Л.А. Орбели (ленинградская академическая научная школа) и Х.С. Коштойнца (научная школа Московского университета) связано формирование и развитие эволюционной и сравнительной физиологии как фундаментального научного направления.

В 1956 г. Л.А. Орбели создал в Ленинграде Институт эволюционной физиологии, присвоив ему имя И.М. Сеченова. Вот уже более полувека в этом институте активно ведутся работы по эволюционной физиологии, причем на всех уровнях организации — от молекулярного до организменного и экосистемного. Важные исследования по эволюции и позвоночных, и беспозвоночных животных проводятся в лабораториях, воз-

главляемых академиками Ю.В. Наточиним и В.Л. Свидерским, членами-корреспондентами РАН Н.П. Весёлкиным и Л.Г. Магазаником, и в ряде других лабораторий этого института.

Особого внимания заслуживают беспозвоночные животные, изучение эволюции их нервной и сенсорных систем. Помимо фундаментальной, естественно-научной значимости, работы в этом направлении приобретают и практический интерес. Так, на последней конференции, посвященной зрению беспозвоночных животных (International Conference on Invertebrate Vision, Sweden, 2008), всерьез обсуждалась возможность создания новых систем аэронавигации, основанных на нейрофизиологических механизмах зрения и поведения насекомых.

Что касается эволюционного развития нервной системы, то, согласно представлению Ю.В. Наточина и Н.П. Весёлкина, возникшая на самых ранних этапах эволюции у примитивных одноклеточных организмов система химической регуляции и сигнализации никуда не исчезла: она оказалась полностью востребованной в возникшей гораздо позже нервной системе (рис. 7). Древняя система химической коммуникации сохранилась, например, в механизме синаптической передачи нервного сигнала. Система химической регуляции и сигнализации у одноклеточных организмов была необходима для поддержания постоянства (гомеостаза) внутриклеточной среды и организации поведения. Появление многоклеточных организмов потребовало более совершенной системы сигнализации, способной доставлять информацию быстро, целенаправленно и на сравнительно большие расстояния. Именно эта потребность привела к возникновению и совершенствованию нервной системы, эволюция которой породила изощренный мозг приматов и человека. Сохранившаяся же при этом химическая система регуляции и сигнализации эволюционировала в гормональную и специализированную нейроэндокринную системы. Эти «древние» системы жизненно необходимы для интеграции целостного организма, поддержания гомеостаза, регуляции важнейших функций мозга и висцеральных систем. Ключевой структурой, обеспечивающей такую регуляцию, является гипоталамус, включающий многие виды нейросекреторных нейронов.

Нейроэндокринная система играет решающую роль и в индивидуальном развитии организма. Изучение механизмов онтогенеза — актуальнейшее направление в современной науке о мозге. Этой проблемой в нашей стране успешно занимается академик М.В. Угрюмов и возглавляемая им лаборатория в Институте биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН.

Следует еще раз подчеркнуть, что без понимания принципов эволюции химической и нервной систем сигнализации и регуляции не

представляется возможным целенаправленно исследовать физиологические механизмы работы мозга животных и человека, подойти к пониманию патогенеза нервных и психических заболеваний.

Коротко остановимся теперь на самом позднем этапе эволюционного развития нервной системы — на эволюции мозга приматов. Конкретно речь идет о происхождении и эволюции языка. Язык (и это принципиально важно) — средство и коммуникации и мышления. Язык — важнейшая составная часть человеческого сознания. Первичным сознанием, т.е. элементарной рассудочной деятельностью, обладают и животные. Важный вклад в это сравнительное психофизиологическое направление исследований внес член-корреспондент РАН Л.В. Крушинский (биологический факультет МГУ), предложивший в свое время оригинальный метод изучения «экстраполяционных» рефлексов.

Человек — во многом из-за наличия языка — обладает высшей формой сознания. Природу человеческого сознания нельзя понять без понимания генетических основ и эволюционного развития языка. Важнейший признак эволюции, по И.И. Шмальгаузену, — это «нарастающий рост независимости от внешней среды». Благодаря сознанию и языку, как его важнейшей составной части, современный *Homo sapiens* достиг максимальной независимости от среды обитания.

Вопрос же о том, как и когда возник человеческий язык, остается открытым. Обсуждаются две возможности: язык появился в результате либо генетического «взрыва», либо постепенного естественного отбора мелких мутаций.

Независимо от ответа на вопрос о происхождении языка специалисты предлагают следующую датировку возникновения и развития языка на эволюционном древе отряда приматов, семейства гоминид, рода *Homo*. Около 2 млн лет назад у *Homo erectus* возник нейроанатомический субстрат языка. Около 1 млн лет назад появился протоязык у *Homo habilis*. И лишь сравнительно недавно, примерно 75 тыс. лет назад, полностью сформировался язык у *Homo sapiens* (рис. 8). Исследования по этому интереснейшему междисциплинарному направлению, находящемуся на стыке физиологии и лингвистики (нейролингвистика), активно ведутся во всем мире. У нас этим успешно занимается профессор Т.В. Черниговская в Санкт-Петербургском государственном университете.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Молекулярная физиология — фундамент физиологии вообще и нейробиологии в частности. Ее предмет — элементная база и молекуляр-

ная машинерия клетки. Это направление находится в фокусе интересов всех физиологических дисциплин, в первую очередь нейробиологии.

Молекулярная физиология — наука постгеномной эры. Ген, а следовательно, и геном кодирует белки. Но ген кодирует лишь устройство белка, а не программу сборки белков в белковые «машинки». Расшифровка структуры генома мало что говорит о том, как именно он работает. Вот почему сейчас, когда стали известны геномы растений, животных и человека, задача состоит в том, чтобы понять, как геном строит клетку и как регулирует ее работу. Иными словами, на очереди — изучение сложных систем. Самой простой и вместе с тем сверхсложной биологической системой является живая клетка. Именно поэтому молекулярная физиология становится наукой постгеномной эры.

Обратимся к молекулярной физиологии нейронов мозга. Приведем некоторые цифры. Мозг взрослого человека содержит около 100 млрд нервных клеток и около 100 трлн контактов между ними, которые называются синапсами. Когда обсуждают принципы передачи и обработки информации в мозге и при этом говорят о нервных сетях, то нельзя забывать, что «нервные сети» — это виртуальное, сугубо информационное понятие. На самом деле нервная система — это не сеть и не синцитий, как думали раньше, а великое множество отдельных клеток — нейронов, контактирующих друг с другом (рис. 9). Идея о том, что нервная система — не сеть, а множество отдельных нейронов, образующих многочисленные контакты друг с другом, была высказана в самом конце XIX в. великим испанским нейростологом С. Рамон-и-Кахалем.

Передача информации от клетки к клетке осуществляется с помощью электрических и химических сигналов. Одна из ключевых задач молекулярной физиологии как раз и состоит в том, чтобы понять механизм распространения электрического сигнала по длинному (аксону) и короткому (дендриту) отросткам нервной клетки и механизм его химической (эволюционно древней) передачи от нейрона к нейрону в месте контакта (в синапсе). Распространение электрического сигнала (речь идет об ионных токах — положительно заряженных ионах калия, натрия, кальция и отрицательно заряженных ионах, например, хлора) и его передача в синапсе обеспечиваются молекулярной «элементной базой» нервной клетки. Носителями химической передачи нервного сигнала в синапсе (нейропередатчиками, или нейромедиаторами) обычно служат низкомолекулярные соединения, такие, как ацетилхолин, глутамат, дофамин и ряд других веществ.

К «элементной базе» нервной клетки следует отнести мембранные белки, которые как бы «вставлены» в биологическую мембрану. К числу таких встроенных белков принадлежат рецепторы и каналы. Через ионные каналы селективно переносятся положительно либо отрица-

тельно заряженные ионы. Рецепторы же — это мембранные белки, на которые «сажаются» и с которыми взаимодействуют молекулы нейротрансмиттера. Важно подчеркнуть, что в состав белков-рецепторов входят как собственно рецепторная часть, «узнающая» и связывающая молекулу нейротрансмиттера, так и канальная часть, через которую ионы переносятся. «Классическими» ионными каналами являются многочисленные потенциал-зависимые каналы, которые открываются и закрываются благодаря изменению электрического напряжения (электрического потенциала) на мембране. Именно ионные каналы обеспечивают распространение электрического сигнала (нервного импульса) по отросткам нервных клеток. Последовательностью нервных импульсов закодирована информация, которая передается от нейронов к нейронам. По существу, это информационный «язык» мозга. В отличие от потенциал-зависимых ионных каналов, каналы в составе белковых рецепторов, обеспечивающие синаптическую передачу, управляются химическим веществом — нейротрансмиттером (рис. 10).

Еще одно многочисленное и важнейшее семейство белковых рецепторов — это рецепторы, которые «управляют» не ионными каналами, а другими белками. Открыты они были много позже и, как выяснилось, играют ключевую роль во внутриклеточной передаче и обработке сигналов. Конкретно речь идет о белках-рецепторах, взаимодействующих с G-белками, названными так потому, что они способны связывать и разрушать молекулу ГТФ (англ. GTP). G-Белки являются универсальными посредниками при внутриклеточной передаче световых, химических (вкус, обоняние), нервных, гормональных сигналов к другим белкам, ответственным за вполне определенную, специфическую функцию живой клетки. Поэтому их называют также сигнальными белками.

Наиболее изученным представителем огромного «суперсемейства» G-белок-связывающих рецепторов является светочувствительный зрительный белок родопсин. Его первичная структура (аминокислотная последовательность) и топография в фоторецепторной мембране зрительной клетки были установлены в начале 1980-х гг. академиком Ю.А. Овчинниковым и его сотрудниками из Института биоорганической химии РАН, который носит теперь имена М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова. Почти одновременно данные о первичной структуре родопсина опубликовала и группа американских авторов под руководством П. Харгрейва.

Итак, потенциал-зависимые ионные каналы, белки-рецепторы со встроенными каналами и белки-рецепторы, управляющие другими белками, могут рассматриваться как «элементная база» нервной, рецепторной или любой иной клетки организма.

На современном витке спирали познания живой клетки требуется детальное описание трехмерной структуры белков-каналов и белков-рецепторов, понимание тонкостей их взаимодействия с маленькими молекулами нейротрансмиттеров и большими молекулами других белков, в первую очередь G-белков. Пути исследования трехмерной структуры каналов и рецепторов более или менее ясны. Основная проблема заключается в кадрах, современном оборудовании, дорогих реактивах и активной научной политике. Совершенно очевидно, что только фундаментальное знание физиологической нормы позволит понять природу нарушений «элементной базы» клетки. Другого пути для выяснения молекулярных механизмов возникновения и развития заболеваний, для создания новых лекарств, для осознанного лечения, в частности, нервных и психических заболеваний просто не существует. Мировое научное сообщество это прекрасно понимает. Именно поэтому за выдающиеся успехи в изучении ионных каналов и белков-рецепторов присуждена не одна Нобелевская премия.

В нашей стране в этой области молекулярной физиологии успешно работают довольно много сильных ученых, научных школ, лабораторий и групп. Большая поддержка данному направлению была оказана в 1970-е гг. Академией наук. В те годы академик Ю.А. Овчинников организовал ряд целевых проектов, в том числе «Родопсин», «Ионный канал». В рамках этих проектов активно проводились комплексные междисциплинарные исследования рецепторов и каналов, были опубликованы работы мирового класса.

Огромный вклад в изучение ионных каналов внес академик П.Г. Костюк и его научная школа. В 2009 г. за работы в этой области П.Г. Костюку была присуждена золотая медаль имени И.М. Сеченова РАН. Многочисленные ученики П.Г. Костюка успешно работают сейчас и в России, и на Украине, и во многих странах ближнего и дальнего зарубежья. Одним из ярких представителей костюковской школы является член-корреспондент РАН и академик Национальной академии наук Украины О.А. Крышталь.

У нас есть замечательная научная школа профессора Б.И. Ходорова. Его статьи, обзоры и монографии, посвященные ионным каналам и возбудимости нервных клеток, стали классическими.

Исследования ионных каналов нервных клеток ведутся на самом высоком уровне членом-корреспондентом РАН Г.Н. Можайевой и ее молодыми учениками в Институте цитологии РАН в Петербурге.

Исключительно важное направление — исследование модельных систем, т. е. искусственных мембран и «вставленных» в них ионных каналов. В этой области у нас давно и плодотворно работает член-коррес-

пондент РАН Ю.А. Чизмаджев и его научная школа в Институте физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН.

Таким образом, мы занимаем достойное место в мировой науке в области изучения ионных каналов, рецепторов, нейротрансмиттеров и механизмов синаптической передачи.

Как уже говорилось, в мозге около 100 трлн синаптических контактов. Но синапс — не просто контакт между клетками, это сложнейшее молекулярное устройство. По существу, в синапсе протекают все процессы, обуславливающие основные виды мозговой деятельности: восприятие, движение, обучение, поведение, память. Синапс — настолько важная нейробиологическая структура, что его изучение вылилось в отдельную область науки — синаптологию. В синапсе различают три основные части: пресинаптическое окончание — расширенное окончание длинного отростка нервной клетки (аксона), узкую синаптическую щель и, наконец, постсинаптическое окончание — окончание короткого отростка нервной клетки (дендрита), воспринимающего нервный сигнал (рис. 11). Внутри расширенного пресинаптического окончания находятся мелкие пузырьки (везикулы). В них-то и заключено химическое вещество — нейротрансмиттер, которое высвобождается в синаптическую щель. Все это — азы синаптологии. Важно, что и пресинаптическое окончание с его везикулами и каналами, и постсинаптическое окончание с его белками-рецепторами и белками-каналами — это целый молекулярный мир, требующий дальнейшего глубокого изучения.

Традиции изучения этого мира восходят у нас к 1920–1930-м гг., к казанской (А.В. Кибяков и его ученики), петербургской (Л.А. Орбели и его ученики), московской (Х.С. Коштойац и его ученики) физиологическим научным школам.

Большое влияние на развитие синаптологии в нашей стране оказал ученик Х.С. Коштойаца академик Т.М. Турпаев. Еще в 1946 г. в журнале «Nature» Х.С. Коштойац и Т.М. Турпаев опубликовали статью (в то время публикация в «Nature» сама по себе была чудом), в которой фактически впервые ими были представлены результаты, свидетельствовавшие о белковой природе синаптического рецептора, взаимодействующего с нейротрансмиттером.

В 1960–1980-е гг. работы мирового класса, касавшиеся синапсов спинного мозга и эволюции синаптической передачи, были выполнены членом-корреспондентом РАН А.И. Шаповаловым в Институте эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова. Исследования в этом направлении успешно продолжаются в этом институте и сейчас членами-корреспондентами РАН Л.Г. Магазаником и Н.П. Веселкиным. Совсем недавно Л.Г. Магазаник и его ученик Д.Б. Тихонов опубликовали

очень интересную работу об эволюции глутаматных рецепторов — важнейшего класса белковых рецепторов центральной нервной системы и мозга. Глутамат — ключевой возбуждающий нейротрансмиттер. Рецептор к нему — классический ионотропный рецептор, содержащий «узнающую» глутамат часть и регулируемый ионный канал. Глутаматный рецептор, как оказалось, — один из самых древних: его предшественники найдены даже у растений и прокариот (примитивных одноклеточных безъядерных организмов). Понимание эволюции, знание пространственной организации и молекулярной физиологии этих рецепторов позволяет лаборатории Л.Г. Магазаника вести осмысленный, целенаправленный поиск новых нейро- и психотропных препаратов. В этой лаборатории установлена, например, такая тонкость: наиболее безопасны, эффективны и перспективны в качестве потенциальных лекарств препараты, которые селективно действуют именно на канальную, а не на рецепторную часть глутаматного рецептора. Такие препараты проходят сейчас испытания на животных.

Другой важнейший белковый синаптический рецептор — ацетилхолиновый. Именно с него началась в 1920-е гг. история исследования химической передачи нервных сигналов в синапсе. Ионотропный белок-рецептор к ацетилхолину — холинорецептор — в настоящее время прекрасно изучен. В деталях описаны молекулярная структура и функции его рецепторной и канальной частей, установлены места связывания с ацетилхолином и с молекулами-блокаторами. Приоритетные исследования в этой важной области синаптологии ведут члены-корреспонденты РАН В.И. Цетлин и Е.В. Гришин в Институте биоорганической химии.

Успешно развивается синаптология традиционно сильной казанской физиологической школой. Член-корреспондент РАН Е.Е. Никольский (Казанский институт биохимии и биофизики РАН) и член-корреспондент РАМН А.Л. Зефирова (Казанский государственный медицинский университет) совместно со своими многочисленными молодыми сотрудниками подробно изучают синапс между нервной и мышечной клетками. Важно подчеркнуть, что принципы химической передачи в нервно-мышечных синапсах и синапсах мозга едины, но экспериментировать на нервно-мышечных синапсах гораздо удобнее. Именно на них были проведены основополагающие исследования механизмов синаптической передачи, удостоенные Нобелевской премии. Именно на них была открыта квантовая природа выделения нейротрансмиттеров из пресинаптического окончания, зарегистрированы электрические токи одиночных ионных каналов. Казанскими физиологами выполнены пионерные работы по некантовому выделению нейротрансмиттеров из пресинаптических окончаний, по изучению механизмов обратного захвата синап-

тических пузырьков, по регистрации физиологической активности одиночных ионных каналов.

Следует снова повторить: эти фундаментальные исследования — основа для осмысленного, обоснованного, целенаправленного поиска новых лекарственных препаратов. Ибо именно в синапсе следует искать причины нервных и психических расстройств, именно с синапсом связана нейро- и психофармакология прошлого, настоящего и будущего. Прав известный химик-синтетик, академик Н.С. Зефилов, недавно сказавший в интервью газете «Поиск»: «Если мы действительно хотим иметь новые лекарства, то они могут выйти только из фундаментальной науки, из академических институтов».

Когда речь идет о молекулярной физиологии и молекулярной медицине, о патогенезе нервных и психических заболеваний, о поиске эффективных лекарств, нельзя забывать о новом, постгеномном направлении — полиморфизме генов. Полиморфными принято называть гены, которые представлены несколькими разновидностями — аллелями. Масштабы полиморфизма таковы, что между последовательностями ДНК двух людей, если только они не однояйцевые близнецы, существуют миллионы различий. Понимание патогенеза полигенных и моногенных заболеваний требует учета полиморфизма вовлеченных в эти заболевания генов. Более того, полиморфные особенности некоторых людей, к счастью очень и очень редко, превращают широко распространенное, вполне безопасное лекарство в токсический агент. Нелучайно поэтому возникли разговоры об индивидуальной медицине. Примером важности полиморфизма генов в психиатрии может служить полиморфизм гена фермента, ответственного за биосинтез серотонина — еще одного важнейшего нейротрансмиттера в мозге. Как оказалось, развитие депрессий у некоторых групп человеческой популяции прямо связано с полиморфизмом этого гена. Поэтому мониторинг генов человека становится актуальным направлением нейробиологии и молекулярной медицины. Такой мониторинг может привести как к пониманию особенностей высших психических функций у различных групп людей и причин многих нервных и психических заболеваний, так и к совершенствованию стратегии поиска лекарств нового поколения.

Следует отметить, что согласно мнению известного фармаколога С. Снайдера (J. Neurosci. 2009. V. 29, N 41. P. 12717–12721) основные лекарства, используемые в психиатрии, — нейролептики, антидепрессанты, седативные (успокаивающие) средства — были предложены в 1950-х и начале 1960-х гг. Затем эти препараты были существенно улучшены: созданы лекарства с исключительно высоким сродством и селективностью к белкам-рецепторам, лекарства с минимальной побочной токсичностью. Но крупного прорыва в создании принципиально новых

лекарств с тех пор не произошло. Не исключено, что такой прорыв произойдет в ближайшем будущем. Об этом говорит лавинообразное накопление экспериментальных данных в области молекулярной физиологии. Конкретно речь идет о внутриклеточной «машинерии», тонкостях молекулярных механизмов синаптической передачи, знаниях о структуре и функции нормальных и дефектных генов и белков. У российских ученых есть все основания для участия в этом мировом процессе при условии сильной и своевременной государственной поддержки.

Следует сказать несколько слов об образовании. Современный курс молекулярной физиологии является одним из центральных в системе физиологических дисциплин. Такой курс — основа для понимания всех физиологических процессов, включая высшие функции мозга. Именно поэтому в октябре—декабре 2009 г. в Научно-образовательном центре МГУ имени М.В. Ломоносова нами был организован межфакультетский цикл лекций по молекулярной физиологии. Лекции касались различных аспектов: молекулярной физиологии каналов и синапсов, сердечной деятельности и иммунной системы, зрения и памяти, их читали наши ведущие, мирового класса специалисты. Лекции записывались на DVD, и скоро с ними смогут познакомиться студенты и аспиранты различных вузов.

ФИЗИОЛОГИЯ СЕНСОРНЫХ СИСТЕМ

Получение, переработка и анализ информации о картине внешнего мира и о внутреннем состоянии организма — основа основ деятельности мозга. Если рассматривать мышление как создание глобальной модели мира, то сенсорные системы вносят решающий вклад в создание предметной модели мира, обеспечивают конкретное мышление, которое лежит в основе абстрактного мышления и всех остальных высших психических функций.

В России физиология сенсорных систем — традиционно одно из сильных направлений. У его истоков стояли физиолог Л.А. Орбели и физик С.И. Вавилов. Именно они еще в 1930-е гг. дали мощный толчок фундаментальным и прикладным исследованиям сначала в области физиологии зрения, которой сами занимались, а затем слуха и других сенсорных модальностей. Многие активно работающие сейчас физиологи — прямые или косвенные «научные внуки» Л.А. Орбели.

В работе любой сенсорной системы можно выделить три основных этапа. Первый — сенсорная рецепция, т.е. восприятие и преобразование энергии внешнего воздействия — светового (зрение), механического (осязание, слух) или химического (вкус, обоняние) — в физиологический

сигнал. Под физиологическим сигналом понимается изменение электрического потенциала на клеточной мембране рецепторной клетки различной модальности. Второй этап — передача и информационная обработка сигнала на всех уровнях сенсорной системы: от рецепторного до специализированных подкорковых и корковых отделов головного мозга. Наконец, третий — формирование в коре головного мозга субъективного образа объективного внешнего мира, выявление его биологической значимости. Каждый из этапов — предмет для изучения специалистами различных областей знаний.

Сенсорная рецепция — область молекулярной и клеточной физиологии. В России в этой области активно и на хорошем уровне работают лаборатории профессора В.И. Говардовского в Институте эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН в Петербурге (фоторецепция), доктора биологических наук С.С. Колесникова в Институте биофизики клетки РАН в Пущино (вкусовая рецепция), группы доктора биологических наук О.А. Синешёкова (эволюция фоторецепции) и профессора П.П. Филиппова (фоторецепция) в Московском университете, лаборатории академика М.А. Островского в Институте биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН (фоторецепция) и ряд других групп и лабораторий.

Передача и обработка сенсорной информации от рецепторных клеток до коры мозга — в основном предмет нейрофизиологии. Оpozнание и формирование субъективного образа внешнего мира, оценка его биологической и смысловой значимости — предмет нейро- и психофизиологии. В этой области сенсорной физиологии плодотворно работают лаборатории недавно скончавшегося академика И.А. Шевелёва в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (детекция признаков изображения высших порядков в зрительной коре), профессора Ю.Е. Шелепина (ученика и преемника профессора В.Д. Глезера) в Институте физиологии имени И.П. Павлова РАН (кодирование и переработка зрительной информации и опozнание зрительных образов), члена-корреспондента РАН Я.А. Альтмана также в Институте физиологии имени И.П. Павлова РАН (кодирование и переработка слуховой информации, бинауральный слух, опozнание слуховых образов), профессора А.Я. Супина в Институте экологии и эволюции имени А.Н. Северцова (кодирование и переработка слуховой информации и опozнание слуховых образов у животных и человека), а также ряд других лабораторий и кафедр.

Состояние, уровень понимания и перспективы развития каждого из этапов функционирования сенсорной системы можно продемонстрировать на примере зрительной системы. Начнем со зрительной рецепции. Достаточно подробно изучены в настоящее время молекуляр-

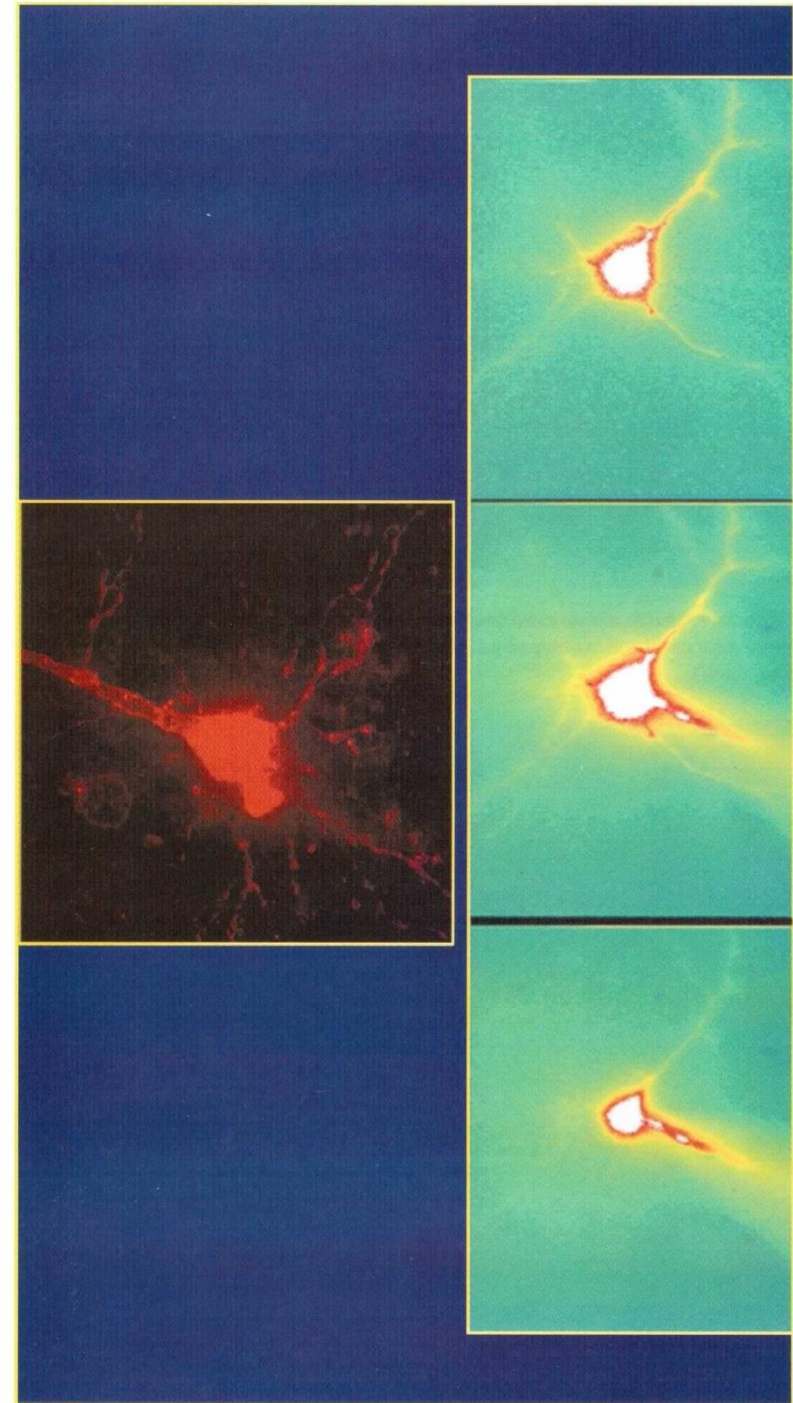


Рис. 1. Оптическая регистрация электрической активности и распределения ионов кальция в одиночной нервной клетке мозга крысы (П.М. Балабан, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН)

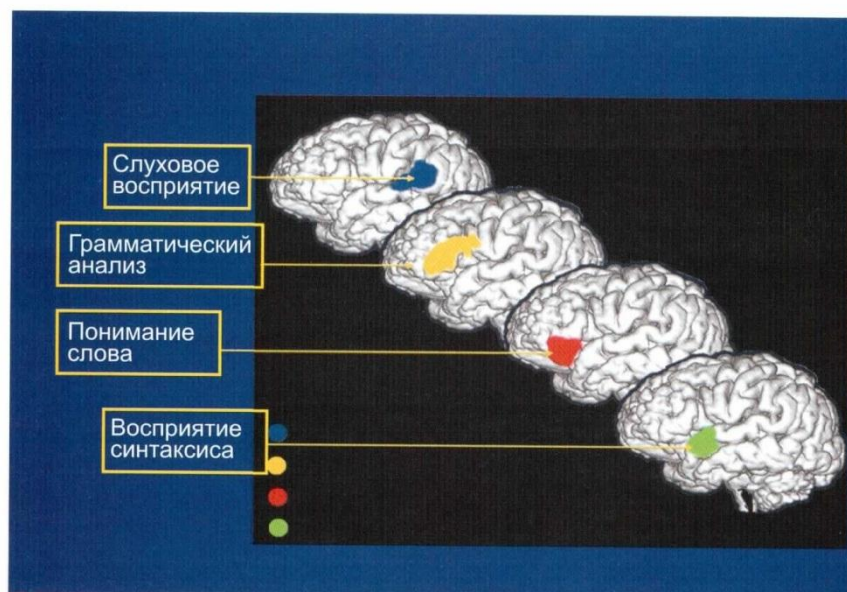


Рис. 2. Области коры головного мозга, участвующие в обеспечении речи (метод позитронно-эмиссионной томографии, Институт мозга человека РАН имени Н.П. Бехтеревой)

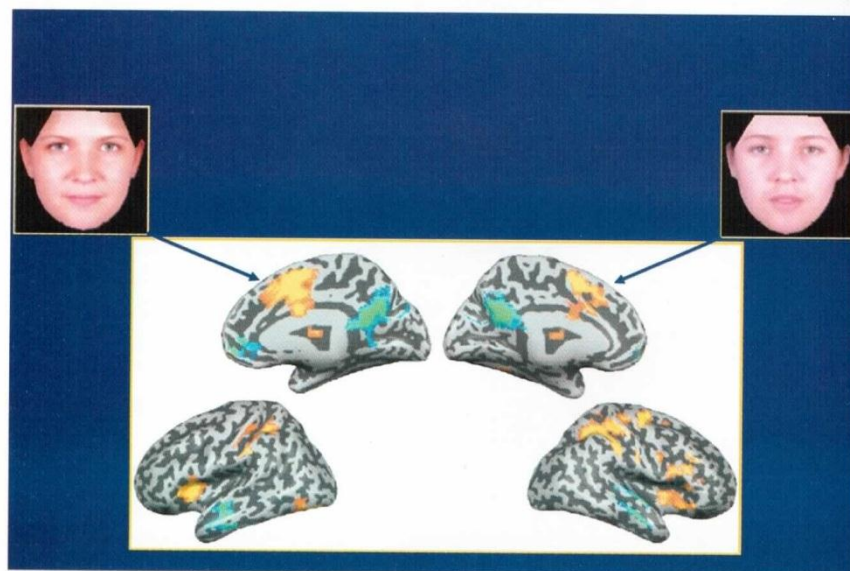


Рис. 3. Активность различных областей коры головного мозга человека в зависимости от привлекательности женского лица (метод функционального ядерного магнитного резонанса, пространственное разрешение от 10 мкм до 3 мм, временное разрешение от единиц до десятков миллисекунд) (Chatterjee et al., 2008)

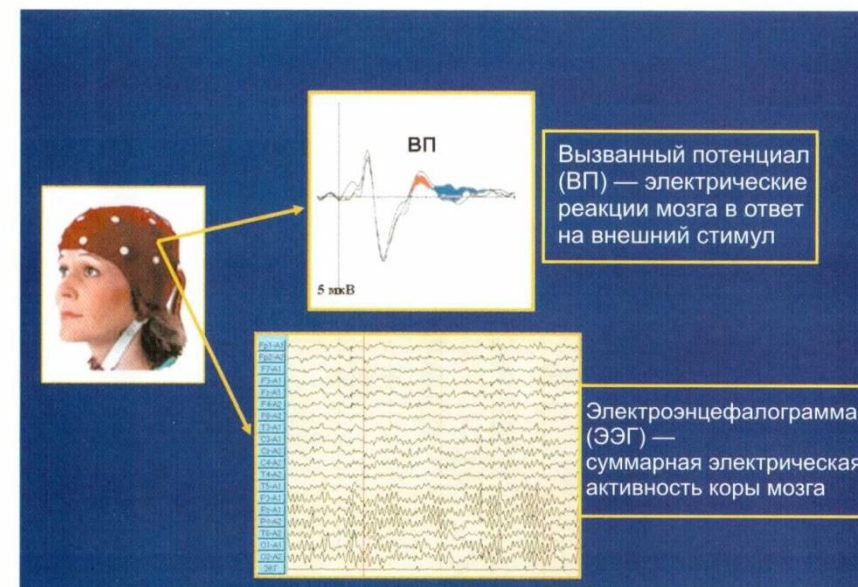


Рис. 4. Электрофизиологическая регистрация нейронной активности коры головного мозга

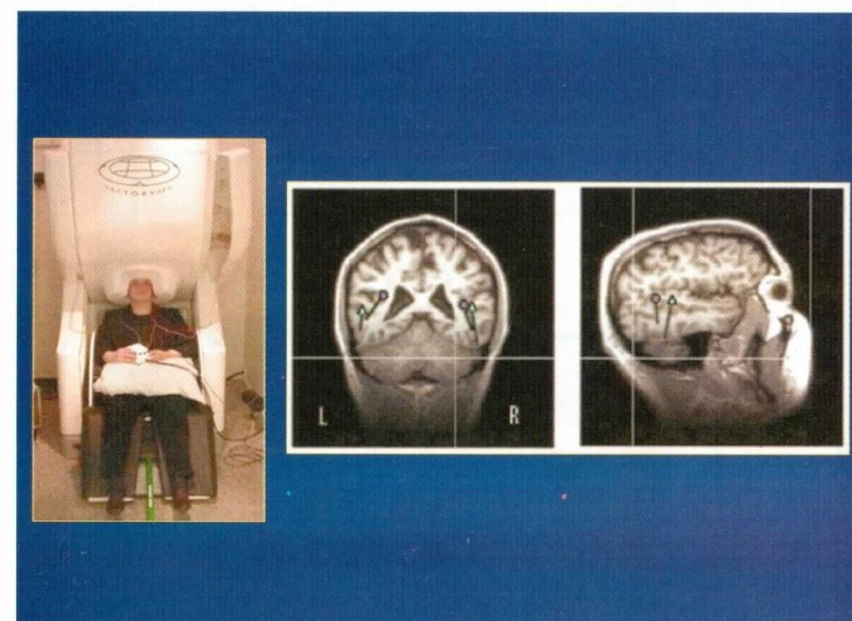


Рис. 5. Поля, излучаемые мозгом (от 10 фТл до 1 пТл), регистрируемые методом магнитоэнцефалографии (Sysoeva et al., 2006)

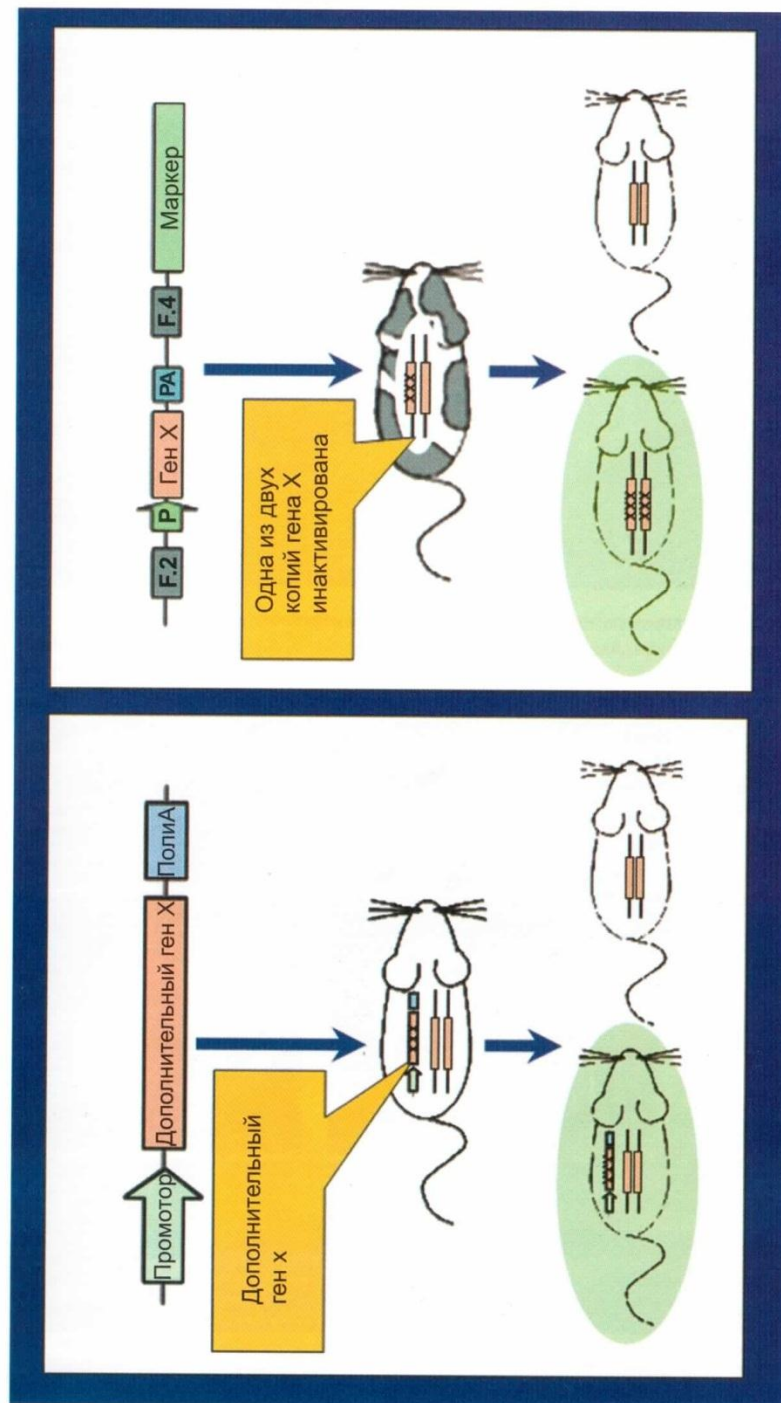


Рис. 6. Трансгенная и нокаутная технологии. Слева – трансгенноз (перенос в геном дополнительного гена), справа – нокаутирование (инактивация обеих копий генов)

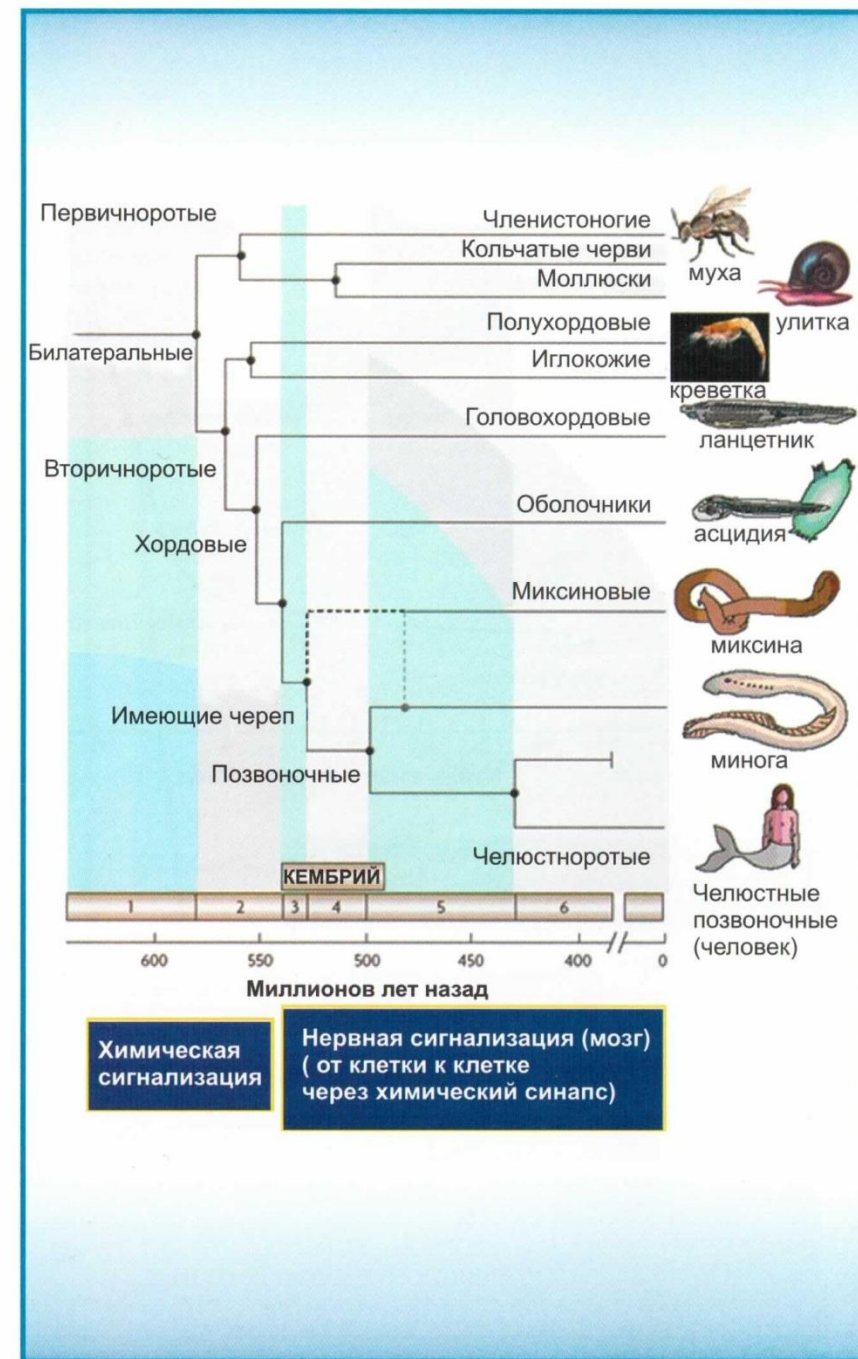
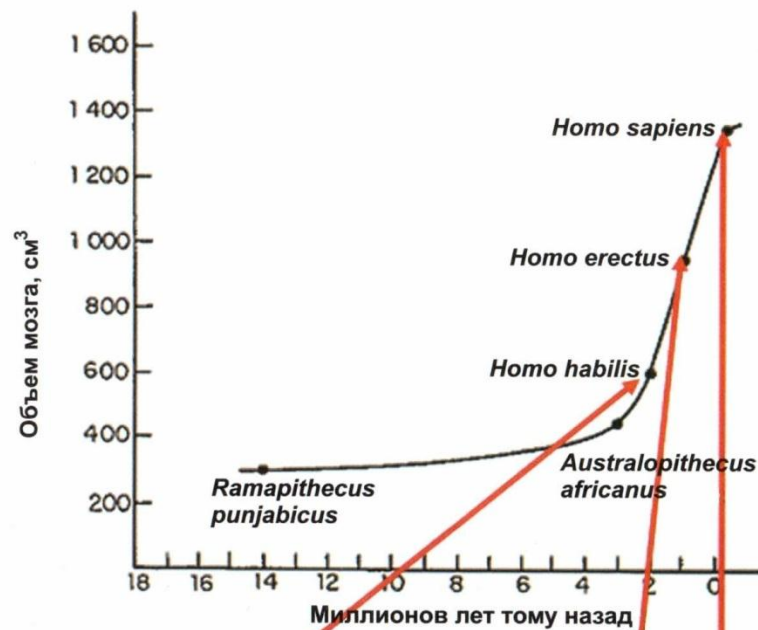


Рис. 7. Эволюционное древо животного царства



Нейроанатомический субстрат языка —
2 млн лет назад

Протоязык — 1 млн лет назад

Полностью сформированный язык —
75 тыс. лет назад

Рис. 8. Эволюция языка (коммуникация и мышление) (отряд приматы, семейство гомониды, род *Homo*)

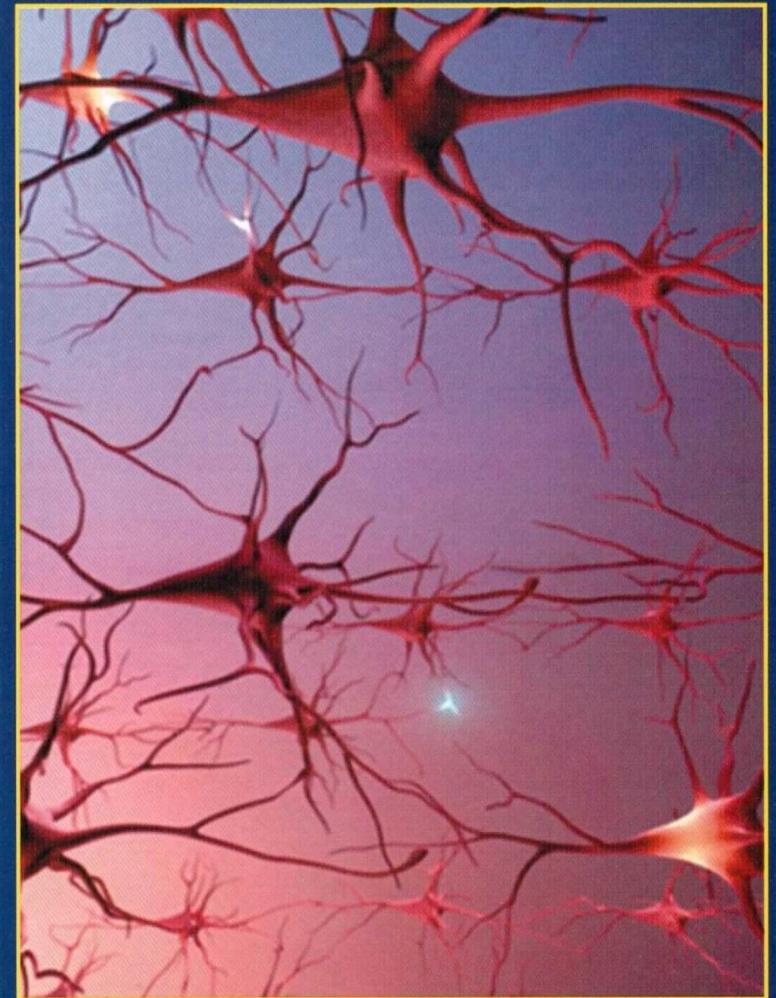


Рис. 9. Нейронная сеть мозга млекопитающих

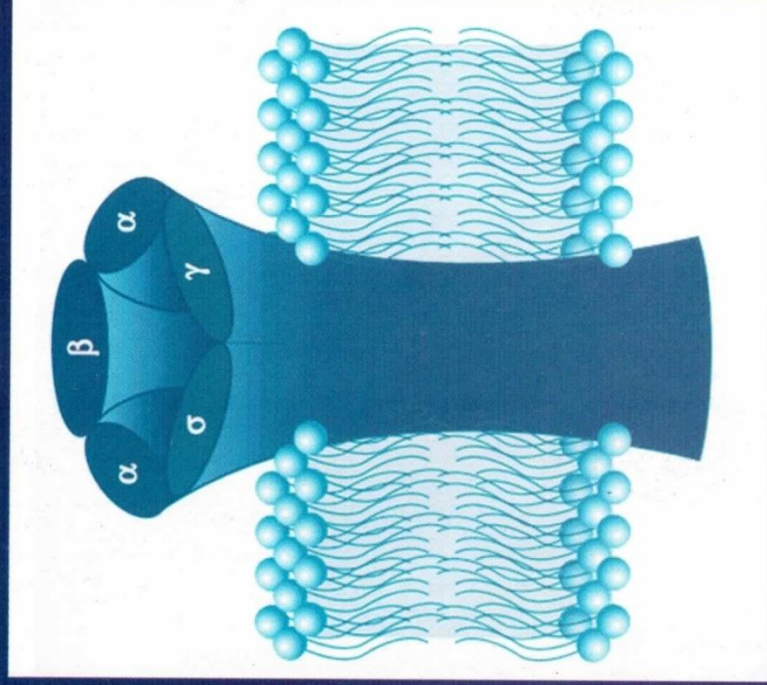


Рис. 10. Ионные каналы – ключевые молекулярные «чипы» живой клетки

СИНАПС (ацетилхолиновый)

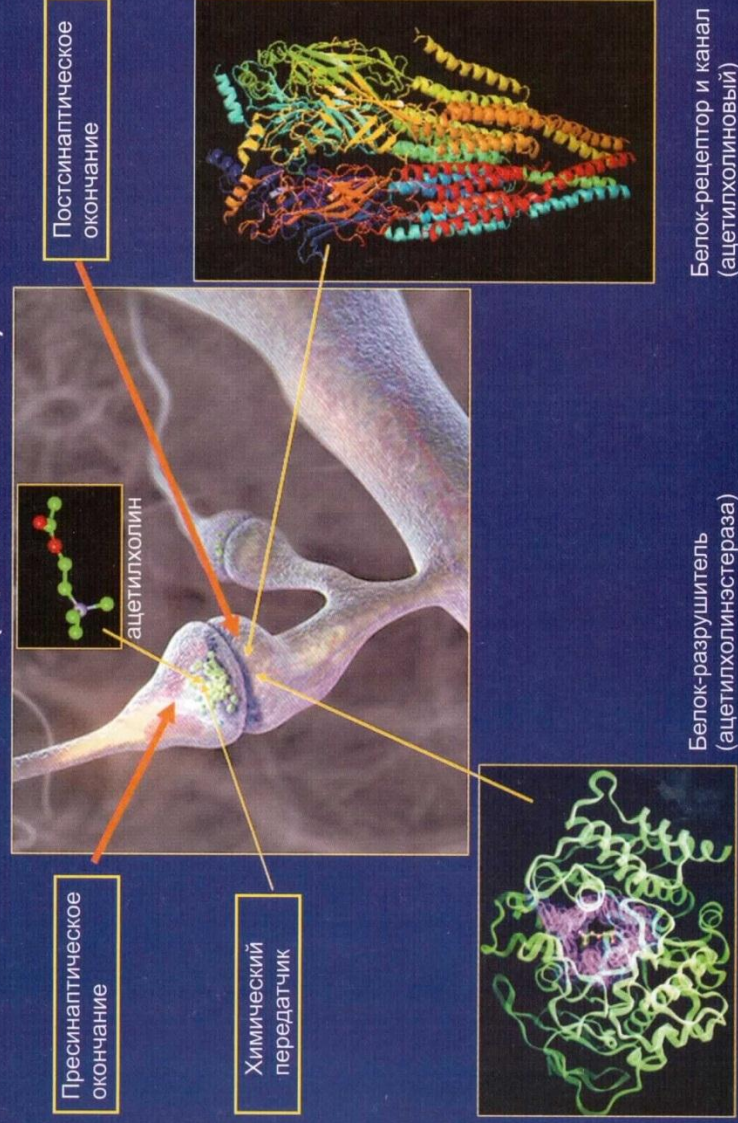
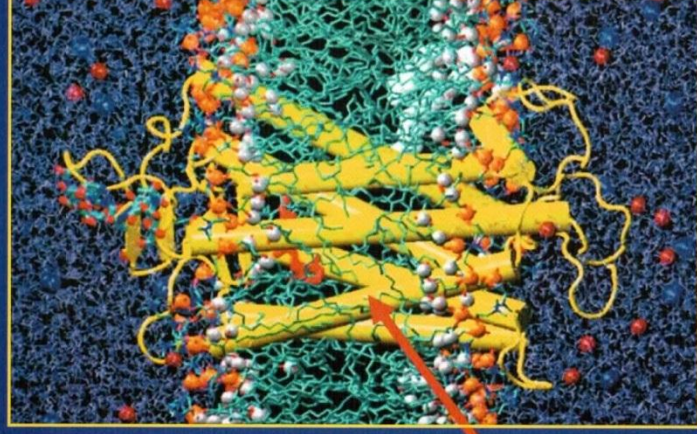
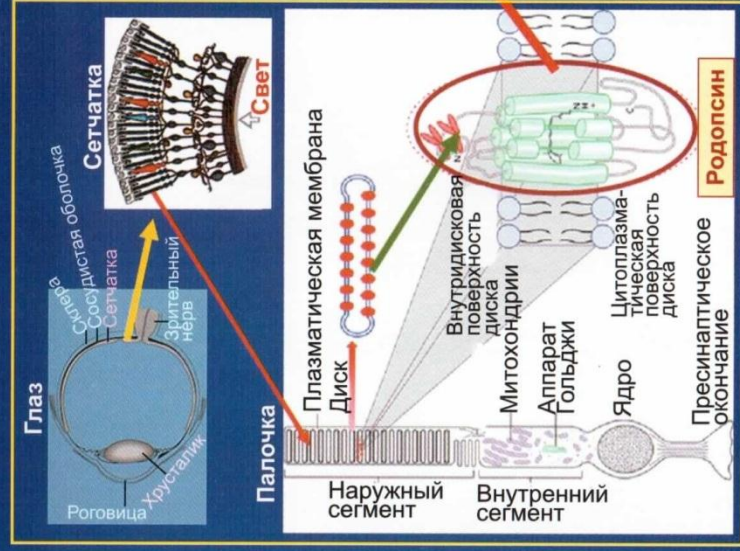


Рис. 11. Реконструкция ацетилхолинового синапса между двумя нервными клетками



Молекула родопсина в мембране

Рис. 12. Фоторецепция. Светочувствительный зрительный пигмент родопсин. Слева — глаз → сетчатка → зрительная клетка (палочка) → фоторецепторная мембрана → зрительный пигмент родопсин. Справа — трехмерная структура молекулы родопсина

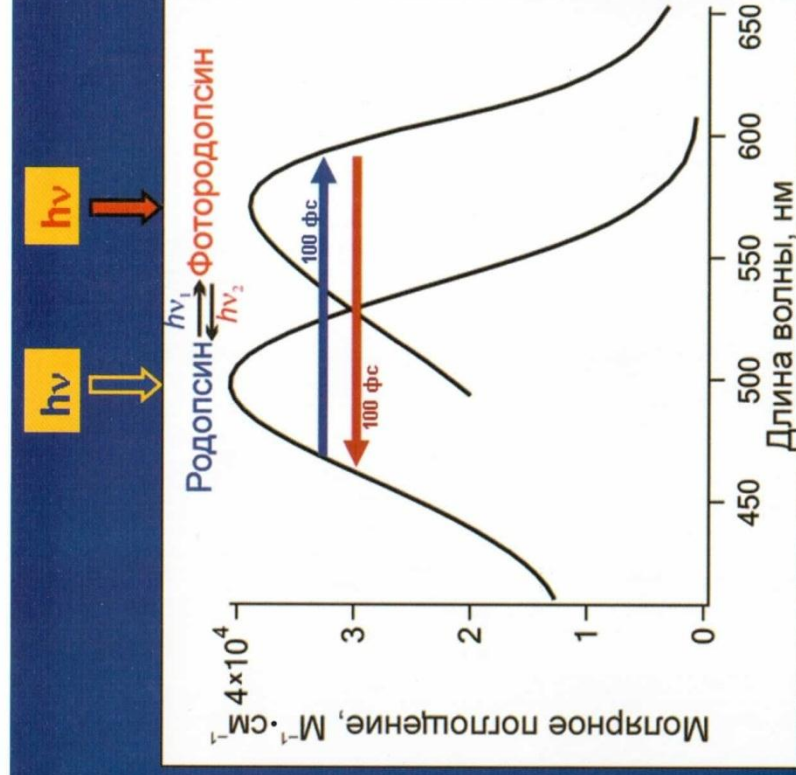


Рис. 13. Сверхбыстрая фотообратимая реакция родопсина (в фемтосекундной шкале времен при комнатной температуре)

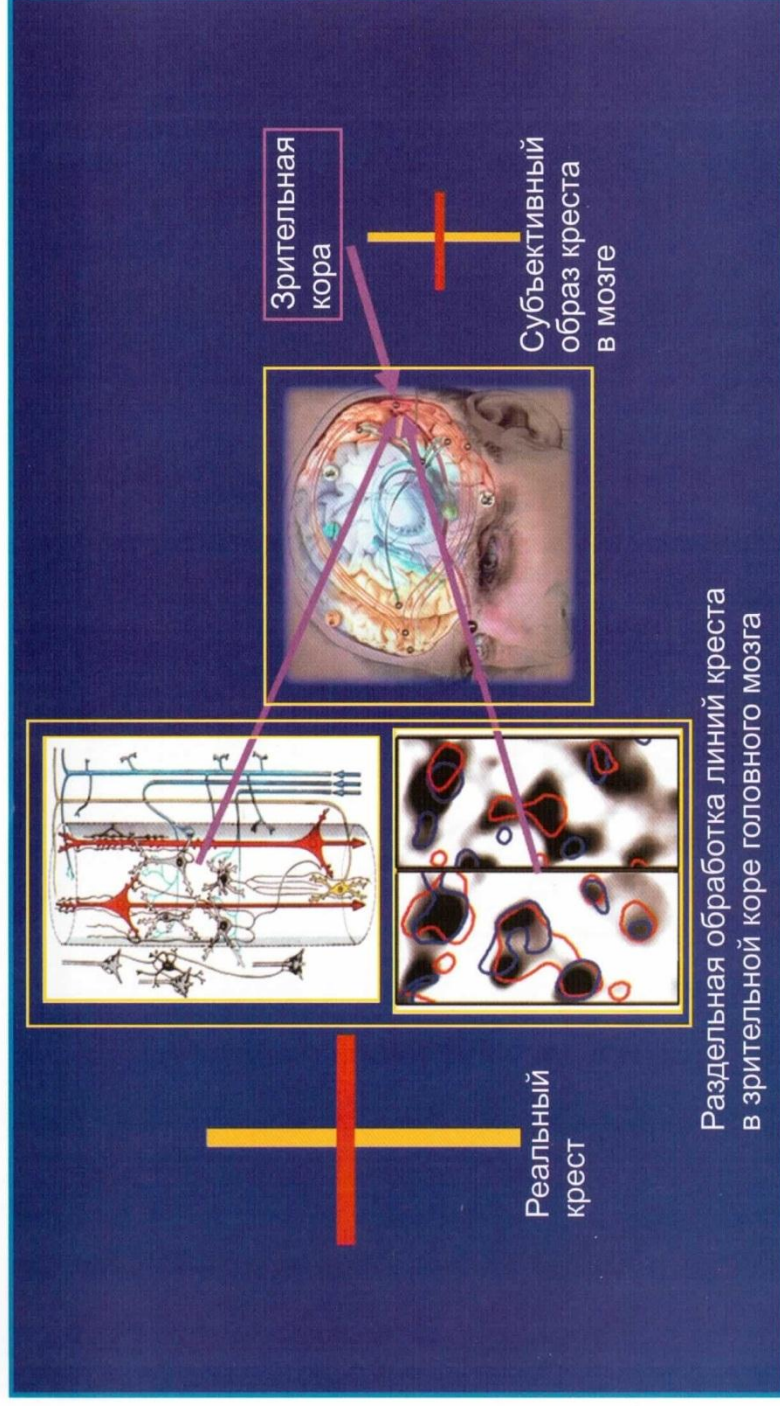


Рис. 14. Принципы обработки зрительной информации в мозге: детекторное и позиционное кодирование (И.А. Шевелев, И.В. Бондарь, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН)

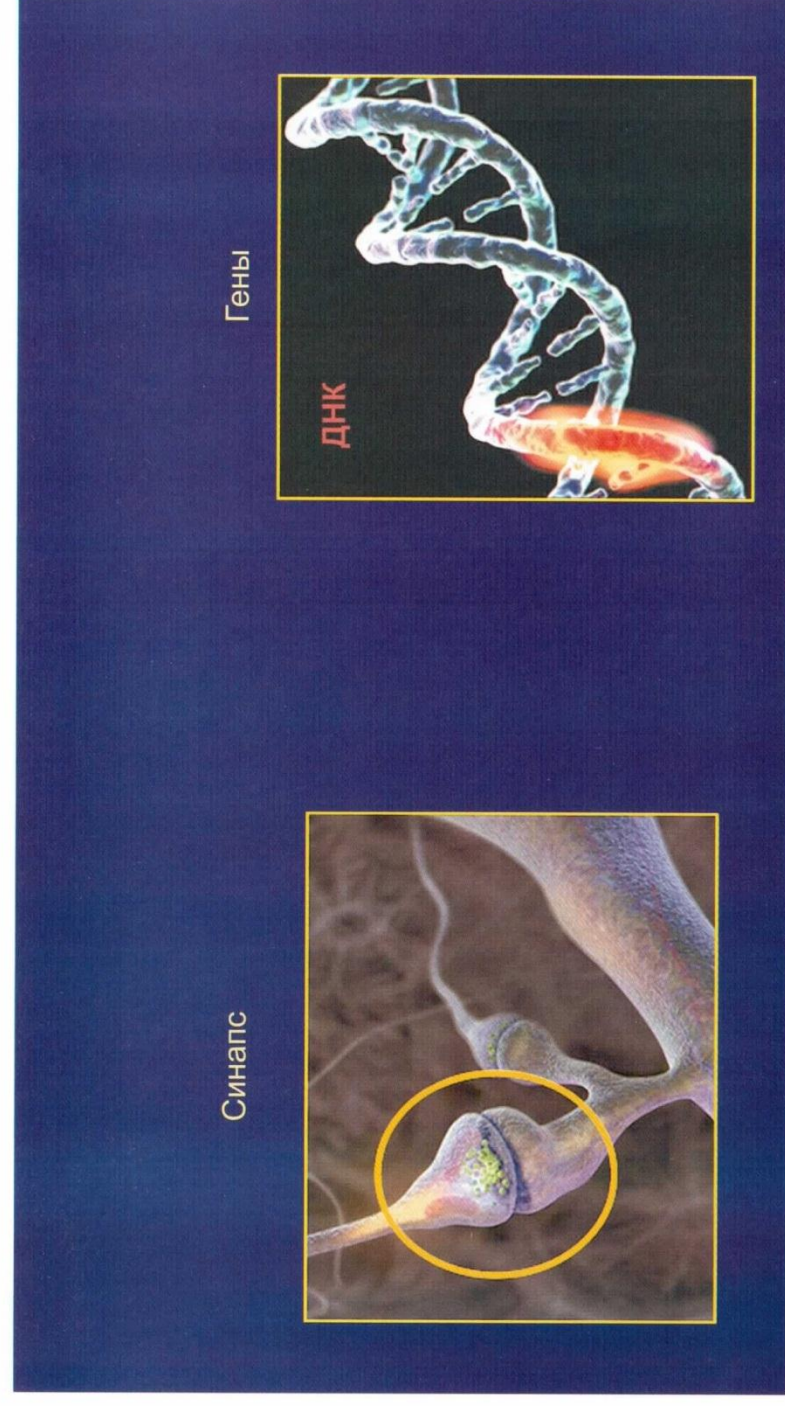


Рис. 15. Синапс и гены как основные структуры, ответственные за обучение и память на клеточном и молекулярном уровнях организации

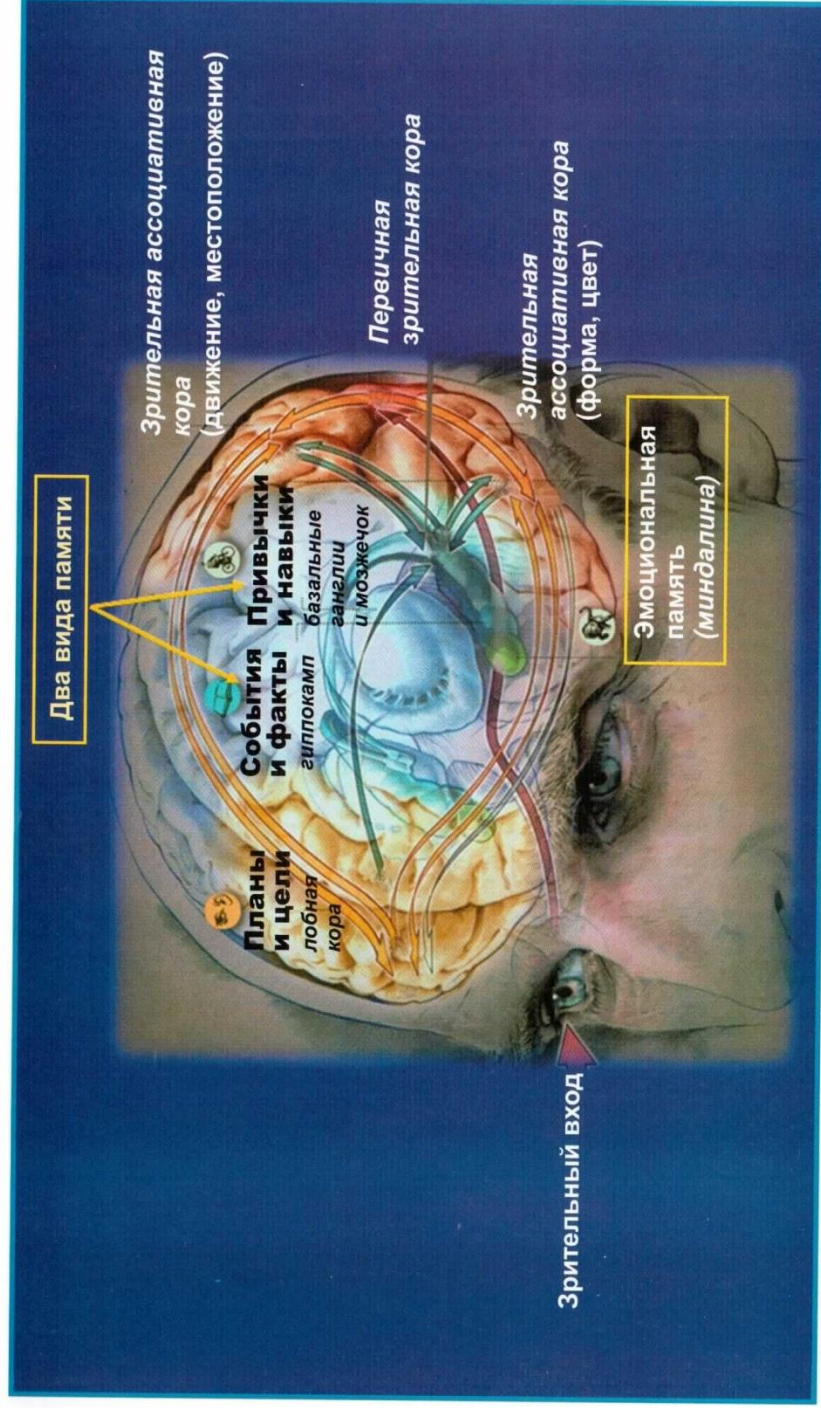


Рис. 16. Системы памяти в мозге человека

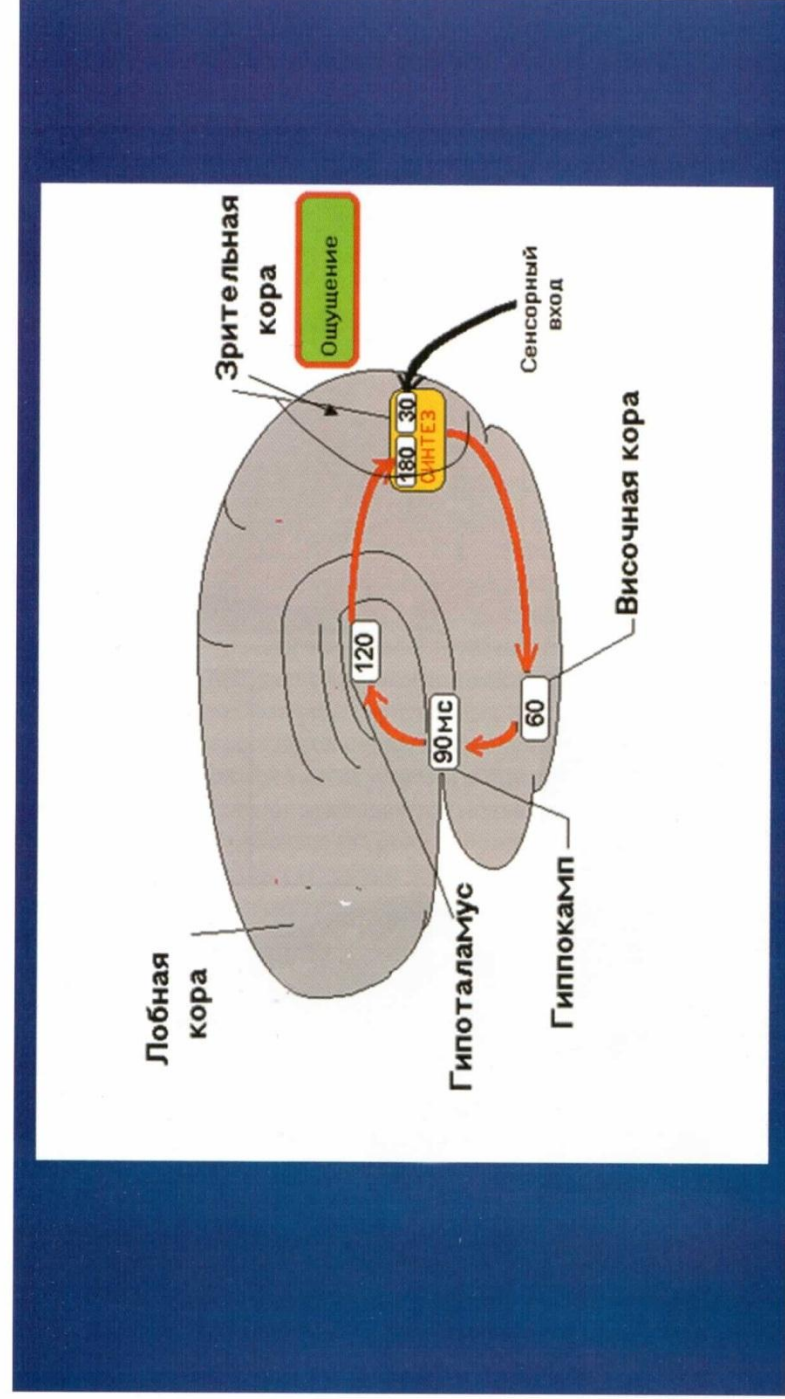
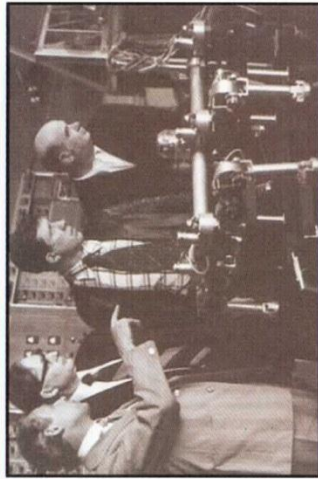


Рис. 17. Физиология мозга на пути к сознанию. «Круг ощущений». Цифры – латентный период вызванных потенциалов, мс (Иваницкий, 1993, 1997)



Создатели «Шестиножки АН СССР».
Справа налево: В.С. Гурфинкель,
М. Вукобратович, Д.Е. Охотимский,
Е.А. Девянин



Boston Dynamics «Big Dog»

«Робот-солдат»,
навыученный
военным
снаряжением



«Шестиножка АН СССР»

Рис. 18. Антропоморфные роботы

ные механизмы фототрансдукции, т.е. преобразования энергии кванта света, поглощенного молекулой светочувствительного зрительного пигмента, в физиологический сигнал фоторецепторной клетки. Также подробно изучены молекулярные механизмы световой и темновой адаптации зрительной клетки, механизмы цветоразличения. Причем речь идет о зрительной клетке сетчатки глаза не только позвоночных, но и беспозвоночных животных.

Важный вклад в понимание механизмов зрительной рецепции внесли наши ученые. Следует упомянуть, например, работу члена-корреспондента РАН Е.Е. Фесенко, доктора биологических наук С.С. Колесникова и кандидата биологических наук Л.В. Любарского, опубликованную в журнале «Nature» в 1985 г. и касавшуюся механизма внутриклеточной передачи сигнала. В этой работе впервые было показано, что циклический нуклеотид цГМФ, способный непосредственно управлять состоянием ионного канала клеточной мембраны, является внутриклеточным передатчиком фоторецепторного сигнала.

Принципиально важной для понимания механизма передачи фоторецепторного сигнала от зрительной к нервным клеткам сетчатки была серия работ Ю.А. Трифонова (Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН) середины 1960-х гг. В этих работах Ю.А. Трифонов впервые показал, что не ускорение, как считалось, а замедление или прекращение выделения химического посредника из пресинаптического окончания зрительных клеток служит для следующих за ними нервных клеток сетчатки сигналом о световом стимуле.

Благодаря поразительным успехам в описании молекулярных механизмов фоторецепции открываются новые возможности для понимания патогенеза тяжелых глазных заболеваний, в первую очередь таких распространенных и трудно поддающихся лечению, как дегенеративные заболевания сетчатки. Возрастная макулярная дегенерация — одно из таких заболеваний. Успехи в изучении молекулярных и внутримолекулярных механизмов фоторецепции позволяют думать помимо медицинских также о технических и информационных приложениях.

Примером возможного приложения в фотоинформационных технологиях может служить зрительный белок родопсин — светочувствительная «молекула зрения», находящаяся в фоторецепторной мембране наружного сегмента фоторецепторной клетки (рис. 12). Фотохимическая реакция, запускающая зрительный процесс, совершается в молекуле родопсина за ультракороткое время — 100–200 фемтосекунд ($1 \text{ фм} = 10^{-15} \text{ с}$) (рис. 13). Реакция эта является не только сверхбыстрой, но и фотообратимой. Исследование фотообратимости родопсина подробно занимаются в настоящее время совместно лаборатории профессора О.М. Саркисова в Институте химической физики имени Н.Н. Семёнова РАН,

академика М.П. Кирпичникова в Институте биоорганической химии имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН и академика М.А. Островского в Институте биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН. Феномен фотообратимости зрительного пигмента родопсина в фемтосекундном диапазоне времен открывает принципиальную возможность создания технических устройств высокого быстродействия для оптической обработки информации.

Передача и обработка сенсорной информации от рецепторных клеток до коры головного мозга в основном, как уже говорилось, предмет нейрофизиологии. В области нейрофизиологии зрения важные работы были выполнены в свое время членом-корреспондентом РАН А.Л. Бызовым в Институте проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН. Его монография «Электрофизиологические исследования сетчатки» (М.: Наука, 1966) стала настольной книгой для целого поколения физиологов зрения и офтальмологов. А.Л. Бызовым, в частности, была установлена роль обратных связей в механизме передачи и обработки в сетчатке зрительной информации.

Один из ключевых принципов обработки информации на всех уровнях зрительной системы — на уровне сетчатки, которая, по определению Рамон-и-Кахаля, является «частью мозга, помещенной в глаз», на уровне подкорковых и корковых отделов мозга — это детекторное и позиционное кодирование. Суть его состоит в том, что выделение принципиально важных признаков изображения происходит с помощью специализированных нейронов-детекторов. Если, например, на сетчатку падает изображение креста, то составляющие его поперечная и продольная линии на первом этапе обработки информации в коре головного мозга детектируются и обрабатываются отдельно (рис. 14). При этом, как выяснилось, для обработки зрительной информации важны не только специализированные нейроны-детекторы сами по себе, но и места их расположения в коре мозга. Другими словами, мозг кодирует признаки сенсорного сигнала — зрительного, слухового или иной модальности — с помощью как детекторного, так и позиционного кодирования.

В настоящее время описаны гораздо более сложные нейроны-детекторы, например нейроны цвета или человеческого лица (в нижней височной коре головного мозга). Подобные «умные» нейроны, способные распознавать такие сложные зрительные объекты, как лица хорошо знакомых людей или родственников, в научной литературе даже получили название «нейроны лица моей бабушки». По поводу «умных» нейронов сейчас ведется активная дискуссия. Скорее всего, речь идет не об одном-единственном «умном» нейроне, а о некой их совокупности, способной «запомнить» и «распознать» сложный образ. Понимание механизмов работы сложных нейронов-детекторов — не только важнейшая

фундаментальная проблема современной физиологии мозга. Такое понимание оказалось необходимым для лечения тяжелых нарушений психики, например шизофрении или аутизма (аутизм — тяжелая аномалия психики, возникающая вследствие нарушения развития мозга и характеризующаяся крайней степенью отчужденности, «уходом в себя»).

В последнее время получены важные сведения, касающиеся физиологических механизмов предметного, конкретного мышления. Имеется в виду создание в мозге прототипа зрительного образа. Этот прототип хранится в памяти, и потом с ним сравнивается зрительный образ, который в данный конкретный момент распознается.

Экспериментальные данные, свидетельствующие о реальности существования такого рода прототипа, были недавно получены группой исследователей при участии И.В. Бондаря (Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН). Было показано, что «умные» нейроны нижневисочной коры обезьяны при кодировании информации о лицах формируют «внутреннее представление» об усредненном лице (или прототипе лица). Более того, эти нейроны способны довольно долго сохранять свои детекторные свойства. Иными словами, прототип хранится в памяти и используется для опознания всех известных субъекту лиц.

Итак, если принципы детекторного и позиционного кодирования признаков изображения становятся более или менее понятными, то механизм формирования субъективного зрительного образа и оценка его значимости еще далеки от понимания. Для современной нейро- и психофизиологии это ключевой вопрос. Несмотря на интенсивные исследования в этом направлении, сколько-нибудь определенного ответа пока нет. Нет, скорее всего, потому, что не предложен достаточно адекватный язык для информационного описания высших психических (когнитивных) функций мозга. На языке современной математики говорит физика, но, судя по всему, не нейробиология. Становится все очевиднее, что мозг — это не вычислительная машина в ее современном понимании. Серьезные теоретические работы, направленные на создание информационной теории мозга, только начинают появляться. Об этом свидетельствуют и обзоры в октябрьском 2009 г. номере «The Journal of Neuroscience», посвященном 40-летию общества нейронаук США. Следует сказать, что сама возможность создания непротиворечивой информационной теории мозга также пока неочевидна.

Возвращаясь к трем этапам работы сенсорной системы, в том числе зрительной, можно заключить, что если в понимании механизмов сенсорной рецепции в настоящее время достигнута определенная ясность, а в отношении передачи и обработки сенсорной информации существуют вполне разумные представления, то о формировании в коре го-

ловного мозга субъективного образа объективного внешнего мира известно еще очень мало.

ФИЗИОЛОГИЯ ДВИЖЕНИЯ

Физиология движения, можно сказать, — классическая физиологическая дисциплина. Слова Сеченова о том, что «все внешние проявления мозговой деятельности могут быть сведены на мышечное движение», справедливы и сегодня. (Следует особо подчеркнуть слова «внешние проявления мозговой деятельности».)

Движения делятся на врожденные (когда мы отдергиваем палец от горячей плиты) и выученные (классический пример — движения пальцев виртуоза-пианиста). Нейрофизиологические механизмы этих двух типов движений существенно различаются. Исследование их крайне важно для понимания принципов работы мозга. В случае выученных движений речь идет о механизмах обучения новым движениям, сохранения их в памяти и, наконец, их реализации, т.е. двигательного поведения.

Физиология двигательной системы — важнейшая составная часть гравитационной физиологии, в которую отечественные ученые внесли очень большой вклад. Исследования в условиях невесомости позволили определить роль систем мозга, в первую очередь сенсорных, в обеспечении нормального двигательного поведения. Понимание физиологических механизмов движения составляют основу, с одной стороны, неврологии и с другой — стремительно развивающейся робототехники.

Ключевую роль в организации двигательного поведения играет обратная связь. Она позволяет оценить ход выполнения движения, его результат и при необходимости дает возможность скорректировать движение. Первыми принципиальную важность обратных связей в регуляции и формировании движений осознали еще в 1930–1940-х гг. наши выдающиеся физиологи Н.А. Бернштейн и П.К. Анохин. Собственно говоря, теория управления и современная робототехника «вышли» из физиологии движения, из механизма обратных связей. Даже полное название знаменитой книги «отца» кибернетики Норберта Винера (1948) выглядит так: «Кибернетика, или Управление и связь в животном и машине».

Современная физиология движения — это область интересов физиологов, математиков и специалистов по теории управления. Исследования в этой области, выполненные в свое время академиком физиологом В.С. Гурфинкелем и академиком математиком И.М. Гельфандом совместно с их многочисленными учениками, стали классическими. При-

мер тому — открытие Г.Н. Орловским, Ф.В. Севериным и М.Л. Шиком спинального генератора шагательных движений. Продолжая исследования в этом направлении, профессор Ю.П. Герасименко и его сотрудники в лаборатории физиологии движений Института физиологии имени И.П. Павлова РАН получили замечательные результаты. Им удалось показать, что шагательные движения — ходьбу — можно «запустить» у животных с полным перерывом спинного мозга, т.е. когда связь между головным и спинным мозгом нарушена. Это означает, что спинной мозг обладает собственными механизмами регуляции шагательной функции. Инициация же шагания в опытах Ю.П. Герасименко осуществлялась электрической стимуляцией спинного мозга (такая стимуляция имитирует командные сигналы, в норме идущие от головного мозга) в сочетании с фармакологическим воздействием. При этом у крыс возникали хорошо координированные шагательные движения с полной поддержкой веса тела. Результаты этой работы, опубликованные недавно в журнале «Nature» (Nature Neurosci., 2009. V. 12, N 10. P. 1333–1342), дают надежду тысячам парализованных спинальных больных хотя бы на частичную реабилитацию.

Физиология движения в нашей стране продолжает активно развиваться. Речь идет о работах, которые успешно ведутся в лабораториях под руководством члена-корреспондента РАН И.Б. Козловской в Институте медико-биологических проблем РАН (гравитационная физиология), профессора М.Е. Иоффе в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (механизмы обучения новым движениям и двигательного поведения), профессора Ю.С. Левика в Институте проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН (управление движениями).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ — ОБУЧЕНИЯ, ПАМЯТИ, ПОВЕДЕНИЯ, СОЗНАНИЯ

Исследование основ психических функций — одно из самых увлекательных, бурно развивающихся и, можно сказать, революционных направлений в изучении мозга. За последние годы в этой области науки о мозге, пограничной между физиологией и психологией, достигнуты большие успехи и, что, пожалуй, еще важнее, сформулированы новые вопросы, на которые предстоит ответить. Мостик, перекинутый И.М. Сеченовым и И.П. Павловым от физиологии к психологии, превращается в генеральный путь современной нейронауки. Главное и новое

заключается в том, что в физиологических механизмах задействованы как синапсы, так и гены, как взаимодействия между нейронами, так и внутриклеточная белковая и генная «машинерия».

Говоря о синапсах, вновь нельзя не вспомнить великого испанского гистолога Рамон-и-Кахаля, который еще в 1894 г. предположил, что в основе обучения лежит повышение эффективности работы синапса (или, говоря современным языком, пластичность синаптических контактов между нейронами). Как мы теперь знаем, речь идет не только о повышении эффективности, но и, более того, об образовании новых синапсов. Как было недавно установлено, в определенных областях мозга имеются стволовые клетки, из которых могут образовываться новые нейроны. У млекопитающих обнаружен непрерывный нейрогенез в гиппокампе, а именно в его так называемой субгранулярной зоне зубчатой извилины. Этой области приписывают первостепенную роль в формировании пространственной памяти — на место действия и декларативной памяти — на события.

Что касается рамон-и-кахалевского провидения относительно повышения эффективности работы синапса, то с помощью тонких методов современной нейробиологии его идея экспериментального подтверждена. Установлено, что в процессе обучения действительно происходит активация синапсов. Причем повторная активация в еще большей степени повышает эффективность их работы. Это физиологическое явление в виде длительной электрической активности нейронов (феномен длительной потенциации) было обнаружено в гиппокампе — филогенетически наиболее древней структуре мозга, лежащей в самой его глубине. Гиппокамп, как считается, — область хранения и обработки информации о месте действия, о пространстве. В гиппокампе кратковременная память переходит в долговременную.

Электрофизиологическое исследование механизмов обучения и памяти — одно из актуальнейших направлений современной науки о мозге. В нашей стране оно активно развивается в нескольких лабораториях, в том числе в лаборатории члена-корреспондента РАН и РАМН В.Г. Скребицкого, в отделе исследований мозга Научного центра неврологии РАМН. Это ведущая лаборатория и научная школа в области нейрофизиологии памяти. На основе фундаментальных знаний о работе синапса и его участии в механизмах обучения и памяти ведется разработка лекарственных препаратов, способных улучшить память, нарушенную в результате заболевания или слабеющую вследствие старения. Так, в лаборатории В.Г. Скребицкого с помощью современных методов внутриклеточной регистрации ионных токов изучен механизм действия ряда пептидов. Эти пептиды синтезированы в Институте фармакологии РАМН и, как показано, способны существенно улучшать память. Один

из таких пептидов (ноопепт) уже нашел применение в неврологической и психиатрической клинике.

Таким образом, прогресс в изучении структуры и функции синапсов принципиально важен как для понимания физиологических механизмов обучения и памяти, так и для создания новых лекарств, восстанавливающих нарушенную память. Вопрос о том, нужны ли препараты для улучшения памяти здорового человека, остается открытым. Скорее всего, не нужны, поскольку забывание так же естественно и биологически оправданно, как и хранение приобретенной информации. Патология незабывания может стать не менее тяжелой, чем патология частичной потери памяти.

Начиная с 1970-х гг. продвижение вперед в исследовании клеточных и молекулярных механизмов памяти в значительной мере связано с изучением простых нервных систем беспозвоночных животных. Во-первых, они представляют собой удобный объект для различного рода экспериментальных исследований, а во-вторых, они крайне интересны с точки зрения эволюционной и сравнительной физиологии. Ибо, как говорилось вначале, понимание эволюции развития нервной системы и мозга, понимание механизмов естественного отбора, приведшего к возникновению человеческого мозга, — одна из основных проблем современной биологии. К наиболее удобным и популярным объектам такого рода экспериментов относятся моллюски (очень крупный морской моллюск аплизия и обыкновенная виноградная улитка), муха *Drosophila* и ряд других беспозвоночных животных. Нервная система моллюсков состоит всего из 10–30 тыс. нервных клеток, настолько крупных, что их даже можно видеть невооруженным глазом.

Одним из первых в нашей стране исследовать синаптическую передачу и разнообразие нейротрансмиттеров у беспозвоночных животных, а именно у моллюсков, начал профессор Д.А. Сахаров (Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН), яркий представитель коштоянцевской сравнительно-физиологической научной школы. Среди лабораторий, в которых сейчас активно и на самом высоком методическом уровне исследуются клеточные и молекулярные механизмы обучения, памяти и поведения у беспозвоночных животных, — лаборатория под руководством профессора П.М. Балабана (Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН). Используя современные электрофизиологические и оптические методы регистрации активности нейронов у виноградной улитки, П.М. Балабану и его молодым сотрудникам удалось описать организацию нервных сетей в простых нервных системах. Для построения будущей информационной теории мозга накопление экспериментальных данных такого рода представляет исключительную ценность.

В механизмах обучения и памяти задействованы как синапсы, так и внутриклеточная белковая и генная «машинерия» (рис. 15). Известно, что существует память кратковременная (минуты—десятки минут) и долговременная (дни и годы). Показано, что кратковременная память зависит от конформационных изменений белковых молекул синапса, тогда как долговременная обусловлена синтезом новых белков и появлением новых синапсов. Таким образом, переход памяти из кратковременной в долговременную требует экспрессии генов, синтеза новых молекул РНК и белка. Это важнейшее открытие 1960-х гг. Вопрос сейчас состоит в том, какие именно гены активируются при обучении и что именно они делают в нервных клетках. Кое-что об этом уже известно, и во многих лабораториях идет интенсивное накопление экспериментальных данных. У нас в этом направлении активно работает лаборатория под руководством члена-корреспондента РАН и РАМН К.В. Анохина в Институте нормальной физиологии имени П.К. Анохина РАМН.

Сначала в результате появления новизны в ходе обучения возникает кратковременная память, а уж затем долговременная. Иными словами, новизна, новая информация, а не просто повторение пройденного — источник и стимул активации генов и всей генной «машинерии». Судя по всему, именно новая информация — эффективный способ борьбы с ухудшением памяти и ослаблением умственной деятельности при старении и патологиях (дегенеративных заболеваниях) мозга. Пионерную роль в изучении новизны как важнейшего фактора формирования памяти сыграли исследования академика РАО Е.Н. Соколова (факультет психологии МГУ), касавшиеся ориентационного рефлекса, и работы профессора О.С. Виноградовой (Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино), посвященные физиологии нейронов лимбической системы и гиппокампа.

Поразительные успехи достигнуты в вопросе о локализации различных видов памяти (рис. 16): о фактах (людях, местах, предметах) и о том, что эти факты означают; о выученных движениях (память пианиста или велосипедиста); пространственной памяти (откуда пришел и куда идти, способность мысленно воспроизвести пройденный путь). Такие успехи достигнуты благодаря новым методам визуализации мозга, о которых уже шла речь. В первую очередь это мощнейший современный метод функциональной магнитно-резонансной томографии, который у нас в стране пока в основном применяется в клинике и в гораздо меньшей степени — в фундаментальных нейробиологических исследованиях. Метод же позитронно-эмиссионной томографии успешно используется как раз в фундаментальных исследованиях Института мозга человека имени Н.П. Бехтерева РАН (Петербург). С его помощью член-корреспондент РАН С.В. Медведев с сотрудниками по-

лучил, к примеру, важные данные о локализации областей мозга, участвующих в обеспечении речи (см. рис. 2).

С помощью методов визуализации мозга доказано, что память не диффузно распределена по мозгу, как думали раньше, а локализована в совершенно определенных его отделах, причем разные виды памяти имеют разную локализацию. Этот вывод принципиально важен как для нейро- и психофизиологии, так и для неврологии, нейрохирургии, психиатрии. Нельзя не вспомнить в связи с этим замечательного ученого, основателя отечественной нейропсихологии академика Академии педагогических наук СССР А.Р. Лурия. Подробно исследуя в качестве психолога больных с локальными поражениями мозга, А.Р. Лурия предложил теорию локализации высших психических функций. Время подтвердило и справедливость его теории, и плодотворность нейропсихологии как междисциплинарного направления в науке о мозге.

Каковы «горячие точки», нерешенные вопросы, касающиеся механизмов памяти? Согласно обзорам по этой проблеме (см., например, все тот же октябрьский номер 2009 г. «The Journal of Neuroscience»), таких вопросов много. Назову, как представляется, наиболее актуальные. В отношении обучения, запоминания — это вопрос о молекулярных механизмах образования новых синаптических связей между нейронами. В отношении хранения информации — вопрос о механизме образования новых нервных клеток, о механизме нейрогенеза. В отношении извлечения информации из памяти — одной из самых неясных, загадочных проблем — вопрос о том, как сознание управляет механизмом воспоминания. Что же касается нейробиологических механизмов высших психических функций, то мы все еще находимся в начале пути, несмотря на то, что вступили на него более столетия назад.

Проблема сознания находится на стыке по крайней мере трех наук — физиологии, психологии и философии. В результате многолетних и многочисленных исследований пришло понимание того, что сознание — это процесс, действие, а не «нечто», пассивно лежащее в мозге. Несмотря на то что все еще не существует достаточно ясного и краткого определения, можно утверждать, что «поток сознания» — не метафора, а существо дела. Высшая человеческая форма сознания состоит в следующем: мы *осознаем*, что им обладаем, что мы можем думать, рассуждать, изучать наше собственное сознание. Что касается изучения механизмов сознания, то, как говорится, «процесс пошел». Более того, возникла даже «гонка за сознанием» («Race for consciousness» — так называется книга английского ученого Д. Тейлора). Иными словами, от разговоров о сознании физиологи и психологи перешли к делу — к конкретной экспериментальной работе. В результате этой работы возникло несколько теорий или, скорее, гипотез, как правило дополняющих друг

друга. Одна из них, появившаяся в 1980—1990-х гг., принадлежит нашему ведущему нейро- и психофизиологу, члену-корреспонденту РАН А.М. Иваницкому (Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН). Суть его гипотезы состоит в том, что важнейший элемент сознания — субъективный образ внешнего мира — возникает в результате синтеза в определенной области коры мозга поступающей извне новой сенсорной информации с той прежней информацией, которая была получена ранее и уже содержится в памяти. *Сопоставление новой информации с прежней, хранящейся в памяти* — ключевой момент в «потоке сознания». Синтез же, говоря нейрофизиологическим языком, возникает в результате кругового движения нервных импульсов («круг ощущений», рис. 17). Подобные идеи позднее стали развиваться и другими учеными, в том числе нобелевским лауреатом Дж. Эдельманом. Сейчас подход, касающийся синтеза поступающей и хранящейся информации, рассматривается как один из наиболее перспективных в изучении сознания.

Если говорить о поступающей извне новой информации, то речь идет не об информации вообще, а о *сознательно* отобранной для последующего анализа. Отбор же связан с такой психологической категорией, как внимание. Нейрофизиологические механизмы внимания, в частности зрительного, подробно исследуются профессором В.В. Шульговским и его сотрудниками на биологическом факультете МГУ.

Заключая этот раздел, следует подчеркнуть, что актуальнейшая проблема «сознание и мозг» требует единения естественно-научного и гуманитарного знания.

Переходя к вопросу о нарушениях нейро- и психофизиологических функций, следует обратить внимание на важную конкретную проблему — проблему радиационной безопасности дальних и длительных космических полетов. Если мы действительно хотим осваивать Луну и отправлять экспедиции на Марс, то тяжелые заряженные ионы высоких энергий галактического происхождения могут стать лимитирующим фактором пилотируемых межпланетных полетов.

Летом 2009 г. в Кёльне проходила международная конференция, посвященная этой острой для современной космонавтики проблеме (Heavy ions therapy and space symposium, 2009). Во многих докладах рассматривались механизмы повреждающего действия тяжелых частиц на структуры центральной нервной и зрительной системы, на когнитивные функции. Следствием радиационных повреждений становятся повышенная эмоциональная напряженность, тревожность, ощущение психического дискомфорта, страх, снижение памяти, быстрая утомляемость. Иными словами, речь идет об опасности нарушения профессиональных навыков и снижения работоспособности в целом. Это ставит вопрос о реальности и безопасности самого длительного космического

путешествия, а не только о его неблагоприятных последствиях, которые могут проявиться у космонавта через годы и десятилетия.

Следует отметить, что совсем недавно (ноябрь 2009 г.) американское космическое агентство (НАСА) сообщило, что оно выделило максимальный грант в 1 млн 750 тыс. долларов для исследования на обезьянах влияния солнечной радиации и космических галактических частиц на центральную нервную систему. Обезьяны будут однократно облучены дозой, эквивалентной той, которую получают космонавты за время трехлетней экспедиции на Марс. Основным предметом физиологического изучения станет работа зрительной системы. Эксперименты на приматах, по мнению специалистов НАСА, совершенно необходимы, чтобы оценить последствия полета на Марс для человека. Известный американский радиобиолог, профессор Мэрилендского университета Б. Рабин, получивший финансовую поддержку НАСА, прямо заявил, что существует реальная опасность нарушения когнитивных функций у астронавтов в пределах доз, которые, согласно расчетам НАСА, они получают в ходе экспедиции на Марс.

Работы в этом важнейшем для современной космонавтики направлении ведутся и у нас, в частности в Дубне, в Объединенном институте ядерных исследований — фактически единственном месте, где имеются уникальные источники (ускорители) заряженных частиц. Естественно, в исследованиях участвуют институты биологического профиля, в первую очередь Институт медико-биологических проблем РАН. Работы в этом направлении проводятся также в НИИ ядерной физики имени Д.В. Скобельцына МГУ совместно с кафедрами биофизики и молекулярной физиологии биологического факультета университета. В данном случае речь идет о радиационной физиологии, или радиобиологии тяжелых заряженных ионов высоких энергий. Несомненно, это актуальное направление, требующее комплексного подхода, привлечения фундаментальных знаний и современных методов нейробиологии и нейропсихологии. Оно также предполагает организацию многостороннего международного сотрудничества специалистов различного профиля — физиков, биологов, медиков, психологов.

НЕЙРОИНФОРМАТИКА: ИНФОРМАЦИОННЫЕ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ, МАТЕМАТИКА

Несомненно, одним из наиболее бурно развивающихся фундаментальных и прикладных направлений современной науки о мозге является нейроинформатика. Научная политика любой развитой страны

мира в первой половине XXI в. будет ориентироваться на исследования мозга и его высших функций — обучения, памяти, мышления, эмоций, интеллекта и сознания. Нейроинформатике принадлежит в этих исследованиях важнейшая роль.

Цель фундаментальных исследований, к которой в идеале стремится нейроинформатика, — попытка создать сколько-нибудь удовлетворительную информационную теорию мозга. Для этого привлекаются математика и информатика, используются предельно мощные и быстрые вычисления. Но достижение цели немислимо в отрыве от самой нейробиологии, на основе которой только и возможно построение подобной теории. В противном случае математические и компьютерные модели становятся предметом самостоятельного, абстрактного, оторванного от нейробиологии исследования. Язык таких моделей может не соответствовать изучаемому объекту, т.е. мозгу. На эту опасность в свое время обращал внимание выдающийся математик И.М. Гельфанд, работавший также в области нейробиологии. Разработка адекватного языка для нужд нейробиологии — «горячая точка» современной науки о мозге.

В области нейроинформатики активно работают лаборатории в Москве, Ростове-на-Дону, Петербурге, Нижнем Новгороде. Есть коллективы, успешно занимающиеся вычислительными нейроисследованиями. К сожалению, в отличие от США, ряда стран Европы и Азии, в России эти группы крайне малочисленны. Одна из них — группа хорошо известного специалиста в области нейроинформатики, профессора В.Л. Дунина-Барковского в Центре оптико-нейронных технологий НИИ системных исследований РАН (Москва). Традиции и научные «заделы» для расширения работ в этой области у нас имеются. Очень многие ученые, активно и успешно занимающиеся этой проблематикой за рубежом, — наши соотечественники.

Что касается практических приложений нейроинформатики, то их уже очень много сейчас и еще больше появится в будущем. Речь идет о медицинской, информационно-технической и социальной сферах. Практические приложения рождают и острые этические вопросы, от решения которых не уйти.

Говоря о медицинских приложениях, прежде всего следует упомянуть технологию прямого сопряжения мозга с внешним техническим устройством (brain-computer interface). Пока созданы и совершенствуются системы, способные передавать информацию в одном направлении — от мозга к компьютеру. Например, при регистрации вызванных потенциалов от определенных областей коры головного мозга и передаче их внешнему устройству медицинский персонал дистан-

ционно может получать необходимую информацию о пациенте, неспособном говорить и двигаться.

Ожидается, что в обозримом будущем стандартной операционной процедурой станет вживление в мозг электронной системы, позволяющей управлять инвалидной коляской, протезом руки или ноги.

Во всех этих случаях речь идет о регистрации и передаче надежно детектируемых, хотя и слабых электрических сигналов (потенциалов), которые генерируются вполне определенными физиологически активированными областями мозга. Исследования в этой области ведутся в России несколькими научными коллективами. Можно, например, назвать лабораторию, возглавляемую профессором А.А. Фроловым в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, и группу профессора А.Я. Каплана на биологическом факультете МГУ.

Другое медицинское направление — нейропротезирование. Уже установлены миллионы слуховых чипов, воспринимающих звук и передающих информацию непосредственно нейронам слуховых центров мозга. В результате глухие люди могут слышать и понимать речь. В будущем возможно появление зрительных и обонятельных электронных протезов. Что же касается гораздо более сложных задач передачи извне информации непосредственно в мозг, иными словами, помимо органов чувств, то и такие попытки предпринимаются.

Одним из довольно неожиданных приложений нейроинформатики стала нейроэкономика. Интерес к ней возник в связи с совершенствованием методов неинвазивного изучения мозга, в первую очередь функциональной магнитно-резонансной томографии. Оказалось, например, что склонность человека к риску зависит от деятельности совершенно определенных областей коры головного мозга, в том числе отвечающих за эмоциональное поведение. Данные такого рода используются для прогнозирования финансового и экономического поведения, изучения процесса принятия решений.

Еще одно важное направление практического приложения нейроинформатики — робототехника. В 1970–1990-х гг. в рамках советской лунной программы в этой области были выполнены пионерные исследования. Речь идет о создании робота, способного передвигаться по сильно пересеченной местности. Вначале эта задача казалась почти невыполнимой. Решить ее позволило понимание механизмов организации двигательной активности животных. Коллективом физиологов во главе с академиком В.С. Гурфинкелем (Институт проблем передачи информации АН СССР) и механиков под руководством академика Д.Е. Охоцимского и профессора Е.А. Деянина (Институт прикладной математики АН СССР и Институт механики МГУ) была создана «шестиножка» — механическое «насекомое». Она стала прообразом множества современных антропоморфных

роботов, способных выполнять самые разнообразные функции, например играть в настольный теннис (Япония) или служить в качестве «солдата-носильщика» (конструкция Big Dog, США) (рис. 18).

Что касается искусственного интеллекта и компьютеров нового поколения, то это чрезвычайно активно развивающаяся область исследований, в которых занято большое количество специалистов самого разного профиля. Несомненно, современные суперкомпьютерные системы во многих отношениях превосходят возможности человеческого мозга. Компьютер, обыгравший чемпиона мира по шахматам, — яркий тому пример. Но «интеллектуальная» мощь компьютера — это всего лишь его вычислительная мощь. Человеческий же интеллект — это разум *Homo sapiens*. Никакой современный суперкомпьютер разумом не обладает. Однако, по мнению ряда специалистов в области информатики, проблема эта техническая. Не исключено, что в некотором приближении в будущем она будет решена.

Исследования такого рода уже проводятся и хорошо финансируются. Примером может служить американская программа SyNAPSE (Systems of Neuromorphic Adaptive Plastic Scalable Electronics), начатая в 2008 г. при поддержке военного ведомства. Ее цель — создание «нейроморфных» машин. Компанией IBM уже выполняется первый проект в рамках упомянутой программы. Речь идет о практической разработке принципиально нового «когнитивного компьютера», который должен обладать интеллектом, соответствующим мозгу млекопитающих.

Стремительный прогресс науки о мозге порождает, как уже было сказано, сложные этические проблемы, суть которых заключена в вопросе: «Прекрасное или ужасное будущее ждет человечество?» Ответ на него, как это неоднократно случалось в истории, зависит не только и не столько от ученых, сколько от самого общества.

В заключение хотелось бы привести два известных афоризма. Первый: «Наука — это часть культуры». А наука о мозге составляет огромную часть человеческой культуры. Поэтому прогресс знаний о мозге — это прогресс человеческой цивилизации. Неслучайно вопрос «духа и тела», проблема сознания были подняты еще древними греками. Второй, хорошо известный афоризм: «Нет ничего практичнее хорошей теории». Несомненно, будет хорошая наука — будет и практика!

Оглавление

Методы, революционизирующие современную нейробиологию	5
Эволюция и индивидуальное развитие	6
Молекулярная физиология	8
Физиология сенсорных систем	15
Физиология движения	20
Физиологические основы психических функций — обучения, памяти, поведения, сознания	21
Нейроинформатика: информационные и вычислительные подходы, математика	27

Учебное издание

ОСТРОВСКИЙ Михаил Аркадьевич

**АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ
СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ О МОЗГЕ**

Зав. редакцией *Г.С. Савельева*

Редактор *Т.В. Властовская*

Художественный редактор *Ю.М. Добрянская*

Художник *В.А. Чернецов*

Технический редактор *Н.И. Матюшина*

Корректор *В.В. Конкина*

Компьютерная верстка *К.В. Москалев*

Подписано в печать 02.08.2010. Формат 60×90 1/16.

Бумага офсет №1. Гарнитура НьютонС.

Усл.-печ. л. 2,0 + 1 п. вкл. Уч.-изд. л. 1,92.

Тираж 1500 экз. Заказ № 2170. Изд. № 9103

Ордена «Знак Почета»

Издательство Московского университета
125009, Москва, ул. Большая Никитская, 5/7.

Тел.: 629-50-91. Факс: 697-66-71

939-33-23 (отдел реализации)

E-mail: secretary-msu-press@yandex.ru

Сайт Издательства МГУ: www.msu.ru/depts/MSUPubl2005

Интернет-магазин: <http://msupublishing.ru>