

Эгоизм и альтруизм нейрона

Анохин Константин Владимирович - член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела системогенеза института нормальной физиологии им.П.К.Анохина РАМН

Александров Юрий Иосифович – профессор, доктор психологических наук, руководитель лаборатории нейрональных основ психики им. В.Б.Швыркова института психологии РАН

Александр Гордон: ...Звучит так, как будто нейрон - это некий отдельный живой организм, который обладает индивидуальностью. Тем не менее, мы знаем, что это всего-навсего («всего-навсего» в кавычках, конечно) клетка головного мозга. В чем подвох такого названия?

Константин Анохин: Мы хотим поговорить в этой передаче о нейроне, как о клетке, имеющей свою "внутреннюю жизнь" и свои собственные "интересы". Мы хотим обсудить то, по каким принципам работает одна такая клетка и как работают коллективы из таких нервных клеток. То есть как, в конечном счете, работает целый мозг.

Для того, чтобы серьезно обсуждать эту тему, нам нужно найти такой мост, который, с одной стороны, начинался бы от биологии отдельной нервной клетки, а с другой стороны, не терял бы ее места в функциях целого мозга, в осуществлении мозгом психических процессов.

В науках о мозге такой экспериментальный феномен известен. Он получил название "поведенческой" или "когнитивной" специализации нервных клеток.

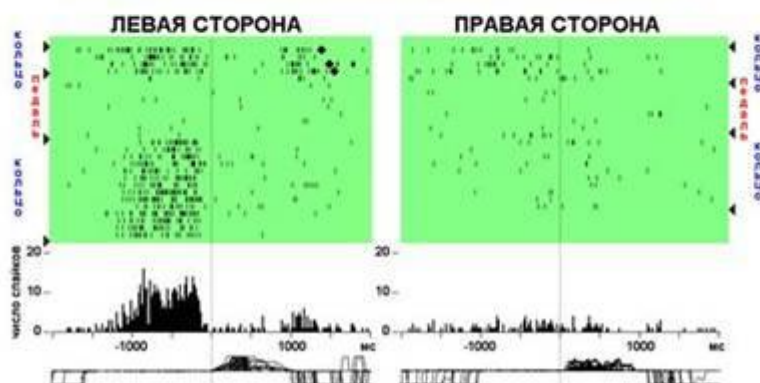
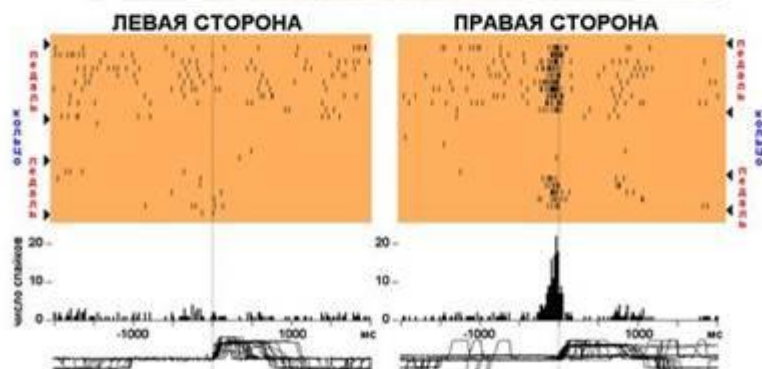
Этот феномен состоит в том, что клетки в мозге, также как и люди в человеческом сообществе, имеют разные профессии. Представьте себе например, что в некоей стране возникла какая-то глобальная проблема, скажем разразилась война. Даже в такой критической ситуации не все люди, живущие в этой стране, станут заниматься решением этой проблемы. А те кто станут, будут делать это в соответствии со своими навыками, профессиями. Нейроны также имеют такие профессии в решении задач целого организма. Это было впервые обнаружено, когда удалось зарегистрировать активность отдельных нервных клеток тонкими электродами в мозге у бодрствующих животных и у человека во время нейрохирургических операций.

И мы хотели начать с короткого видеофрагмента, где показано как это выглядит в реальном эксперименте.

Юрий Александров: Вы сейчас увидите пример того, как с помощью стеклянных электродов, которые вводятся в мозг животного, регистрируется активность отдельных клеток - нейронов во время осуществления этим животным инструментального пищедобывательного поведения. Вы увидите как кролик, свободно передвигаясь в экспериментальной камере, нажимает на педаль. При нажатии на эту педаль ему автоматически подается кормушка, в которой находится порция пищи. В камере есть две педали и две кормушки. При нажатии на педаль, расположенную с одной стороны камеры, с левой, подается левая кормушка. При нажатии на педаль, которая справа, подается правая кормушка. И последнее, что надо сказать перед тем, как вы этот фрагмент

увидите, что вы услышите как работает мозг. Вы услышите импульсацию отдельной клетки мозга. Нейрон разряжается электрическими импульсами. И каждый из этих импульсов звучит потому, что мы подаем их после усиления на динамик. Когда нейрон активируется, т.е. сразу, за короткое время дает много импульсов, которые называются импульсной "пачкой", вы будете слышать характерный треск, соответствующий появлению пачки.

Давайте посмотрим. Вы видите, как кролик подходит к педали и при этом нейрон активируется. Слышите? Это активация в поведенческом акте подхода к педали. И она появляется только в этом поведенческом акте. Когда кролик подходит к другой педали, расположенной у противоположной стенки экспериментальной камеры, активации нет. На следующем фрагменте, который вы сейчас увидите, та же экспериментальная камера, но в ней вместо двух педалей расположены два кольца. Регистрируется активность другого нейрона. Когда животное подходит к кольцу, чтобы его дернуть, нейрон активируется.



К.А. Дернун за кольцо, кролик получает корм в кормушке.

Ю.А. Слышите, активация данного нейрона четко связана с актом подхода к кольцу. Сейчас вы увидите как животное перейдет на другую сторону экспериментальной камеры и там активации не будет. Активация наблюдается только на одной стороны камеры и только в одном поведенческом акте. Сейчас будет, я надеюсь, этот переход.

К.А. А кролик этому поведению обучался. То есть, это часть его индивидуального, присущего только ему субъективного опыта. Который, как мы видим по работе нейронов, организован очень избирательно. Могло бы показаться, какая разница, что два кольца, все равно это один и тот же объект. Но нервные клетки мозга кролика показывают, что для животного это не так.

Ю.А. Сейчас Костя очень важную вещь сказал. Основываясь на данных наблюдения за активностью нейронов, мы можем понять на какие «куски» делят мир животные. Как бы посмотреть глазами животного на мир. Заметьте, что если сравнить данные, полученные при анализе активности нейронов животных разного вида, можно выяснить чем различаются их миры.

А.Г. А сейчас он у другого кольца. И никакой активации.

Ю.А. Активации нет, есть лишь одиночные, редкие разряды, которые называются фоновыми. Теперь, пожалуйста, следующую картинку. На этой картинке я быстро покажу как выглядит импульсация нейрона, которую вы только что слышали, при специальной статистической обработке. Видна активация нейрона. Эта активация видна на том фрагменте, где написано «правая сторона». Этот нейрон активируется, когда животное подходит и нажимает на педаль, расположенную у правой стенки экспериментальной камеры (рис. 1).

А.Г. То есть, мы сейчас видим то, что слышали.

Ю.А. А с левой стороны камеры активации нет. Кроме того видно, что когда при регистрации одного и того же нейрона педаль заменили на кольцо, то при подходе к кольцу и его потягивании активации нет. Опять поставили педаль вместо кольца, и активация вновь появилась. Активация здесь выглядит как черный холмик.

А.Г. То есть, этот нейрон отвечает только за педаль с правой стороны.

Ю.А. Верно, он отвечает, грубо говоря, за педаль с правой стороны. И следующую картинку, пожалуйста (рис. 2). На ней демонстрируется нейрон который отвечает за кольцо с левой стороны.

А.Г. И на педаль не реагирует.

Ю.А. С правой стороны у этого нейрона активации нет, а с левой стороны он активен, когда педаль заменили на кольцо. Затем, видите, красная надпись – педаль. Активации нет. А потом опять ставят кольцо и появляется активация. Черные черточки - это как раз те разряды нейрона, которые мы слышали при демонстрации видеофильма. А теперь может быть рассказать о подобных данных существующих?

К.А. Я бы еще только добавил, что хотя мы каждый раз видим лишь один нейрон, но вообще-то говоря, это не один нейрон в мозге ведет себя таким образом. Всегда существует группа, команда нейронов, разбросанных по разным структурам мозга, которые будут практически неотличимы по данным такой регистрации. Одни будут нейронами левой педали, другие правой педали. Одни одной кормушки, другие другой кормушки.

А.Г. То есть группа клеток отвечает за это.

К.А. Да, целая команда. Поэтому, когда мы видим одну такую клетку, то знаем, что на самом деле в мозге работает целая система таких клеток. И в следующий раз в мозге этого животного мы найдем другую специализированную таким же образом нервную клетку.

Ю.А. Мы считаем, что регистрируя импульсы одной клетки, мы можем судить о работе группы клеток, выполняющих сходную роль в обеспечении поведения. То есть, активация одной клетки является показателем работы целой группы.

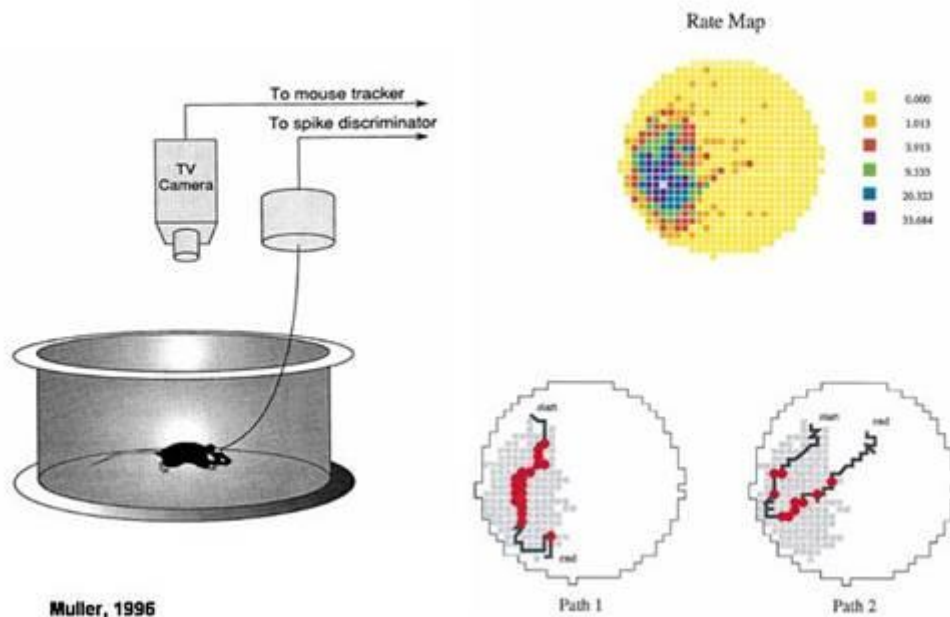
К.А. Одна, она не могла бы осуществить это поведение.

Ю.А. Я бы хотел еще добавить, что данные, которые я показывал, получены в нашей лаборатории Р.Г. Аверкиным, Ю.В. Гринченко и А.А. Созиновым.

К.А. А вообще подобных данных очень много. Они показывают, что мозг у самых разных организмов, от беспозвоночных до человека, работает по этому принципу. И вы сейчас услышали, как "разговаривают" эти нейроны.

Это вообще очень захватывающее ощущение, оказаться свидетелем того, как нейроны мозга работают в поведении. И в 70-х годах прошлого века многие нейрофизиологи увлеклись исследованиями активности клеток в бодрствующем мозге. Джон Рэнк-младший (J.Ranck) нашел, например, нейроны "зеленого крокодильчика" [1]. Он регистрировал нейроны в мозге у крысы, которую он пускал в лабиринт, где находились разные предметы. Была там и игрушка маленького зеленого крокодильчика. И он нашел в мозге нейроны, специализированные только относительно контактов крысы с этой игрушкой. А примерно в это же время в 1971-м году О'Киф (O'Keefe) и Достровский (Dostrovsky) регистрировали нейроны у крыс в структуре мозга, которая называется гиппокампом. Выпуская животных в открытую арену и они обнаружили, что некоторые нейроны работают в лишь определенных местах пространства [2]. Причем, не важно как движется животное через это место. На следующем рисунке показан один из таких нейронов и его разряды при передвижении крысы по арене (рис. 3) [3]. Внизу, на левой половине рисунка (Path 1) траектория передвижения животного идет сверху вниз и красными точками показано когда именно работает нейрон. Он работает только в одном месте. В другой раз, как показано на правом рисунке (Path 2), животное проходит через это же место в совершенно ином направлении. Но когда оно туда попадает, этот нейрон опять начинает разряжаться. Более того, экспериментатор может даже взять животное и пронести рукой над этим местом. И этот нейрон будет снова работать.

«Нейроны места» у крыс



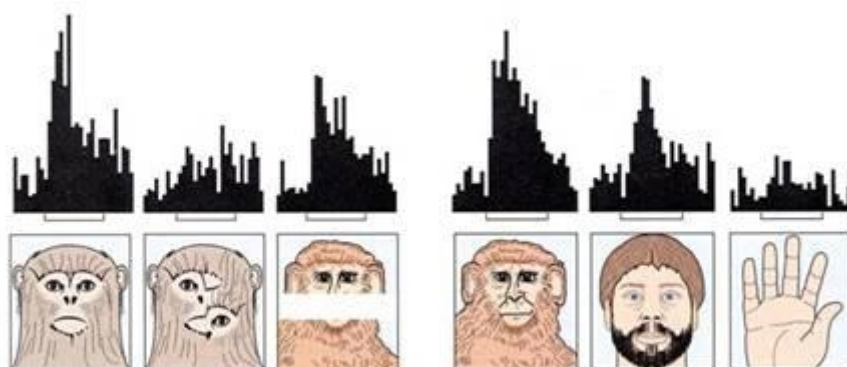
Позже выяснилось, что животное ориентируется по неким окружающим признакам в среде, например по обстановке комнаты, где расположена арена. И если окружающие арену ориентиры повернуть, то, хотя сама арена никак не поменяется, места работы нейронов в арене сдвинутся вслед за поворотом ...

А.Г. Они привязанны к ориентирам.

К.А. Да. И поэтому О'Киф написал с Линн Надел (Lynn Nadel) в 1978-м году нашумевшую книгу «Гиппокам, как когнитивная карта» ("The hippocampus as a cognitive map"), обосновывая в ней, что эти специализированные нейроны в совокупности образуют в мозге животных, в том числе и человека, пространственную когнитивную карту [4].

Вот еще несколько примеров поведенческих специализаций нейронов. В коре головного мозга у обезьян существуют нейроны, которые избирательно активируются при показе им фотографий других обезьян. На следующем рисунке из работы американского нейрофизиолога Чарльза Гросса (Charles Gross) и соавторов [5] полоской отмечен момент, когда обезьяне показывали фотографию другой обезьяны (рис. 4). Вы видите, что отображенный на рисунке нейрон при этом активируется. А если исказить изображение, или заслонить существенные для социальных коммуникаций элементы лица, такие как рот, то активность этого специализированного нейрона будет гораздо меньше. На другой половине рисунка можно также увидеть, что этот нейрон (на самом деле не он один, а целая команда к которой он принадлежит) обладает способностью к весьма сложной когнитивной категоризации. Для него самый сильный объект, на который он активируется, это обезьяна. Но фотография бородатого человек тоже вызывает его активность. Однако показ другой части тела человека, руки, не вызывает. То есть этот нейрон, или вернее система, в которую он входит, "классифицирует" объекты внешнего мира в соответствии с их сложными биологическими признаками.

«Нейроны лиц» у обезьян



Gross et al, 1972

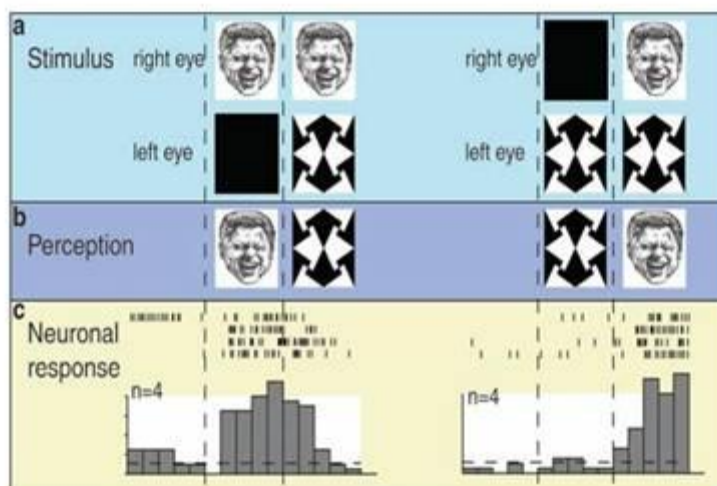
"Нейроны лиц" есть не только у обезьян на лица обезьян. Есть они, например, и у овец на "лица" овец. Это известные опыты английских нейрофизиологов Кендрика и Болдуина (K.Kendrick, B.Baldwin) [6]. Они показывали овцам фотографии либо других овец, либо человека и собаки (рис 5). И на верхнем графике видно, что есть группы нейронов, которые активируются при показе фотографий один, два, три, четыре, пять, шесть. Это овцы и бараны. Средний рисунок, это особая фотография овец, именно той породы, в стаде с которыми жили экспериментальные овцы. И есть нервные клетки, активирующиеся только при показе этих фотографий. И, наконец, есть нейроны, которых "не интересуют" фотографии овец, но они активируются, когда показывают фотографии человека и пастушьей собаки, причем они помещают их в одну категорию. Для этих нервных клеток пастушья собака и человек являются, видимо, биологически чем-то одним и тем же.

Наверху на этом же слайде показана картинка овцы анфас и видно, что когда овца с фотографии прямо смотрит на экспериментальную овцу, то активность таких специализированных нейронов выше всего. Когда же овца на фотографии "отворачивается", и показана в профиль или с затылка, а это социально менее значимая ситуация, то эти нейроны не так активны.

Такие же "нейроны лиц" есть и у человека. Их обнаруживают в мозге людей во время нейрохирургических операций, требующих вживления человеку тонких микроэлектродов, с помощью которых можно попутно регистрировать активность нервных клеток.

И вы здесь видите как работает нейрон в мозге человека, когда ему показывают фотографию лица Била Клинтона (рис. 5). Видно что данный нейрон активируется избирательно при появлении этого лица, то есть он "узнает" Била Клинтона [7].

«Нейроны лиц» у человека



Kreiman et al., 2002

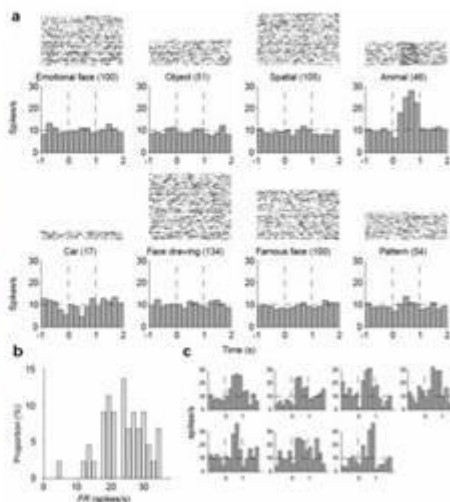
В действительности же таких специализаций существует огромное количество и на следующем рисунке из работы группы Кристофа Коха (Christof Koch) из США [8] видно, что человеку показывали самые разные категории объектов – лица, предметы, сцены, автомобили, животных, фракталы и так далее (рис. 6). И для примера на правой части картинке показан нейрон, который работает только когда человек видит животных. А во всех остальных случаях нет превышения его активности над фоном. Зато этот нейрон, как видно из нижней правой картинки, активируется когда показывают самых разных животных - льва, змею, медведя, рыбу и так далее. Для данного нейрона, по неким, неизвестным нам признакам, это все одно и то же.

Специализация нейронов в мозге у человека

Примеры изображений



Kreiman et al., 2000



Такие специализированные нейроны в нейрофизиологии обозначают разными терминами. Одно из названий предложил известный польский нейрофизиолог Джерси Конорский (Jerzy Konorski). Еще в 60-е годы 20 века у него была концепция, что существуют нейроны, которые должны отвечать за распознавание и высшие когнитивные функции [9]. Он назвал их "гностическими" нейронами. По его мнению такие нейроны должны, как

видно из его рисунка, распознавать самые разные вещи, объекты, лица, почерки и так далее (рис. 7).

«Гностические нейроны» Конорского



Другое название, которое появилось у этих нейронов - «нейроны бабушки». Это происходит из шуточной истории, рассказанной в 1969 году на лекции в М.И.Т. известным американским нейрофизиологом Джерри Летвиным (Jerry Lettvin). Если мозг человека состоит из специализированных нейронов и они кодируют уникальные свойства различных объектов, то, в принципе, где-то в мозге должен быть нейрон, с помощью которого мы узнаем и помним свою бабушку. То есть "нейрон бабушки". И это символическое название тоже существует в нейрофизиологической литературе [10].

А.Г. Простите, возникает вот какой вопрос. Нейрон в процессе своей жизни может поменять профессию?

К.А. Этот вопрос предусмотрен в плане нашего обсуждения.

А.Г. Понял. Хорошо.

Ю.А. Может тогда мы к нему и переходим - что это такое – работа нейронов, откуда берется избирательность их активаций. Один из виднейших нейрофизиологов 20-го века Вернон Маунткастл (Vernon Mountcastle) лет 15 назад красиво и точно сформулировал: "Эра функциональной локализации сменилась эрой функциональной специализации". Это означает что уже довольно давно многим людям было ясно, что нейроны специализированы. С этим вообще мало кто спорит. Однако главный вопрос – специализированы относительно чего? Костя сейчас перечислил много всего разного, включая зеленого крокодила. А если взять зеленую муху? А если взять маленького розового медведя? А если взять самого экспериментатора? И так далее, и так далее.

И вообще, когда смотришь современные работы, возникает впечатление, что нейроны

могут быть специализированы относительно чего угодно. Относительно любой концепции, которая существует в голове у ученого, который регистрирует импульсацию нейрона животного или активность отдельных мозговых структур при картировании мозга человека. Если следовать логике упомянутых работ, выходит, что нейроны могут быть специализированы относительно эмоций, относительно сознания, относительно двигательных программ, относительно переработки сенсорной информации, относительно зеленого крокодила, относительно романтической любви, относительно чего хотите. Хотите - относительно патриотизма. Такой анализ показывает что вообще, по всей видимости, это совершенно произвольная классификация. Активации нейронов явно связаны с поведением, их специализация обнаруживается во многих экспериментах. Но все-таки, явно неверен подход, в соответствии с которым нейрон может оказаться специализирован относительно любой придуманной концепции. И вот теперь, пожалуйста, следующий рисунок. На этой фотографии Вячеслав Борисович Швырков (рис. 8). Я более талантливого человека не встречал.

К.А. И я тоже.



Вячеслав Борисович Швырков

Ю.А. Швырков разработал представление о специализации нейронов, на котором, собственно, мы и основываемся. Это представление о системной специализации нейронов [11, 12]. Нейроны специализированы поведенчески или системно. То есть, они специализированы не относительно каких-то вымышленных функций, которых можно набрать сколько угодно, читая оглавления учебников по психологии и физиологии или художественную литературу. Нейроны специализированы (может быть это скучнее, но зато - правда) относительно систем, направленных на достижение тех или иных результатов поведения. Разного поведения. Поэтому и специализации – разные.

Теперь возникает вопрос: Откуда берется эта специализация, что это такое? И кто заставляет нейроны работать вместе (мы уже говорили, что активирующийся нейрон представляет целую группу), чтобы достичь какого-то поведенческого результата? Неужели мой нейрон знает о том, что мне необходимо взять стакан воды или сорвать цветок?

Для того, чтобы подойти к ответу на этот вопрос, я зачитаю замечательную цитату из книги Чарльза Шеррингтона (Charles Sherrington). Это лауреат Нобелевской премии и

работа его, из которой взята цитата, была опубликована более полувека назад [13]. Цитата следующая: «Утверждение, что из клеток, составляющих нас, каждая является индивидуально эгоцентричной жизнью не просто фраза. Это не просто удобный способ описания. Клетка, как компонент тела, не только визуально ограниченный модуль, это отдельная жизнь, сосредоточенная на себе. Она живет собственной жизнью».

Шеррингтон говорит здесь о том, что клетка – эгоистичный организм, у которого есть собственные потребности и собственная жизнь. И она, эта клетка, должна обеспечивать свою жизнь. Пожалуйста, следующий рисунок (рис. 9). В основе представлений о системной специализации лежит, в общем, следующее. Отдельный организм, который вы видите справа, над ним написано «активность» - это человек. Он совершает действие. Действие направлено на достижение определенного результата. В данном случае результат - взятие яблока. А в голове у этого человека нейроны, обеспечивающие данное и другие действия. Внизу довольно сложный рисунок одного из этих нейронов. Этот рисунок демонстрирует, что нейрон выступает, как «организм» в организме. Этот нейрон тоже совершает некое «действие» - разряжается импульсами - для того, чтобы получить некий результат. Теперь вопрос: а что это за результат нейрона? Что это за результат у человека или у кролика понятно. Взять стакан воды, найти морковку и так далее. А у нейрона?

Нейрон, как мы только что выяснили, это живая эгоцентричная жизнь. Он должен обеспечивать свой метаболизм. Свои процессы жизнедеятельности. Откуда может нейрон взять вещества, которые ему нужны для его жизнедеятельности? Из его микросреды. Кто ему в эту микросреду поставляет вещества? Эти вещества ему в среду поставляются из кровяного русла, через cerebro-спинальную жидкость и от других клеток.



На схеме видно, что у этого нейрона есть на мембране рецепторы и когда метаболиты соединяются с рецепторами, то течение метаболических процессов в нейроне меняется и он может осуществить те или иные жизненно важные функции. Кроме того, есть и такие

метаболизму, которые могут проникать внутрь клетки, также влияя на метаболизм и включаясь в метаболические циклы. Следовательно, в определенном смысле активность отдельной клетки построена также, как и активность целого живого организма. Активация клетки это не реакция на какой-то стимул, на приход к ней разрядов других клеток. Нейрон посылает по разветвлениям своего аксона импульсы, чтобы изменить свою микросреду и получить те метаболиты, которые ему необходимы. То есть, разрядная деятельность нейрона не реактивна, а активна и направлена в будущее.

Далее. Отдельно живущая клетка, одноклеточный организм, ведет себя следующим образом. Если этой клетке нужен какой-то метаболит для того, чтобы поддержать свою жизнедеятельность, она может сместиться в область повышенной концентрации этого метаболита и его поглотить. Нейрон, как и другие клетки организма, не может обеспечить свои потребности, изменяя среду, в одиночку. Значит отличие нейрона, во многом похожего на эту отдельную клетку (когда ему нужны метаболиты, он тоже действует, чтобы этот метаболит получить), состоит в том, что он, как и все остальные клетки организма, может обеспечить свои эгоистические потребности исключительно синхронизируясь, объединяясь с другими эгоистами, которым что-то надо.

И вот теперь смотрите что получается. Масса эгоистов, активных вместе, работают, разряжаются импульсами. Мы смотрим на организм, например мой, в котором работает масса эгоистов. Что мы видим, наблюдая за мной? Что когда они работают, я делаю что-то, совершаю тот или иной поведенческий акт. Вот я достиг результата. Мои нейроны не знают ни про эту указку, которую я беру, ни про мою руку, ничего. Но когда я достигаю этот поведенческий результат – взятие указки, то в микросреде каждого из нейронов появляются те метаболиты, которые им нужны для жизнедеятельности. За это они и работают. За удовлетворение их эгоистических потребностей. Объединение этих потребностей отдельных клеток в систему извне выглядит как совершение нами целенаправленного поведенческого акта.

Отсюда вопрос, я так понимаю для нас центральный, фантастически важный и наиболее нас интересующий: а как это объединение происходит? Каким образом эгоисты объединяются в системы, то есть каким образом эти системы формируются? Этот процесс формирования новых систем – есть процесс согласования эгоистов, работающих вместе, который для нас как целых организмов означает возможность достижения результатов новых поведенческих актов. Процесс формирования новых систем называется системогенезом.

Формирование новых систем обеспечивается функциональными и морфологическими модификациями нейронов. В основе морфологических изменений лежит активация генетического аппарата нервных клеток и здесь Костя является одним из крупнейших специалистов.

К.А. Прежде чем мы перейдем к генам я бы хотел немного дополнить то, что говорил Юра. Одно из замечательных открытий, сделанных Швырковым, заключалось в том, что активность нейронов в бодрствующем мозге во время поведения связана не с наносимыми организму стимулами, а с результатами и целями поведения. Раньше активность нейронов в мозге изучали в основном после предъявления организму стимулов и строили всю логику работы мозга от стимула к реакции. Вячеслав Борисович, вместе со своими сотрудниками обнаружил, что в ситуациях активного поведения адекватного усреднения работы нейрона относительно стимулов не получается. Стимулом может быть, например, дача условного сигнала, скажем звука. А дальше животное должно подбежать к кормушке за пищей. И оказалось, что активность нейронов в мозге бодрствующего животного определяется не предшествующим стимулом, а тем куда движется животное и что будет в

конце поведенческого акта. И когда такая команда одновременно работающих "эгоистов" достигает результата, то эта активность прекращается. То есть активации нейронов в поведении, как говорил Швырков, не "постстимульные", а "предрезультатные".

А.Г. Кстати, я обратил внимание, что на том же самом видео с кроликом пик активности приходился не на тот момент, когда он тянет кольцо, а когда он только подходил к нему.

Ю.А. Да, совершенно верно. В рассматриваемом нами поведении много поведенческих актов, сменяющих друг друга. И там не только само потягивание, но подход к кольцу. Поскольку мы его учили сначала подходить к кольцу, то для него результат не только захват кольца, но и подход к нему.

К.А. Потому что на определенной стадии обучения кролику достаточно было отойти от кормушки в сторону кольца, чтобы получить следующую порцию пищи.

Ю.А. Можно я теперь добавлю к тому, что сказал Костя? Я бы хотел показать здесь данные, полученные в лаборатории Сэма Дедвайлера ((Sam Deadwyler), в Соединенных Штатах. Это совершенно замечательная иллюстрация, которая иллюстрирует соответствие динамики активности нейронов динамике поведения животного. Здесь показано как работают нейроны у крыс-кокаинисток. Эта крыса приучена к потреблению кокаина и она кокаинозависима. Ей в вену введен катетер и в него поступает кокаин каждый раз, когда крыса жмет на педаль. На рисунке вы видите слово «кокаин», а под ним черта. Вот эта черта и обозначает интервал, когда в вену поступает кокаин. Как только крыса получает кокаин, посмотрите в разрядной деятельности клетки появляется пауза. Пауза означает, что результат достигнут и на уровне отдельного нейрона достижение результата выступает как прекращение активации, связанной с достижением результата. Дальше посмотрите. Постепенно частота активности нейрона нарастает. Она нарастает, потом...

К.А. Цикл как бы замыкается.

Ю.А. Да и активность становится очень выраженной, то есть ее частоты сильно увеличивается. И как только она становится очень выраженной, активность этого нейрона, то есть велика потребность в кокаине, то, наблюдая за поведением целого животного, мы видим, как крыса бежит, нажимает на педаль и получает кокаин. Как только она получает кокаин, активность нейрона обрывается. То есть, эта активность, как совершенно точно заметил Костя только что, является не постстимульной, а предрезультатной. Эта активность, направлена на достижение определенного результата, коим она обрывается. Следовательно, для целого организма достижение результата поведения означает прекращение поведения. А для отдельного нейрона достижение результата означает прекращение его активности. И если для целого организма результат - схватывание чего-нибудь, получение пищи и так далее, то для отдельного нейрона это получение нужных метаболитов.

А.Г. А по-разному специализированные нейроны не могут входить в конфликт между собой? Одному хочется одного, другому – другое.

Ю.А. Могут. Я думаю, что могут. У нас есть задумки проведения экспериментов и с конфликтами, и с «вытеснениями». Предположим сформировано некое поведение, которое позже запрещено. Нейроны, специализированные относительно сформированного поведения есть, у них существуют метаболические потребности. Они могут их удовлетворить только совершив поведенческий акт, а этот поведенческий акт запрещен.

Что делают эти нейроны, как они выживают? Каким образом они могут выжить, если они могут получить метаболиты только при условии реализации организмом определенного поведения, которое мы запретили? Это очень интересный вопрос.

К.А. Но все-таки перейдем теперь к генам. К генам нам надо обратиться потому что мы, в частности знаем, что когда такие специализации формируются, то они приобретаются очень устойчиво и надолго.

Вы спрашивали, может ли нейрон переучиться. Ясно, по крайней мере, что если нейроны и переучивать, то это очень сложный и трудный процесс. Если специализации нейронов сформировались, то они хранятся месяцами и даже годами. Когда животных чему-либо усиленно обучают, то можно увидеть, что приобретенные специализации нейронов сохраняются даже под наркозом. Это было обнаружено в частности в опытах японского нейрофизиолога Танаки (Tanaka), когда обезьянам под наркозом предъявляли совершенно невероятные для эволюционной экологии изображения - фракталы, которые искусственно генерировались компьютером. Но в жизни данной обезьяны эти фракталы служили для нее этапными результатами в ее пищедобывательном поведении. После того, как обезьяна узнавала на их экране компьютера, она могла нажать на педаль и получить пищу. Оказалось, что нейроны сохраняют свою специализацию с связи с попадающими на сетчатку изображениями фрактальных картинок даже если животное находится во сне, под наркозом [14]. И поэтому ясно, что такое обучение должно уходить глубоко, в молекулярные перестройки клеток, в изменение работы генов.

Ю.А. Я хотел бы сделать ясной эту позицию. С нашей точки зрения специализации пожизненны. И это принципиально важная вещь, что они пожизненны. Конечно, вы можете ту систему, по отношению к которой данный нейрон был специализирован, использовать в каком-то другом поведении. И если вы регистрируете активность этого нейрона, у вас возникнет впечатление, что он умеет теперь делать другое, не то, что делал. На самом же деле нейрон принадлежит той же системе, что и раньше, но возможности использования этой системы расширились.

Это имеет, кстати говоря, отношение к проблеме аддиктивного поведения. Например, к проблеме алкоголизма. Почему возникают рецидивы алкоголизма даже после очень длительной абстиненции, когда больной человек в течение длительного периода не принимал алкоголь. Потому что одним из механизмов образования зависимости является формирование специализаций нейронов относительно алкоголь добывательного поведения при хронической алкоголизации. Потом, по прошествии многих лет отказа от алкоголя, человек сформировал массу других поведений. Наформировал множество новых специализаций. Но ранее сформированные «алкогольспецифические» специализации у него остались. Эти нейроны, возможно, и убить нельзя и переучить их нельзя. Вот в чем проблема.

А.Г. То есть, они могут быть совместителями, но при этом первую свою профессию не забывают.

К.А. Есть такое предположение, грубо говоря.

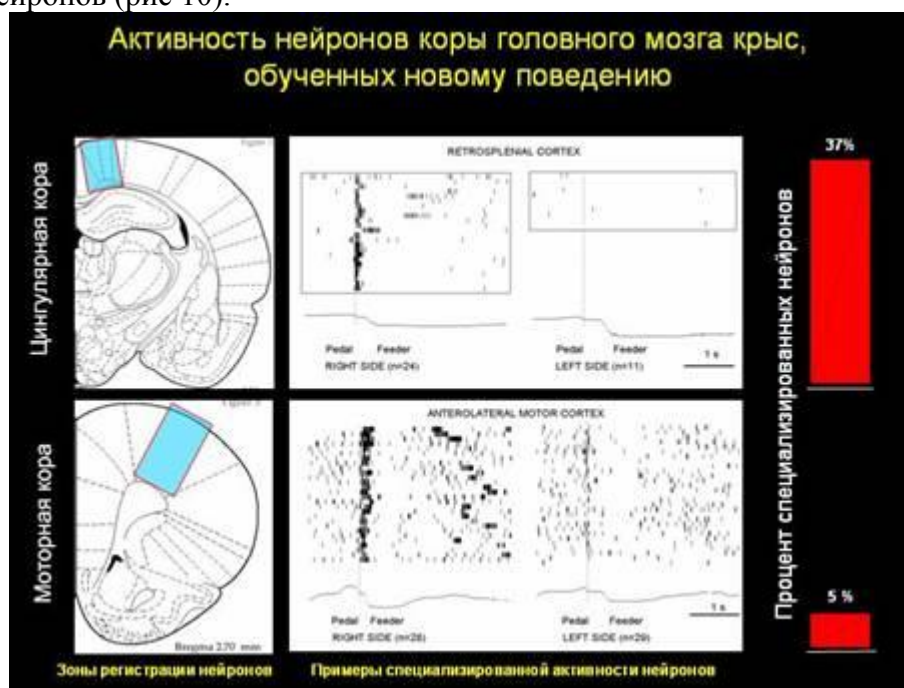
А.Г. И все-таки гены.

К.А. Итак, если это надолго, то работа генов в клетке должна измениться. И мы попробовали соединить вместе два уровня: тот, до которого можно добраться нейрофизиологическими методами, регистрируя активность клеток, и молекулярный,

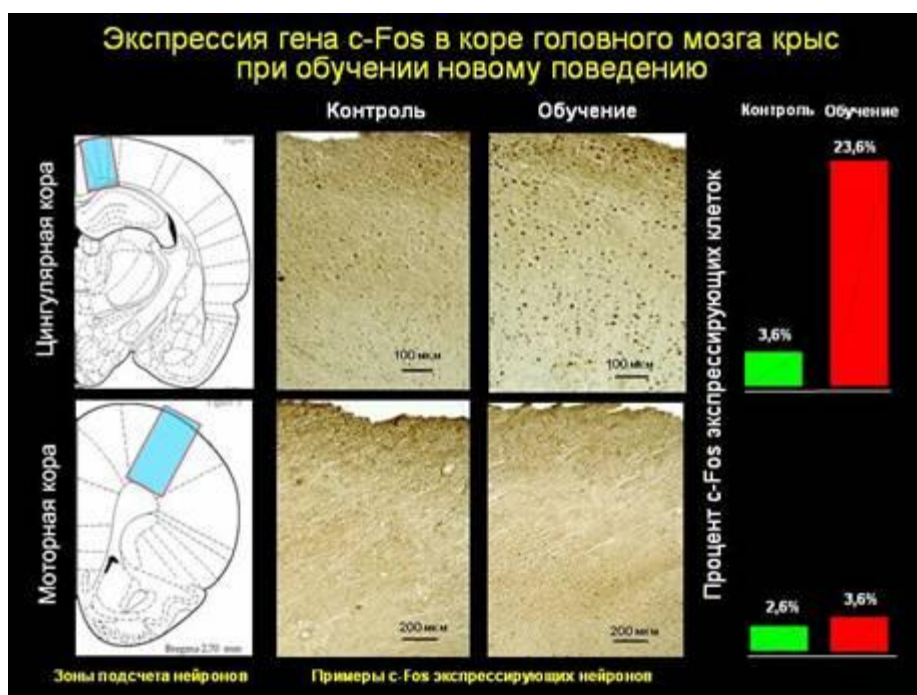
связанный с внутриклеточными механизмами. То есть, дойти до молекулярных основ поведенческой специализации нервных клеток. Также, как это делается для понимания механизмов дифференцировки клеток в эмбриональном развитии, когда мы знаем, что это зависит от генов.

Для этого мы исследовали работу генов, запускающих в клетке долговременные преобразования. Во время жизни нервной клетки, бывают такие ситуации, когда клетка должна что-то запомнить. Мы пока не знаем как определить то, что именно она запоминает каждый раз. Но нам известно, что в тот момент, когда это происходит, в нейроне включаются гены, которые, говоря очень примитивно, запускают долговременное запоминание. Они как бы триггеры, которые говорят: то, что сейчас было, надо запомнить. Нужно перестроить другие гены и белки так, чтобы нервная клетка изменила себя надолго. Некоторое время назад мы нашли такие гены и их работу в мозге можно увидеть, окрашивая клетки антителами к их продуктам.

К сожалению, сегодня пока невозможно регистрировать электрическую активность отдельных клеток мозга во время поведения и одновременно исследовать активность генов в этих же нейронах. Но мы с Юрой придумали такой трюк. Мы взяли для исследования две области коры головного мозга, где мы знаем, что процент специализирующихся при обучении нейронов очень большой и очень маленький. Одна из них это так называемая цингулярная кора, где при обучении специализируется до 30 процентов нейронов. Когда, например, животное учится нажимать на педаль, чтобы получать пищу, то это "нейроны педали", которые вы видели на видео. А в моторной области коры доля таких специализирующихся нейронов очень маленькая, всего несколько процентов. В нашем эксперименте Владимир Гаврилов и Юрий Гринченко регистрировали нейроны из этих областей мозга обученных крыс, когда они добывали пищу, нажимая на педаль. И измерили число специализированных относительно нажатия на педаль нейронов (рис 10).



А затем Ольга Сварник взяла другую группу животных, которые учились этому же поведению нажатия на педаль, и посмотрела как в их мозге работает ген-маркер долговременных изменений. И на следующем рисунке показаны, срезы мозга крыс, окрашенные антителами к белковому продукту этого гена c-fos (рис. 11).



Это срезы из той же области мозга животных, где в первой серии экспериментов проходил регистрирующий электрод. И вы можете увидеть, сколько нейронов активируется в этих двух областях, когда животное учится нажимать на педаль. Видите, в цингулярной коре это целых 34 процента, а в моторной коре таких нейронов почти нет, всего лишь три процента [15].

Получается, что в тех областях мозга, где мы находим много поведенчески специализированных нейронов, при обучении включаются гены, запускающие запоминание. Таким образом, мы провели как бы мост между одним и тем же феноменом на нейрофизиологическом и молекулярном уровне. И теперь, опираясь на эти известные гены, мы можем изучать вопрос что именно запускает этот процесс в геноме. И задавать вопрос почему эта, а не другая клетка, включила эти гены в момент обучения. Кроме того, мы теперь можем увидеть то, что нельзя было изучать, регистрируя только одну или несколько клеток. Мы можем увидеть картину обучения во всем мозге. Делая трехмерную реконструкцию активации генов в мозге при обучении, мы можем видеть как работают целые системы специализирующихся нейронов (рис. 12). То есть, это исследовательский путь от генов к специализации нейронов при обучении, а от специализации отдельных нейронов к законам объединения их в системы, к системогенезу.

Ю.А. Но вот еще, что мы должны обязательно сказать. Ведь в названии у нас не только «эгоизм», но и «альтруизм». Что это за альтруизм у нейрона и откуда он берется.

Следующая иллюстрация, пожалуйста (рис. 13). На этой схеме изображен нейрон, «принимающий решение» жить или умереть. Когда происходит рассогласование между потребностями этого нейрона и состоянием его микросреды, то нейрон активируется вместе с другими клетками – организм совершает поведенческий акт, а нейрон получает необходимые метаболиты. Но когда в опыте индивида нет такого способа согласования активности клеток в системе, который мог бы устранить подобное рассогласование, и, следовательно, в памяти нет соответствующего поведенческого акта, то активируются ранние гены, потом активируются поздние гены, клетка модифицируется и происходит то, что называется системогенезом. Образуется новая система – новый способ согласования клеток, новый поведенческий акт. Однако бывает и другой вариант развития событий. Когда активация ранних генов затягивается. Когда не удастся решить проблему. Довольно

часто это бывает в патологии, например при нарушении целостности ткани. Но, вероятно, может быть и в норме, в ситуации, когда индивид долго не может найти выход из положения, достичь результат поведения. Итак, в случае возникновения стойкого рассогласования между “потребностями” нейрона и его микросредой и при невозможности устранить рассогласование в рамках имеющегося опыта, как в норме, так и в патологии у клетки имеется следующая альтернатива: измениться, вовлекаясь в формирование новой системы или умереть.



Рассогласование у нейрона: умереть или измениться?



РГ - «ранние» гены
ПГ - «поздние» гены
ГС - гены «смерти»

К.А. Нервная система ищет решение, генерирует все новые пробы.

Ю.А. И прерванные стрелочки показывают, что это длительная активация ранних генов. Если не удастся найти решение, то активируются гены смерти. Активируются гены

смерти и запускается так называемый процесс программирования клеточной гибели. Надо подчеркнуть, что альтернатива, о которой идет речь - не «системогенез или смерть», а два пути обеспечения системогенеза: модификация нейрона или его гибель. Блокирование любого из них нарушает системогенетические процессы. Таким образом, здесь подчеркивается именно позитивный, в общеорганизменном плане, аспект гибели нейронов. Фатальный для отдельных клеток исход - гибель – можно представить себе в качестве неизбежной платы за возможность осуществления успешного системогенеза на протяжении всего индивидуального развития. Предполагается, что элиминация нейронов вносит вклад в процесс формирования новых систем при научении – в системогенез.

А.Г. Самоубийство по сути.

Ю.А. Да, совершенно верно. Это и называется клеточный суицид в литературе. Но, собственно, что я хочу сказать и думаю, что это важно, - это не просто суицид, а он альтруистичный суицид. То есть, клетка принимает решение о том, чтобы убить себя и можно предполагать, что самоубийство - один из способов участия этой клетки в системогенезе. Это устранение своих потребностей из, если хотите, общего «рынка потребностей», упрощение ситуации, когда клетки пытаются организовать, а потребности нашей альтруистичной клетки не вписываются во вновь создаваемую интеграцию и не могут быть изменены так, чтобы вписывание стало возможным.

Подобный альтруистичный суицид клеток в нервной системе был показан, например, при изучении влияния на нейроны вирусов, которые поражают нервную систему. Когда вирус попадает в нервную клетку, то в ней, в этой нервной клетке, включается аппарат самоубийства. Потому что если клетка успевает себя убить, то вирус в ней не может размножиться. И интересно, что вирусы в ответ на это «придумали» способ предотвращения нейронного суицида: некоторые вирусы научились блокировать аппарат клеточного самоубийства.

И я должен сказать, что для альтруизма клеток многоклеточного организма имеются эволюционные предпосылки. Описана альтруистическая гибель у одноклеточных (амебы *Dictyostelium discoideum*), которые приносят себя в жертву другим клеткам своего клона, обеспечивая за счет формирования нежизнеспособного стержня, существование временно формирующегося многоклеточного образования. Остальные (около 80 %) клеток превращаются в жизнеспособные споры, составляющие это образование. Клетки нашего организма тоже принадлежат к одному клону. И они также приносят себя в жертву, проявляя в определенном смысле альтруизм для выхода из ситуации, как в норме при научении, так и в патологии, в которой, как и в норме, имеет место системогенез, формирование новых способов выживания.

А.Г. Все. Время закончилось. Только последний вопрос. Ведь нейроны гибнут. И бывает, что эта смерть не естественная. Скажем, повреждение мозга, черепно-мозговая травма.

Ю.А. Это другая вещь. Это не суицид.

А.Г. Я понимаю, но просто в таком случае те нейроны, которые уцелели, и у которых другая специализация, могут взять на себя функцию тех нейронов, которые погибли?

Ю.А. В первую очередь для этой роли может быть подходят вновь появляющиеся нейроны. Сейчас стало известно, что нейроны не только гибнут, но и вновь появляются в мозге у взрослого организма. Показано, что при локальных повреждениях мозга эти вновь появившиеся нейроны мигрируют к очагу повреждения. А вот какие именно клетки они

«замещают» – это вопрос. То ли они составляют резерв для последующего системогенеза, для отбора новых клеток при научении. То ли они замещают погибшие. Например, предположим, что была система, к которой принадлежало определенное число клеток. Эти клетки погибли физически. Но не так как я выше рассказывал – при альтруистическом суициде, а некротически, они были непосредственно повреждены. Можно ли их заместить? Для меня, например, это вопрос. Нужен ли новый системогенез для замещения этих клеток? Если нужен, тогда это уже не та система. Может быть, что имеют место оба варианта.

К.А. Здесь очень много интересных вопросов. Но кое-что уже сейчас ясно с нейрогенезом в во взрослом мозге. Во-первых, он протекает в очень небольшом количестве мест в нервной системе млекопитающих. У рыб и птиц эти области гораздо шире. Во вторых ясно, что есть и другой процесс - большой процент новых нейронов гибнет в первые недели после того, как они родились. И было установлено, что в тех ситуациях, когда происходит постоянное обучение и все время формируются новые системы, выживает очень много нейронов. Если же животное лишено возможности образовывать новый опыт, значительная часть вновь рождающихся нейронов гибнет.

Ю.А. То есть, чем больше животное учится, тем больше выживает клеток. Или, скажем, тем меньше умирает.

А.Г. Чем они востребованнее, тем они успешнее.

Литература:

1. Ranck J. 1973. Studies of single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. *Exptl. Neurol.*, 41: 461-531.
2. O'Keefe J, Dostrovsky J. 1971. The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain. Res.* 34: 171-175.
3. Muller R. 1996. A quarter of a century of place cells. *Neuron.* 17: 979-990.
4. O'Keefe J, Nadel L. 1978. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford, Oxford University Press.
5. Gross CG, Rocha-Miranda CE, Bender DB, 1972. Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the macaque. *J. Neurophysiol.* 35: 96-111.
6. Kendrick K.M., Baldwin BA, 1987. Cells in temporal cortex of conscious sheep can respond preferentially to the sight of faces. *Science.* 236: 448-451.
7. Kreiman G, Fried I, Koch C. 2002. Single-neuron correlates of subjective vision in the human medial temporal lobe. *Proc. Natl. Acad. USA.* 99: 8378-8383.
8. Kreiman G, Koch C, Fried I. Category-specific visual responses of single neurons in the human medial temporal lobe. *Nat. Neurosci.* 3: 946-953.
9. Konorski J. 1967. *Integrative Activity of the Brain: An Interdisciplinary Approach*. Chicago, University of Chicago Press.
10. Gross CG, 2002. Genealogy of the "grandmother cell". *The Neuroscientist.* 8: 84-89.
11. Швырков ВБ. 1983. Системная детерминация активности нейронов в поведении. *Успехи физиол. наук.* 14: 45-66.
12. Швырков ВБ. 1988. Системно-эволюционный подход к изучению мозга, психики, сознания.. *Психологич. журн.* 9: 132-148.
13. Sherrington C. 1942. *Man On his Nature*. Cambridge. Cambridge University Press.
14. Tanaka K. 2000. Mechanisms of visual object recognition studied in monkeys. *Spatial vision.* 12: 147-163.
15. Сварник ОЕ, Анохин КВ, Александров ЮИ. 2001. Распределение поведенчески специализированных нейронов и экспрессия транскрипционного фактора c-Fos в коре

головного мозга крыс при научении. Журнал высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 51: 758-761.