

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ ПАТТЕРНА

© 2013 г. П. М. Балабан¹, Д. Д. Воронцов², В. Е. Дьяконова², Т. Л. Дьяконова²,
И. С. Захаров², Т. А. Коршунова¹, О. Ю. Орлов³, Г. А. Павлова⁴,
Ю. В. Панчин³, Д. А. Сахаров², М. В. Фаликман⁵

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,

²Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,

³Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН,

⁴Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,

⁵Факультет психологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва,
e-mail: dant1930@gmail.com

Поступила в редакцию 12.04.2013 г.

Принята в печать 20.05.2013 г.

Центральный генератор паттерна (central pattern generator, CPG) определяют как сообщество нейронов, члены которого совместно порождают (генерируют) упорядоченную моторную выходную активность. Круглый стол по центральным генераторам паттерна прошел 21 ноября 2012 г. в рамках V Всероссийской конференции по поведению животных (Москва). Основными темами обсуждения были: 1) механизмы организации и перестройки паттерн-генерирующих нейронных ансамблей; 2) возможность участия структур, подобных центральному генератору паттерна, в управлении не-моторными функциями мозга; 3) эволюционные и онтогенетические аспекты центральных генераторов паттерна.

Ключевые слова: механизмы поведения, поведенческий выбор, нейроны, нейронные популяции, нейротрансмиссия, нейромодуляция.

The Central Pattern Generators

P. M. Balaban, D. D. Vorontsov, V. E. Dyakonova, T. L. Dyakonova,
I. S. Zakharov, T. A. Korshunova, O. Yu. Orlov, G. A. Pavlova,
Yu. V. Panchin, D. A. Sakharov, M. V. Falikman

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,

Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences,

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences,

Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University,

Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University, Moscow,

e-mail: dant1930@gmail.com

The central pattern generator (CPG) is defined as a set of neurons involved in joint production of patterned motor output. The roundtable discussion on the CPG was a part of the 5th All-Russian Conference on Animal Behavior (Moscow, Nov. 21, 2012). The discussion centred on three core themes: 1) the mechanisms of the organization and reconfiguration of pattern generating neuronal ensembles, 2) extrapolations that extend the CPG concept beyond the motor systems, and 3) evolutionary and developmental aspects of CPG.

Keywords: mechanisms of behavior, behavioral choice, neurons, neuronal populations, neurotransmission, neuromodulation.

DOI: 10.7868/S0044467713050031

Д.А. Сахаров. Коллеги посоветовали мне сделать нечто вроде предисловия к сегодняшней дискуссии. Начну с определений. Центральным генератором паттерна (central pattern generator, CPG) называют нейронный ансамбль, члены которого совместно порождают (генерируют) моторную программу. Под моторной программой мы понимаем упорядоченную по времени и мишеням выходную активность ансамбля, которая служит командой для мышц. Получая команду, мышцы сокращаются и расслабляются в некоторой координированной последовательности, которая и есть моторный паттерн. Слово “паттерн” привычно английскому уху, но в русском языке оно туманно по смыслу и неблагозвучно...

О.Ю. Орлов. Можно заменить на “шаблон”.

Д.А. Сахаров. Да, спасибо. Наглядный пример таких “шаблонов” — локомоторные аллюры: галоп, рысь, иноходь, шаг. Каждому моторному шаблону соответствует своя программа, каждой программе — свой генерирующий ансамбль, CPG. Часто CPG определяют как нейронную сеть, к этому привыкли. Корректней термин “нейронный ансамбль”. Ведь понятие “сеть” подразумевает монтажную схему, т.е. синаптическую организацию. Но в действительности способ организации нейронов в паттерн-генерирующее сообщество недостаточно выяснен, об этом мы поговорим. Удобно работать с моторными ритмами, но поведенческие шаблоны не обязательно цикличны. Поэтому функцию центральных генераторов не следует сводить к генерации ритмов, как это иногда делают.

Интерес к нашему предмету обострялся всякий раз, когда плавное течение исследований оборачивалось событиями революционного характера. Так, долгими и безуспешными были попытки доказать, что поведенческий шаблон сохранится после полной деафферентации моторного центра. Лишь в 1960 году случился удачный эксперимент на раке [53], а вслед за ним на саранче [84]. Именно эти две работы связывают с крушением рефлекторных представлений [62]. Оптимисты шутят, что веру в рефлексы ныне сохранили только авторы медицинских руководств. Так или иначе, родилась нейроэтология — дисциплина, соединившая нерелекторный, этологический взгляд на природу поведения с методами клеточной физиологии.

Мощный импульс для своего развития нейроэтология получила в 1967 году, когда впервые удалось проанализировать нейронную основу центральной генерации поведенческого акта [82]. Прошли годы, и несколько групп нейроэтологов, не веря собственным глазам, обнаружили способность CPG к реорганизации: генерировалась одна моторная программа и вдруг теми же нейронами начинала генерироваться другая. В результате пошатнулась уверенность в том, что свойства нейронов, входящих в состав CPG, и связи между этими нейронами стабильны [47].

Сегодняшний интерес к CPG подогревается с разных сторон. Во-первых, его стимулируют исследования на теплокровных, в частности клеточный анализ центров вокализации у певчих птиц [44, 73]. Другую интригу рождает стремление вывести CPG за рамки моторных систем. Достаточно упомянуть идею генераторов когнитивного паттерна (cognitive pattern generators) [48]. Предполагают, что дискретным когнитивным актам человека соответствуют нейронные ансамбли, устроенные наподобие моторных CPG. Но есть ли уверенность в том, что мы понимаем, как устроены хотя бы самые простые CPG моторных последовательностей? Такой уверенности нет, и это возвращает нас к модельным объектам нейроэтологии — улитке, пиявке, миноге.

Есть полезные обзоры, прямо или косвенно касающиеся CPG [7, 30, 32, 50, 59, 66]. В ходе подготовки к сегодняшней дискуссии было отобрано несколько назревших вопросов, их заранее разослали потенциальным участникам. Первый вопрос формулируется так: экспрессия паттерна — это результат снятия с CPG тормозного блока? Иными словами, выбор моторной программы — это результат последовательного растормаживания структур иерархической системы управления, как утверждают некоторые авторитеты [49]?

П.М. Балабан. Мне хочется привести пример из работ лаборатории физиологии движения Института физиологии им. И.П. Павлова. Там под руководством Юрия Петровича Герасименко исследуют больных с повреждениями спинного мозга — например, в результате травмы позвоночника. Удалось экспериментально доказать, что в спинном мозге человека имеется CPG шагания, который в норме обеспечивает координированную выходную активность мотонейронов [41]. Одна-

ко вследствие разобщения связей между этим CRG и моторными центрами головного мозга больные не могут ходить. У них также дегенерируют нисходящие системы (ретикуло-спинальная, рубро-спинальная, кортико-спинальная), которые вносят свой вклад в управление активностью CRG. Лишенный супраспинального контроля, CRG шагания бездействует.

Оказывается, если давать больным тоническое раздражение на дистальную часть спинного мозга (которая сохранена), то они начинают ходить. И если его давать постоянно, больные начинают вставать, ходить, управлять своими нижними конечностями. Тоническое раздражение — это не что-то конкретное, не сенсорный вход и не обратная связь. Просто постоянная стимуляция. И тоже было обсуждение: это растормаживание или, наоборот, активация?

Д.А. Сахаров. Нельзя ли интерпретировать тоническое раздражение как повышение концентрации чего-то?

П.М. Балабан. Обязательно, только это. Результаты опытов на спинализированных крысах позволяют думать, что при тонической стимуляции сохраненной части спинного мозга — например, через вживленные электроды — там идет повышение концентрации всех трех медиаторов моноаминергических систем — серотонина, дофамина и норадреналина [63]. Для меня это было даже странно в каком-то смысле, и для всех странно, что не нужен никакой сенсорный вход, не нужна обратная связь от мышц (она есть на уровне нижних конечностей), нужно только компенсировать управление сверху, которое, оказывается, осуществляется тонической сигнализацией. И человек, который лежал парализованный много лет, встает и может сделать несколько шагов. Вот к чему, так сказать, пришли. И уж если это так и на человеке, то можно выяснить в прямых экспериментах на крысах, активируется ли там CRG или с него снимается торможение.

Г.А. Павлова. Хочу напомнить предысторию. Уже давно в среднем мозге кошки была описана “локомоторная область”, электрическая стимуляция которой с частотой 40 Гц вызывала координированную ходьбу [23]. Суть та же, что в работах, о которых говорил Павел Милославович Балабан, — тоническим стимулом можно включить генератор локомоторного ритма. И управляя силой стимула, можно управлять этой ритмикой: с медлен-

ной ходьбы перейти на рысь, потом запустить галоп. Выключение стимуляции останавливало локомоцию.

Позже координированную ходьбу кошки научились вызывать тоническим раздражением пирамид, понто-бульбарной “локомоторной полосы”, “шагательной полосы” спинного мозга. Эти результаты подготовили базу для современных исследований, направленных на восстановление ходьбы у больных с травмой спинного мозга. Спинальный стимулятор, наподобие кардиостимулятора, но с тумблером ON/OFF, мог бы решить проблему.

Д.А. Сахаров. Я был аспирантом Х.С. Коштыянца еще до этих знаменитых работ, и уже тогда, в середине 1950-х годов, мне было велено смотреть, как влияет на локомоцию *количество* неспецифической афферентации. Не качество, не модальность, а именно количество. Коштыянец был тогда под сильным впечатлением от аргументов английских зоологов в пользу эндогенной генерации моторных ритмов у беспозвоночных. Такие идеи вынашивались давно, они повлияли на содержание руководства Коштыянца по сравнительной нейрофизиологии [14]. В нем Коштыянец выдвинул гипотезу, что в основе поведенческих моторных циклов могут лежать метаболические циклы, интенсивность которых могла бы определяться количеством афферентации. Эта гипотеза и сегодня, я думаю, не потеряла актуальности.

Г.А. Павлова. Я рассказала о локомоторном генераторе, но и генератор чесания, тоже спинальный, можно запустить у обездвиженной кошки раздражением уха [40].

Д.А. Сахаров. Обездвиженной фармакологически?

Г.А. Павлова. Фармакологически, с помощью кураре. Все события происходят в центральной нервной системе: интернейроны взаимодействуют, мотонейроны работают, хотя их сигналы до мышц не доходят. И все это приводится в действие неспецифической тонической стимуляцией.

Д.А. Сахаров. Иначе говоря, машинка для генерации моторного поведения имеется, но до поры бездействует. А потом вы даете тоническое раздражение, и машинка реализует свои потенции. Корректно ли сказать, что под действием неспецифической тонической стимуляции моторное поведение высвобождается?

Г.А. Павлова. А я не знаю! Когда мы что-то раздражаем... Не значит ли это, что у кошки что-то растормозилось?

В.Е. Дьяконова. Есть результаты экспериментов, которые позволяют назвать конкретные механизмы. Например, у наевшейся улитки заторможен генератор моторики радулы. При этом к запуску генератора ведет как изменение мотивации (голод), так и появление внешнего сигнала (пища). Как он запускается? Оказалось, что в обоих случаях через растормаживание, т. е. через торможение того нейрона, который своей активностью блокировал работу генератора [78]. Возможно, это общее правило.

Д.Д. Воронцов. Насколько уместно говорить о растормаживании и высвобождении, если мы рассматриваем генератор, плавающий в нейрехимическом “бульоне”? Само понятие “растормаживание” — оно из той области, где связи нарисованы стрелочками: возбуждение, торможение... Мы знаем, что реальность не соответствует схемам, нарисованным в системе жестких связей, и все-таки продолжаем пользоваться той терминологией. Вот добавляем в среду серотонин — это что? А если еще и дофамин? Ведь именно нечто подобное реально происходит в работе П. Мусиенко и соавторов, о которой говорил Павел Милославович [63]. Спинализированной крысе с тонической электростимулирующей нижней части спинного мозга вводят смесь моноаминергических веществ и получают такие параметры локомоции, которые близки к нормальным. Это что — возбуждение, торможение, растормаживание?

Д.А. Сахаров. Это синергии. Каждое из добавленных веществ оказывает синергичное действие на все чувствительные к нему мишени, и эффект каждого вещества добавляется к эффектам остальных. Работа, ориентированная на клиническое приложение, заставляет переосмысливать теорию. Нам все время мешает отставание понятийного аппарата от прогресса исследований.

О.Ю. Орлов. Моя позиция зоолога такова. Скажите, какую модель вы хотите проверить, и среди бесконечного многообразия животных найдется такое, которое будет иллюстрировать этот принцип. Возьмем фоторецепторы. Для зрения безразлично, будет ли в ответ на свет медиатор выделяться или, наоборот, прекратит выделяться. Нажать педаль газа либо отпустить педаль тормоза — результат

сходен. То же можно сказать и о генераторе. Если генератор заработал, то неважно, растормозили его или запустили.

П.М. Балабан. Я принципиально не согласен с этой точкой зрения по очень простой причине. Обратимся к истокам: откуда взялось торможение? Оно взялось из простого физиологического правила. В каждый данный момент возможна только одна форма поведения (поведения в смысле движения). У той же улитки, если запускается пищевое поведение (оно может запуститься, может не запуститься), то оборонительное подторможено. Если запускается оборонительное, пищевое подторможено. Стопроцентно и безвариантно. При выборе поведения все остальные формы в той или иной степени подтормаживаются, поэтому они и не работают. Иначе бы они работали одновременно, а это невозможно с точки зрения физиологии движения. Поэтому торможение присутствует в любом генераторе выходных последовательностей, который ориентирован на выход. В сенсорики это отсутствует. Потому что сенсорики должны быть в состоянии готовности. Рецепторы могут модулироваться порогами, но не более. Этим сенсорики отличаются от моторики. В моторике без участия торможения мы просто не можем ничего сделать, не будет на выходе чего-то единого. Отсюда все остальное. Мне кажется, что без растормаживания невозможно организовать целенаправленное поведение. Но это, конечно, надо проверять специально.

О.Ю. Орлов. Но мы же можем одновременно жевать, разговаривать по телефону, что-то записывать или рисовать и слушать.

П.М. Балабан. Да, но если вы захотите свой палец (вот этот) одновременно и согнуть и разогнуть, знаете что произойдет? Все мышцы лопнут одновременно — настолько силен этот драйв. Такие опыты были сделаны на лягушке. Если одновременно, не очень сильно, активировать антагонистичные мышцы — и сгибатель, и разгибатель, то обе лопаются с треском, понимаете? Чтобы этого не было, есть торможение. Это физиология.

Ю.В. Панчин. По счастью, Шеррингтон придумал в свое время, как должно быть все устроено, чтобы таких вещей не получалось. А я, возвращаясь к истории, просто хочу сказать, что первый, кто показал, что локомоция может работать ритмически без афферентов, был как раз Шеррингтон. У него были рабо-

ты, где он делал полную деафферентацию спинного мозга, отрезал все дорзальные корешки (не помню, как он там раздражал спинной мозг) и получил локомоцию. Это легенда, что Шеррингтон только цепные рефлексы придумал и не понимал про генераторы. Он самый первый на самом деле это сделал.

Д.А. Сахаров. Так ли? Мне кажется, что Шеррингтон таких опытов не делал, он лишь представил в 1911 году к печати работу, автор которой, Грэм Браун, пришел к заключению, что для координированной локомоции существенны внутренние факторы ЦНС, а не проприоцептивные рефлексy [35]. Браун работал на кошке, перерезал задние корешки. Он чересчур обогнал свое время, его радикальные выводы остались без последствий, никто их не развил. Статью забыли, совсем не цитировали в руководствах и откопали только после 1960 года. В прижизненных переизданиях главной книги Шеррингтона [76], как мне кажется, безоговорочно доминировал рефлекторный взгляд.

Ю.В. Панчин. Точно, что я не Брауна имел в виду, но в какой статье Шеррингтона это было, не помню. Попробую еще поискать.

В.Е. Дьяконова. Давайте переформулируем вопрос: действительно ли генераторы исходно активны?

Д.Д. Воронцов. Исходно — это как? В чистом физиологическом растворе, без какой-либо химии? Такого не бывает.

Д.А. Сахаров. Я вынужден сказать банальность. Активность — это не бонус, а имманентное свойство живого.

В.Е. Дьяконова. Важно, что свойства могут меняться. Что в зависимости от “компании”, в которую попадают нейроны, они становятся иными.

Т.Л. Дьяконова. Это так на поверхностный взгляд. А если посмотреть глубже, увидим, что в состав генератора входят нейроны с фундаментально разными свойствами. В частности, имеются нейроны с эндогенной пачечной активностью, именно она является определяющей в формировании ритмического поведенческого паттерна. На мой взгляд, роль таких нейронов в работе генераторов обозначена недостаточно четко.

Д.А. Сахаров. Что генераторы составлены из нейронов, имеющих разные свойства, — с этим, по-моему, уже никто не спорит. Также общепризнанно, что переформатирование генератора происходит вследствие измене-

ния свойств нейронов. Разве не так? Был нейрон не пачечным, стал пачечным. Это сплошь да рядом.

Т.Л. Дьяконова. Я не совсем согласна. Эндогенная пачечная активность определяется исключительно свойствами электровозбудимой мембраны нейрона, ее способностью генерировать осцилляции мембранного потенциала, независимо от каких-либо нейрохимических факторов. Это свойство обусловлено генетически, оно сохраняется при полной изоляции нейрона и не зависит от того, в какую нейронную сеть включен нейрон. Эндогенный пачечник всегда им остается, хотя может работать и в других режимах. Эндогенной пачечной активностью обладают лишь отдельные нейроны.

Д.А. Сахаров. Вы же сами демонстрировали обратное. Вот изолированный нейрон не был пачечником, а стал пачечником, когда вы ему дали смесь серотонина с энкефалином [8].

Т.Л. Дьяконова. Это не эндогенный пачечник. Он генерирует пачечную активность, вызванную воздействием нейрохимических факторов. Убрали эти факторы — пачки выключились.

Д.А. Сахаров. Убрать среду нельзя, ее можно только изменить. И она в самом деле постоянно меняется. Таковы реальные условия существования нейрона в генераторе, и не только в генераторе. Но, пожалуй, вы, Таисия Леонидовна, правы — не следует впадать в эйфорию по поводу изменчивости биофизических свойств нейрона. Очевидно, что изменчивость не беспредельна. У каждого индивидуального нейрона своя амплитуда изменчивости, своя норма реакции (так это, кажется, называется), и она, по видимому, не может выйти за генетически детерминированный предел. Знакомый пачечник иногда молчит, иногда переходит на режим равномерной активности, а соседний мотонейрон ни при каких условиях не станет платовиком или пачечником.

Т.Л. Дьяконова. Здесь действительно следует сказать, что эндогенные осцилляции мембранного потенциала и эндогенная пачечная активность контролируются нейрохимией, в частности различные нейротрансмисмиттерные вещества могут изменять пачечную активность: менять частоту пачек, выключать их. Нейрохимические факторы могут влиять на работу эндогенного механизма генерации пачек, но не являются первопричиной его существования. В организации

генераторов равно важными являются как способность определенных нейронов к эндогенной генерации пачечной активности, так и способность определенных нейрохимических факторов модулировать эту активность и, как следствие, контролировать поведенческий паттерн.

Ю.В. Панчин. Неожиданные новые представления о работе генераторов возникают благодаря использованию современной геномики. Я про один опыт хочу рассказать. Замечательная работа была опубликована недавно в Nature [26]. Сравнивая геномы разных пород лошадей, нашли мутацию, которая различается у животных, умеющих и не умеющих ходить иноходью. Такую мутацию сделали у мыши. И мышь теперь тоже ходит “иноходью”. Это мутация в гене транскрипционного фактора каких-то конкретных интернейронов спинного мозга. Исследования этого гена и нейронов, в которых он экспрессирован, могут помочь в понимании устройства и механизмов работы центрального локомоторного генератора млекопитающих, включая человека.

А еще я понял, что из общих соображений я еще больший радикал, чем Дмитрий Антонович, для которого важно, что нейроны в генераторе связаны не классическими синапсами.

Д.А. Сахаров. Не совсем точно. Для меня важнее, что в генерации паттерна задействованы нейроны разных трансмиссивных фенотипов. В моем понимании, направленность связи закодирована в специфичности сигнальной молекулы. Сводить организацию генераторов к синаптическим связям — не получается по фактам (например, [42]), делить межнейронные взаимодействия на синаптические и экстрасинаптические [24] — получается надуманно. Химическая сигнализация бывает в генераторе не только фазической, но и тонической, прямая контактная связь всегда в той или иной степени “объемна”. Химические посредники работают во всем диапазоне условий [19].

Ю.В. Панчин. Один из выводов, который мы сделали, состоит в том, что вообще не важно, какие связи задействованы в генераторе, а важно, какими свойствами обладают ключевые одиночные нейроны различных генераторов. Для хорошо изученных центральных генераторов показано, что биофизические свойства нейронов (форма и длитель-

ность генерируемых ими потенциалов и частота их следования) точно настроены на параметры реального ритмического движения [27, 29, 68]. При движении крыла клона активное возбуждение мышц длительностью около 100 мс следует с частотой 1–2 Гц. Изолированный локомоторный интернейрон, управляющий движениями крыла, работает точно так же. Он сам умеет генерировать электрические потенциалы длительностью около 100 мс с частотой 1–2 Гц. Не только изолированный мозг способен генерировать поведенческую ритмическую программу (центральный генератор фиктивного плавания), но и одиночный интернейрон. В каком-то смысле мы можем наблюдать “плавание” одиночного изолированного нейрона. Если рассмотреть ритмическую моторику радулы, где есть протракция и ретракция со своими временными параметрами, то и там тоже можно найти нейроны, которые после изоляции из ганглия будут вести себя так же, как в ганглии, сохраняя параметры протракторной или ретракторной фазы. Это “жевание одиночного нейрона”. Генераторы делать легко. Проблемы, как мне кажется, были уже у старой (неверной) концепции, исходившей из того, что свойства всех нейронов примерно одинаковы и все делается сложными связями этих нейронов. На самом деле нейроны очень разные. Один нейрон можно сравнить со сложной микросхемой, которая сама уже формирует сигнал с необходимыми параметрами. Если собрать сеть из микросхем, которые умеют делать почти все, то потом их довольно просто связать, чтобы они синхронизовались или, наоборот, работали в противофазе. Мне кажется, что соотношение свойств и связей нейронов — это одна из основных идей в теории центральных генераторов.

Д.А. Сахаров. Замечательно, это тоже самосборка. Причем на уровне биофизики мембран. Но возникает вопрос: а как быть с генератором, который может работать в разных ритмах? Например, у клона при круизном плавании ритм не такой, как при интенсивном, охотничьем. Одиночный нейрон подстроен под каждый из них? У него два устойчивых ритмогенеза?

Ю.В. Панчин. Частота генерации сложных, настроенных на определенную задачу микросхем может контролироваться амплитудой управляющего сигнала, у специализированных интернейронов центральных генераторов тоническое изменение потенциала

тоже приводит к изменению частоты работы этой клетки и всей системы. У клиона при интенсивном плавании подключаются еще две “микросхемы” с конкретными встроенными свойствами — высокопороговые центральные интернейроны 8d и интернейроны типа 12. Хотя интернейроны 12 не имеют способности к самостоятельной генерации ритма, у них есть необычные биофизические свойства — способность генерировать плато-вые потенциалы. Тем самым и эти интернейроны замечательно “настроены” на выполнение своей функции — обеспечение четкого чередования фаз при работе генератора [31]. Мы знаем, что биофизические свойства нейрона можно изменять с помощью модуляторов. “Микросхемы” (отдельные специализированные нейроны) сложны не только потому, что могут создавать периодический сигнал заданной формы с частотой, регулируемой тоническими входами, но и потому, что целую “микросхему” можно перестраивать модулирующими входами. Конечно, без межнейронных связей вся система правильно работать не будет, но я хотел обратить внимание на то, что роль внутренних свойств нейронов очень велика и в значительной мере определяет параметры работы всей системы.

Т.Л. Дьяконова. В связи с вопросом о генерации разных ритмов одной популяцией нейронов или даже одним нейроном мне кажется важным коснуться темы мультирецепции. На дыхательном генераторе виноградной улитки мы изучали действие разных агонистов глутаматных рецепторов: NMDA, аспартата, каината, квисквалата. Все агонисты активировали ритм, но это были разные ритмы [9]. Возможно, разные рецепторы экспрессируются разными нейронами, и тогда каждый агонист может активировать свою субпопуляцию клеток-мишеней. Но существует и другое возможное объяснение: мультирецепция представлена в одном нейроне, и тот же глутамат в разных концентрациях активирует разные типы рецепторов. Или в зависимости от каких-то предшествующих событий сам нейрон меняет экспрессию рецепторов. И не только предшествующие события, но даже присутствие других нейроактивных веществ способно менять настройку рецепторов клетки. Так, например, мы показали на тех же “дыхательных” нейронах виноградной улитки, что в присутствии оксида азота (NO) тормозный ответ на глутамат меняется на возбуждающий [10]. Время такой трансформации обычно за-

нимает 10–15 мин. Затем сходный феномен был найден на нейронах пищевого генератора прудовика. В последнем случае зависимость ответа нейрона на глутамат от уровня NO была показана и на полностью изолированных клетках [42]. Здесь же было показано, что влияние глутамата на фоне NO на генерацию ритма в ЦНС имитируется NMDA, и наоборот: антагонисты NMDA его полностью снимают [11]. Отсюда можно заключить, что множественность рецепторов к одному трансмиссеру может быть использована и в эндогенных условиях для подстройки и перестройки ритмов, генерируемых одними и теми же нейронами. Здесь важно, что перестраивать сложный ритм можно, просто перенастраивая чувствительность рецепторов к одному-единственному нейротрансмиссеру.

В.Е. Дьяконова. Мне кажется, есть смысл начать с чистого листа и принять гипотезу, что имеется некоторый клеточный пул, который в зависимости от химической среды самоорганизуется в ансамбли разной конфигурации. Возможно, что в таком виде идея многофункционального генератора приобретет универсальный характер.

Д.А. Сахаров. Остается добавить, что возможности такой самоорганизации чем-то ограничены. Чем? Это актуальный вопрос, он назрел. Все накопленные знания о реальных генераторах свидетельствуют, что стабильные конфигурации единичны. Впечатление, что здесь работает какой-то механизм дискретизации.

О.Ю. Орлов. Всегда ли альтернативные формы поведения строго альтернативны? В этологии есть понятие “смешанное поведение”. Например, в брачный период самец травяной лягушки реагирует на красную бусину, как на самку. Подбирается, прижимает горлышком, обхватывает лапками. А когда кончается брачный сезон, он на это реагирует, как на пищевой объект. Подходит, прыгает, разевает рот, выбрасывает язык. Но есть очень краткий промежуточный период, когда самец одновременно обхватывает лапками и выбрасывает язык. Смешанное поведение может представлять интерес как предмет исследования.

В.Е. Дьяконова. Наверно, смешанное поведение выражает нестабильность системы, еще не нашедшей устойчивого состояния. На одной недавней конференции Р.М. Харрис-Варрик, известный по работам на стоматога-

стрическом генераторе ракообразных, показывал нечто подобное на мышах. В их локомоции бывает переходный момент, когда это уже не рысь, но еще не галоп [85] (см. также [39]). "Подходят ко мне люди, — рассказывал Харрис-Варрик, — и удивляются: где же у вас генератор? А я им говорю: да нет у меня генератора, какая ситуация — такая генерация". Это все в пользу представления, что мы имеем дело с одной и той же нейронной популяцией, которая претерпевает перестройку, пытается определиться, выбирает, скажем так, из нескольких возможных конфигураций (например, [38, 61]). Есть устойчивые состояния и есть переходные. Иногда происходит какой-то сбой, переход затягивается, это позволяет наблюдать нейронные корреляты переходных состояний.

Т.А. Коршунова. Все-таки не следует смешивать два разных случая. Одно дело — переключение с рыси на галоп. При смене аллюров, возможно, работает один кластер нейронов, один генератор, внутри которого изменяются взаимодействия. И совсем другое дело — переключение от полового к пищевому поведению. Тут работают разные нейронные ансамбли. Они могут работать в противофазе — когда растормаживается один, тормозится другой. А описанный сбой в поведении, возможно, наблюдается тогда, когда один из генераторов еще не заторможен, а другой уже активирован, т.е. работают оба одновременно.

Д.А. Сахаров. В примере с галопирующей мышью остается элемент неясности: до сих пор строго не показано, что у млекопитающих разные аллюры — это разные конфигурации одного генератора. Хорошо изучены объекты попроще, например, локомоторный генератор клиона, — спасибо некоторым участникам нашей дискуссии и остальным членам этого замечательного коллектива [28, 30, 67]. Я сам наблюдал, как нейроны изолированного педального генератора клиона при добавлении в чашечку предшественника серотонина переходят от круизного плавания к охотничьему [13]. Это впечатляющее зрелище. Но никем не доказано, что таково общее правило. Теоретически выбор аллюра может быть и выбором между разными генераторами. И рекрутирование нейронов одного генератора другим тоже возможно [61]. Не это кажется важным. Существенно, что во всех этих случаях механизм поведенческого выбора может быть единым. Варвара Евгеньевна

Дьяконова озвучила его формулу: имеется некоторый клеточный пул, который в зависимости от химической среды самоорганизуется в ансамбли разной конфигурации. О самоорганизации ансамблей говорил и Юрий Валентинович Панчин. Это фундаментальное, к самоорганизации непременно надо вернуться. А пока расскажу поучительную историю о том, как пытались разобраться в механизме локомоторного выбора у пиявки.

Если пиявку, сидящую на стенке аквариума, ткнуть палочкой, она может обидеться и удалиться. Но ее локомоторный выбор оказался непредсказуем. Может уйти, шагая по субстрату, а может и уплыть. Изолированная нервная цепочка так же непредсказуемо выбирает между фиктивным шаганием и фиктивным плаванием. Это большой цикл работ американских коллег, опиравшихся на традиционные представления о генераторе как синаптически организованной нейронной сети [46, 59]. Картируя идентифицируемые нейроны, нашли триггер плавания. Раздражаешь этот нейрон — изолированная цепочка "плывет". Решили: значит, где-то есть и триггерный нейрон шагания. Сидели еще десяток лет, работали, работали — оказалось, что триггер плавания может вызвать и шагание, и опять же непредсказуемо. Ужесточили технику, стали делать одновременную фоторегистрацию сотен нейронов, чтобы найти тот, который раньше других знает, пойдет пиявка или поплывет. Нашли [34]. Но опять же не понятно, почему он это знает. Все разрешилось самым неожиданным образом. В дочернем коллективе пиявочников обнаружили, что если в раствор с изолированным препаратом ЦНС добавить чуть-чуть дофамина, то всегда, в 100% проб стимуляция вызовет шагание [71]. Мы задолго до того получали похожие результаты на клионе и тогда же пришли к заключению, что выбор между двумя способами локомоции зависит от баланса между серотониновым и дофаминовым тоном [20, 57]. Это может быть общим принципом управления: выбор между устойчивыми состояниями системы определяется балансом тонических активностей нейротрансмиттерных веществ. Предполагается соучастие всех нейроактивных факторов среды в механизме управления и влияние каждого из них на множественные мишени, от ионных каналов до клеточных рецепторов. Трансмиттеры здесь уже не трансмиттеры.

Вопрос, Е.И. Родионова*. Но ведь их баланс тоже от чего-то зависит?

Д.А. Сахаров. Естественно, в том числе от общей сенсорной ситуации.

Несколько голосов одновременно.

Вопрос, Е.М. Максимова*. А почему вы говорите, что серотонин и дофамин в этом случае не трансммиттеры?

Д.А. Сахаров. В нейротрансмиссию изначально, исторически вкладывался четкий смысл — передача нервного импульса. Считалось, что импульс бежит по рефлекторной дуге, перескакивая с клетки на клетку. Так уже никто не думает, но в сознании осталось: трансммиттер — передатчик, он выделяется, чтобы соединить быстрые электрогенезы пресинаптической и постсинаптической клеток. А здесь, в нашей реальности, у так называемого трансммиттера богатый ассортимент мишеней и функций. Есть быстрые, преходящие эффекты, но есть и стационарные. Термин не должен заморачивать голову, так мне кажется.

Вопрос, В.А. Бастаков*. Поясните, пожалуйста, что такое триггерный нейрон.

Д.А. Сахаров. Это, в общем, то же, что командный нейрон. Иногда термин переименовываю, чтобы сделать себя как бы первооткрывателями.

О.Ю. Орлов. Небольшой комментарий к ситуации с дофамином, добавление которого сделало поведенческий выбор пиявки определенным. Мы приучены к концепции полного детерминизма во всем, но не все с этим согласны. При достаточно высоком уровне сложности системы, при каком-то большом числе элементов, составляющих сложную систему, начинается то, что называют “упорядоченный хаос”. Вопрос о детерминированности повисает в воздухе. До того, как система перешла в устойчивое состояние под влиянием дофамина, она могла быть такой, что никакой глубокий анализ не выявил бы “самого верхнего” уровня управления. Сказанное может относиться к когнитивным механизмам.

Д.А. Сахаров. В отношении когнитивных механизмов стоящий перед нами вопрос достаточно прост: можно ли считать центральный генератор моторного паттерна реализацией некоторого общего принципа объеди-

нения нейронов в систему для решения общей задачи? А что такое для ансамбля нейронов решение общей задачи? Это осмысленная выходная последовательность, т.е. активность выходных нейронов, упорядоченная по времени и мишеням. Правильно? И если это действительно найденный природой общий принцип коллективного поведения нейронов, то тогда он может быть применен в отношении генерации когнитивных последовательностей. Кто-нибудь хочет по этому поводу высказаться?

Ю.В. Панчин. Если вы думаете о том, что ритмические генераторы, используемые в когнитивных функциях (если они там используются, а наверно, используются) похожи на простые генераторы ритмических движений (локомоции, чесания и т.д.) и работают на тех же принципах, то я с вами согласен. Впрочем, не ясно, как может быть иначе.

Д.А. Сахаров. Иначе может быть, если между нейроном и макроструктурой мозга нет единиц промежуточного уровня — ансамблей. Есть ли ансамбли в коре мозжечка? Я об этом не слышал. Однако посмотрим на гиппокамп. В нем тоже, как в мозжечке, есть отделы, есть слои и есть индивидуальные нейроны. Так вот, между единицей низшего уровня (нейроном) и анатомической структурой высокого порядка может существовать промежуточный уровень организации — ансамбль. Работы Дьёрдя Бужаки показывают, что в гиппокампе наблюдаются блуждающие по коре дискретные субпопуляции нейронов. Мне показалось значимым, что это направление исследований гиппокампа возникло благодаря сотрудничеству Бужаки с Тэдом Буллоком, классиком нейробиологии беспозвоночных [36]. Возможно прямое заимствование идеи ансамбля. Теоретически на этом дискретном уровне субпопуляция нейронов гиппокампа может совместными усилиями вырабатывать упорядоченную выходную активность так же, как это делает генератор моторного паттерна у беспозвоночных.

В.Е. Дьяконова. Да, согласно Бужаки положение животного в пространстве кодируется не активностью какого-то нейрона, а всегда определенной популяцией активных клеток и соотношением интенсивностей их разрядов [37]. При перемещении животного на тредбане плавно меняется распределение активностей нейронов, а затем и состав популяции за счет полного выключения одного из нейронов или включения ранее молчащей

* Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва.

клетки. Предполагается, что это общий принцип кодировки, реализуемый и в других отделах мозга. Есть ли здесь что-то общее с моторным генератором беспозвоночных? Безусловно. В обоих случаях нейроны образуют ансамбль. К тому же нейроны моторного генератора тоже иногда демонстрируют очень плавные переходы, чем-то похожие на плавную эволюцию ансамбля в схеме Бужаки.

Д.А. Сахаров. От ансамблей Бужаки совсем, я бы сказал, близко до представлений Энн Грэйбил о генераторе когнитивных паттернов [48]. У Грэйбил большой собственный опыт нейрофизиолога — она изучала, как у млекопитающих делаются моторные навыки. Грэйбил опирается на фундаментальную близость моторных навыков и когнитивных паттернов: и то и другое — закрепление индивидуального опыта, та же нейрохимия с участием тех же подкорковых структур. Это предметные аргументы.

В.Е. Дьяконова. До тех пор, пока мы считали, что моторные генераторы — вещь абсолютно врожденная и заданная, между ними и когнитивными функциями не было ничего общего. Как только мы прониклись представлением о генераторе как о квазистабильной системе, сразу стало интересней. Стало понятно, что здесь может быть общая основа. Несчастный случай, животное теряет конечность — и генератор локомоции перестраивается, обеспечивая адекватную моторную команду. Пропасть между генератором стереотипных движений и гипотетическим когнитивным ансамблем, сформировавшимся в индивидуальном онтогенезе, уже не кажется такой большой. Понять механизм формирования функционального ансамбля из исходно разрозненных клеток — это полдела. Главной проблемой в обоих случаях будет понять механизм формирования устойчивого функционального состояния нейронной популяции. Понять природу этой устойчивости. Как к ней подходить, как изучать?

Примером возможного подхода мне показалась работа, выполненная на бактериях [60]. Изучали зависимость интенсивности свечения бактерий от концентрации двух факторов, которые они сами выделяют. При трехмерном представлении полученных результатов видно, что есть устойчивые состояния и переходы между ними. Устойчивые состояния характеризуются тем, что изменение концентраций обоих факторов в определенных пределах не изменяет интенсивности

свечения. За пределами этих концентрационных областей, напротив, происходит резкое изменение свечения при относительно небольшом изменении концентрации.

Мне кажется, что подобным образом могут формироваться и устойчивые состояния нейронных ансамблей. Однако до сих пор, когда мы говорили о каких-то стабильных состояниях генераторов, мы имели в виду более грубые, качественные изменения химической среды: при дофамине у нас такой генератор, при серотонине — другой. До сих пор у нас нет хорошей картинки для изменения состояния генератора при изменении концентраций нейротрансмиттеров. Есть некоторые косвенные доказательства, например, последняя работа Г.Н. Орловского с коллегами на миноге, где они получают разные паттерны локомоции в зависимости от силы стимуляции [52]. Раньше было известно, что у черепахи можно получить разную локомоцию, когда ее почешешь в разных местах (например, [32]). А здесь, у миноги, меняли только интенсивность стимула и получали разные формы локомоции. Возможно, этот эффект реализуется за счет изменения концентрации одного и того же нейротрансмиттера, а разная концентрация формирует разные функциональные ансамбли.

Ю.В. Панчин. Об этом мы, вроде бы, уже говорили.

В.Е. Дьяконова. Я акцентирую внимание на том, что меняется только сила стимула. Значит, это может быть изменение концентрации. Хотя не исключено, что может меняться и качественный состав “коктейля”.

Д.А. Сахаров. Насколько я знаю, у наших друзей психологов есть принципиальные возражения против идеи считать центральный генератор простых моторных паттернов неким прообразом того, что делается в когнитивной сфере. Мария Вячеславовна?

М.В. Фаликман. Для начала мне хотелось бы немного уточнить термины. С одной стороны, мы постоянно говорим о нейронном ансамбле, клеточном ансамбле, механизмах функционирования этого ансамбля, а с другой — о генераторе паттерна как об ансамбле, который генерирует целостную и вполне определенную поведенческую команду, программу, в свою очередь реализующую некоторый поведенческий акт. При этом мы предполагаем, что есть эффектор или эффекторы, которые занимаются осуществлением сгене-

рированной команды. С познанием проблема в том, что эффектора нет. Мы в свое время лет десять занимались анализом возможности приложения теории уровней построения двигательного акта Бернштейна к объяснению процессов восприятия и внимания. Проблема та же — нет эффектора. Теория прекрасно работает на глазодвигательных задачах восприятия [3], но очень плохо работает на задачах, не требующих движения глаз [21]. Попробую пояснить, в чем я вижу сходство механизмов познания и понятия центрального генератора паттерна и в чем вижу различия. Есть важное ключевое слово — научение. В познании мы говорим о когнитивном научении, о перцептивном научении. Почему это важно? Потому, что в процессе научения мы стремимся к формированию некоторого устойчивого познавательного акта, перцептивного акта распознавания, различения. Например, мы учим мышь различать высокочастотную и низкочастотную синусоидальную решетку, в конечном итоге стремясь к автоматизации этого процесса. Да, возможно, в результате процесса научения формируется именно такой клеточный ансамбль, который будет давать на выходе целостную команду, ведущую к искомому различению. Но в большинстве случаев познание устроено не так. Даже отдельный акт восприятия неизвестно куда может привести. Типичный пример — это знаменитые двойственные изображения (когда на одной картинке можно увидеть жену или тещу), и мы не всегда можем предсказать, что увидит наблюдатель. С мышлением в этом плане дело обстоит еще хуже. “Паттерн” по определению устойчив, воспроизводим. Принципиальная особенность мышления — его продуктивный характер, создание чего-то, чего в системе по определению нет. Если поведенческий акт — это некоторая *структура*, то мышление — *переструктурирование*, создание нового, пусть на основе имеющихся в наличии паттернов, в ответ на поставленную задачу (иначе говоря, некоторое противоречие, рассогласование цели и условий, в которых нужно достигнуть эту цель). Мыслительная задача может быть решена, а может быть вообще не решена — мы не знаем, куда мы идем. Я не представляю, каким образом на языке именно генератора паттерна, т.е. некоторой стремящейся к устойчивости цепочки, можно описать мыслительный акт. Мне симпатична теория происхождения мышления из подготовительной фазы дей-

ствия, которая в ходе эволюции психики обретает самостоятельность. Когда поведение не приводит к искомому результату, когда поведенческая цепочка, которую можно запустить и развернуть, не дает того, чего мы хотим, мы начинаем осуществлять некоторые подготовительные операции сначала в развернутой форме, потом в свернутой форме, которые впоследствии могут привести, а могут не привести к результату. Собственно, здесь я вижу различия. Т.е. понятие центрального паттерна как механизма, формирующегося в результате научения, — я с этим полностью соглашусь. Понятие нейронного ансамбля как механизма любого познавательного акта — с этим я тоже полностью соглашусь. С чем я не могу согласиться — это со сведением всех без исключения когнитивных процессов, всего познания к научению.

Д.А. Сахаров. Убедителен ли пример с двойственным изображением, когда мы не можем предсказать, жену или тещу увидит наблюдатель? Это можно описать как выбор между центральным паттерном для жены и центральным паттерном для тещи. Выбор, который сделать трудно ввиду неопределенности условий, но все-таки приходится его делать, и он происходит. Наверно, пиявка тоже как бы терзается — то ли плыть, то ли шагать. Но приходится выбирать между доступными ей устойчивыми состояниями. Так и здесь: есть устойчивый образ тещи и устойчивый образ жены. И тогда ситуация выбора та же, которая стоит перед пиявкой. Почему бы нет?

М.В. Фаликман. Проблема в том, что у человека этот выбор обычно осуществляется путем поиска признаков, соответствующих той или иной интерпретации. Он их активно ищет. Интересный вопрос — можно ли биохимически навязать этот выбор?

Несколько голосов одновременно.

М.В. Фаликман. Вся психология мышления — это сравнение ситуаций, когда человек может решить задачу и когда человек не может решить задачу. Вполне возможны случаи, когда результат достигнут не будет. Меня что смущает в понятии центрального генератора паттерна — это то, что познание не всегда паттернизируется. Там, где мы имеем дело со сферой научения, все здорово.

Д.А. Сахаров. Но и движения не всегда паттернизируются, есть промежуточные состояния.

М.В. Фаликман. У движения есть эффектор.

Д.А. Сахаров. Фонема, слово — это же не мешанина, это все-таки структурированные последовательности, дискретные единицы, паттерны.

М.В. Фаликман. Это все усвоенное. Это результат научения, — возможно, даже статистического. Конечно, мы можем говорить о сходстве механизмов. Но только когда поведенческий акт уже сложился и может быть высвобожден. Собственно говоря, пример, который для меня отстоит от понятия генератора паттерна наиболее далеко (причем в поведении как животных, так и человека) — это так называемая инсайтная задача [4]. Задача, которая решается через переструктурирование ситуации. Когда обезьяна сидит в клетке, хочет яблоко достать, а дотянуться не может. Яблоко слишком далеко, лапа слишком короткая, т.е. ситуация носит характер познавательного конфликта, содержит в себе противоречие между целью и условиями ее достижения. Нужно что-то делать. Одна обезьяна будет прыгать, бить себя в грудь, громко кричать. Другая сообразит (это ключевой момент), что нужно удлинить конечность.

Вопрос, В.А. Бастаков. А не получится это у нее случайно? Я не вижу здесь точного места для слова “сообразить”.

О.Ю. Орлов. В том, что было сказано, есть важная конструктивная составляющая: некоторые сложные действия могут включать элементы поведения, которые не доведены ни до какого действия. В способности именно таких (мысленных) действий может состоять отличие “сложного” поведения от “простого”. Когда мы говорим о вороне, что она “достаточно умна”, то подразумеваем, что тут строится внутренняя модель ситуации (кажется, никто против этого не возражает). Для сравнения возьмем лягушку (или любого из моллюсков) как модель, у которой нет никакого опережающего моделирования внешней ситуации. Есть только жесткие генераторы, активность которых может микшироваться. Есть разные виды поведения, в которых участвуют неизбежно одни и те же лапки, а бывает даже и смешанное поведение. Но все равно это не тот случай, когда строится внутренняя модель, в которой могут быть просчитаны (сопоставлены) варианты действий, и можно отвергнуть какой-то из вариантов. Проблема в том, что неизвестно, как решается задача, которую нельзя решить простым перебором, даже если есть “внутренняя модель”. А живым мозгом даже лягушки она ре-

шается — какими-то внутренними действиями на некотором нервном субстрате.

Несколько голосов одновременно.

М.В. Фаликман. Это та самая подготовительная фаза, назовем ее словом “модель”, назовем ее словом “репрезентация”.

Д.А. Сахаров. Тут Дмитрий Дмитриевич Воронцов улыбается, слушая о внутренних моделях. Мне кажется, он расскажет нам о том, чем занимается вместе с Дмитрием Николаевичем Лапшиным и насколько их результаты близки к этим суждениям.

Д.Д. Воронцов. Они действительно близки. Но учитывая высокую концентрацию сенсорщиков в аудитории, я отложил этот вопрос на тот момент, когда мы окончательно покончим с моторикой и примем решение.

Д.А. Сахаров. Покончить мы ни с чем не сможем. Наша цель понять, что делать дальше. Как работать, чтобы прояснить ситуацию.

М.В. Фаликман. Когда есть моторная периферия, тогда вроде бы нет вопросов. А что делать, когда не совсем понятно, что такое эта периферия? Перелицовывая рефлекторное кольцо Бернштейна, пытаются обойтись допущением, что эффектором является та самая репрезентация (или “схема”, как ее обозначают в психологии памяти и в компьютерных науках), на основе которой строится образ объекта или образ ситуации. Все равно не очень получается. Смущает идея разворачивания некоторого целостного процесса, ведущего к некоторому конкретному результату, в то время как в познании результат не гарантирован и определяется еще множеством других факторов. Это несомненно ансамбли, но у меня такое впечатление, что ансамбли намного усложнились по сравнению с тем, что мы обозначаем как CPG.

В.Е. Дьяконова. По-моему, у нас в ходе дискуссии оказалась неоправданно завышенной роль эффекторной компоненты. На самом деле, центральный генератор — это как раз такая популяция нейронов, которая может упорядоченно функционировать независимо от эффектора. Я думаю, такая независимость впервые в ходе эволюции нервной системы реализовалась именно в генераторах моторных паттернов. Это можно наблюдать в эксперименте хотя бы на той же улитке. Мы часто видим, что мотонейроны не работают, они гиперполяризованы, а генератор работает. Т.е. центральный генератор, состоящий из одних интернейронов, действительно можно

рассматривать как эволюционный предшественник функциональных клеточных ансамблей, генерирующих упорядоченную выходную активность независимо от периферии — как сенсорной, так и моторной. Он тянет на предшественника.

М.В. Фаликман. Я специально почитала Энн Грэйбил, которая предложила понятие генератора когнитивных паттернов [48]. У меня два впечатления. Что она, во-первых, прямо переносит: анализирует двигательные акты, а потом говорит — “и так же все устроено в познании”, что тянет в лучшем случае на метафору. Во-вторых, у меня сложилось стойкое впечатление, что для нее это способ втянуть сенсорику обратно в генераторы, потому что она то и дело подчеркивает, что если мы допустим существование когнитивных генераторов, они нам дадут нужную информацию для того, чтобы обработать то, что происходит в среде, и запустить моторику. Попросту говоря, фактически мы откатываемся туда, откуда ушли.

Д.А. Сахаров. Все-таки предлагаю вернуться к простому вопросу, от которого мы несколько удалились. Имеются центральные генераторы моторных паттернов беспозвоночных. Выражен ли в их организации некий универсальный принцип, который может быть использован мозгом для решения не моторных задач? Не любых задач, об этом речи нет. Но хотя бы некоторых. Дмитрий Дмитриевич?

Д.Д. Воронцов. Я хотел бы начать с формулировки гипотезы, общий смысл которой в том, что обработка информации, поступающей от органов чувств, устроена сходно с формированием моторных паттернов, о которых мы говорили до сих пор. Другими словами, что в основе обеих систем (сенсорной и моторной) лежат центральные генераторы.

При обработке сенсорной информации нервная система решает задачу узнавания, т.е. выделения из общего, довольно насыщенного сенсорного потока отдельных сигналов, по какой-то причине являющихся более важными для организма. Иными словами, мозг обращает внимание на отдельные сигналы, временно игнорируя прочие. Проблема узнавания в том, что различные сигналы в общем потоке никак заранее не размечены и не разделены, но отличаются друг от друга по нескольким параметрам: например,

по тону и временной последовательности для слуха, по цвету и форме для зрения и т.д.

Данная гипотеза отталкивается от теории работы мозга, выдвинутой в 2005 году Джеффом Хокинзом [51]. Приведу здесь одно утверждение из его книги, которое может оказаться важным для понимания изложенного ниже: “Мозг — это черный ящик, не имеющий иного представления о внешнем мире, кроме упорядоченных во времени паттернов на его входных волокнах. Наше представление о мире выстраивается только из этих паттернов”.

Д.А. Сахаров. Применимо ли это представление к неупорядоченным внешним сигналам — не только к зрению и слуху, а, например, к обонянию?

Д.Д. Воронцов. Не только применимо но, возможно, именно в обонятельной системе вся механика работы с паттернами и была первоначально придумана. Ведь эта система изначально предназначена распознавать множество сигналов. Есть работы, предполагающие наличие в обонятельной системе динамической модели сигнала, соответствующего ожидаемому запаху [45].

Основное положение предлагаемой гипотезы состоит в том, что для выделения интересующего мозг сигнала мозгу требуется сформировать внутренний образ этого сигнала — иными словами, некоторый паттерн, который будет сравниваться с информацией, поступающей в мозг от органов чувств. Этот внутренний образ или паттерн и является продуктом центрального генератора. Фактически мозг таким образом решает задачу предсказания появления определенного сигнала и путем сравнения результатов предсказания с реальным сигналом опознает этот сигнал. Дабы избежать терминологической путаницы, следует определить понятие “паттерн”, неоднократно используемое здесь и далее. Под паттерном я понимаю организованную во времени активность нейрона или ансамбля нейронов, выраженную спайковыми разрядами или локальными изменениями потенциала и колебаниями концентрации нейромедиатора. В случае рецепторов, реагирующих на сигналы из внешней среды, паттерном будет их активность, возникающая в результате восприятия и преобразования внешнего сигнала.

Есть несколько возможных следствий из предложенной мной гипотезы, которые мож-

но проверить на практике. Одно из них заключается в том, что нервная система будет склонна иначе реагировать на периодические сигналы по сравнению с одиночными либо следующими не периодически — по той причине, что мозгу должно быть проще предсказать появление каждого следующего сигнала в равнопериодической последовательности. Очень важно, что наблюдаемые эффекты не должны сводиться к простому привыканию.

От формулировки гипотезы я перейду к результатам экспериментов Д.Н. Лапшина [15]. На мой взгляд, эти данные неплохо подтверждают изложенную гипотезу, демонстрируя по косвенным признакам работу центрального сенсорного генератора.

Схема опыта выглядит так: на слуховые нейроны, рецепторы уха, мы подаем звуковые сигналы через равные интервалы времени. Регистрируя активность нервной системы, мы видим, как слуховые нейроны отвечают на наши стимулы. Такой опыт и его результат не представляют собой ничего нового. Затем мы немного усложняем ситуацию: вместо одной серии периодических сигналов мы подаем две серии, причем так, чтобы их периоды не были кратными. Стимулы в двух сериях совершенно одинаковы по громкости и тону, отличаются только периоды их следования.

Здесь по-прежнему нет ничего нового, на рецепторах мы увидим простую сумму ответов на два стимула. Затем рецепторы передают эту информацию в мозг для дальнейшей обработки, мы идем вслед и регистрируем ответ слуховых интернейронов. Мы делаем это почти вслепую, не зная заранее, какой порядковый номер в цепи обработки сигнала занимает регистрируемый нами нейрон. И вот на интернейронах мы получаем принципиально другую и гораздо более интересную картину. Например, при включении второй серии стимулов на фоне уже какое-то время звучавшей первой серии нейрон начинает реагировать на вторую серию, игнорируя первую, на которую он отвечал до этого. Как это можно описать в других терминах?

Система слышала первый звук, потом на его фоне появился второй. Для нее это нечто новое! Она выключает все, что касалось первого, и начинает заниматься только вторым. Возможны и другие варианты ответов интернейронов, например, когда ответ на первую серию стимулов при включении второй не

пропадает, но начинает модулировать ответы на вторую серию.

Д.А. Сахаров. Это какой объект?

Д.Н. Лапшин* . Бабочка-совка. У нее около двадцати слуховых интернейронов.

Д.Д. Воронцов. В качестве резюме — интерпретация данных: сравнительно простая система, построенная на малом числе нейронов, формирует внутренние представления о стимулах (паттерны) и синхронизирует эти паттерны с каждым из стимулов, чтобы иметь возможность обрабатывать их порознь.

П.М. Балабан. Судя по всему, эти эффекты можно объяснить рефрактерностью нейронов, их биофизическими свойствами, и тогда никакого принятия решения не нужно, достаточно более простого объяснения.

Д.Д. Воронцов. Рефрактерность не проходит по той причине, что стимулы, как я говорил, одинаковые по всем параметрам. Кроме того, на первичных рецепторах, от которых информация поступает на интернейроны, рефрактерность не наблюдается.

М.В. Фаликман. При чем здесь эндогенные генераторы? Что генерируется, что высвобождается? Это не будет вниманием, это опять будет научение.

Ю.В. Панчин. При чем генераторы — понятно. Идея состоит в том, что задается некий ритм, и нейроны его отслеживают. Затем дают второй ритм, и система может отличить его от первого, при том что параметры стимулов одинаковы. Возникший в системе генератор “знает”, что следующий стимул будет тогда-то и тогда-то. Следует ли этот вывод из результатов, я не берусь сказать. Нужно найти нейрон, который сработает тогда, когда должен был бы возникнуть очередной стимул, но без этого стимула.

Д.Д. Воронцов. Такое наблюдение было. Главное не это: функция, которая представляет собой модель сигнала — аналоговая, не спайковая. Она видна на уровне внутриклеточного отведения. Подавление ответа на один из стимулов в смеси двух серий начинается до появления второго. Это означает, что зона подавления сформировалась еще во время предыдущего периода стимуляции. Задержка такого отставленного подавления соизмерима со временем следования пульсов,

* Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва.

50 мс, поэтому про рефрактерность здесь речь не идет.

Д.А. Сахаров. Переформулирую сказанное: внешний мир посылает нам разные сигналы. Но на входе в центральную нервную систему существует конечное число уже заготовленных ответов, и мы выбираем из внешнего мира тот сигнал, который адекватен заготовке. Кроме того, мы, разумеется, можем обучаться выделять новые сигналы.

Д.Д. Воронцов. Я иллюстрировал гипотезу на примере слуха, это наиболее простой и наглядный сигнал, уже развернутый во времени. На самом деле это прекрасно должно работать для любых модальностей. С момента, когда сигнал прошел рецепторы, мозг имеет дело только с паттерном, это уже не свет, не звук, не запах, это паттерн — во всех случаях. Нейроны друг другу ничего, кроме паттерна, не передают.

Д.А. Сахаров. Мне кажется, слово “паттерн” нас запутывает, неправильно говорить, что паттерны существуют уже на входе. Если мы исходим из того, что вход высвобождает паттерны, сложившиеся в центральной нервной системе, то уже не важно, как физически представлена активность входов.

Д.Д. Воронцов. Разумеется, у нас не на самом входе стоит генератор. Но то, что приходит с рецептора, нужно с чем-то сравнить. Должен быть некий набор паттернов...

О.Ю. Орлов. Да, когда мы слушаем речь, это не любой набор звуков, это речь, мы слова воспринимаем.

М.В. Фаликман. Система памяти, набор картинок.

Д.Д. Воронцов. Система памяти. Или, если вернемся к генераторам, набор ансамблей, которые способны генерировать паттерны, научились или исходно умели. Нужно что-то, что нам сгенерирует весь набор паттернов, с чем мы будем сравнивать сигнал. Нужен некий активный источник этих паттернов. Приходящий сенсорный сигнал высвобождает эти паттерны, генерируемые внутри, и путем сравнения с ними мы определяем, что за сигнал пришел. Я хотел бы пойти чуть дальше и сказать, что другого способа определить пришедший сигнал, отличить его от других сигналов, скорее всего, просто нет. Это мое личное мнение, все в рамках гипотезы, которую можно доказывать, можно опровергать.

В.Е. Дьяконова. Чем это отличается от эфферентной копии?

Д.Д. Воронцов. Эфферентная копия — это то, что завязано на собственную моторику животного.

Д.А. Сахаров. У нас осталось несколько вопросов, которые были сформулированы заранее. Как развиваются центральные генераторы в онтогенезе? Рождаются ли они целиком? Я не говорю про те генераторы, которые образуются путем научения, это добавление к врожденным. Но даже простые генераторы моторных последовательностей — есть ли какие-то закономерности в их онтогенетическом развитии? Игорь Сергеевич.

И.С. Захаров. Уже звучал вопрос: что значит для формирования генератора паттерна сенсорики? Есть очень красивая серия работ — современная молекулярная нейробиология — на личинке дрозофилы. Есть у личинки примитивная, очень хорошо измеряемая форма поведения — когда она по субстрату ползет, она движется изгибами (перистальтическими волнами), как червячок. Хорошо прослежена моторика, как организованы цепочки, мышечные сокращения. Личинка питается и в норме ползет вперед, есть также форма escape — если ткнуть в нос, начинает отползать назад, работает тот же генератор, только в другом порядке. Эта программа формируется уже у эмбриона перед метаморфозом, когда он еще сидит в яйце, и это один из способов для личинки вылезти из оболочки яйца и начать спорадические перемещения, в основном вперед [33]. Сделали конструктор с возможностью выключать на период эмбриогенеза всю сенсорную периферию [79]. Если заблокировать сенсорные входы в эмбриогенезе, то вылупившаяся личинка ползет преимущественно назад, и при этом у нее отсутствует реакция на тактильное раздражение. Сам генератор ритмических движений как таковой появился без влияния сенсорики, но отсутствует механизм его регуляции, его пластичность, позволяющая задавать цикл в прямом и обратном порядке в зависимости от условий, если в период формирования генератора не было сенсорной стимуляции. Очень перекликается с работами на ксенопусе в эмбриогенезе, там показано, что потенциальные генераторы очень рано появляются и для этого не нужно, чтобы было внешнее их оформление [25, 77]. Клетки, которые по всем физическим параметрам способны стать генераторами, появляются до того, как их начинают использовать.

И вопрос внешнего влияния на работу генератора. Тут мы говорим только про сенсорные влияния, как будто между сенсорным воздействием и моторной программой, которая исполняет поведение, ничего больше нет. На самом деле, анализируя поведение, мы знаем, что все поведение обусловлено. Обусловлено тем, что мы можем называть мотивацией или модуляцией, отражающей состояние, которое определяется не столько сенсорным входом, сколько решением на другом клеточном уровне. Когда мы говорим о дофамине и серотонине, которые мы апплицируем и тем самым вызываем целостное поведение, мы как раз говорим о факторах, которые не относятся напрямую ни к сенсорным клеткам, ни к мотонейронам, а к модуляторным клеткам (как у нас это называется). Модуляторные клетки меняют свою активность в зависимости от функционального состояния животного. Это, например, клетки, которые активируются при стрессе, не важно чем вызванном. И эти клетки выделяют химический фактор, например у улитки это серотонин. Мы нагреваем улитку, как-нибудь иначе “обижаем”, и у нее независимо от специфики сенсорного входа меняется активность того блока нейронов, который выбрасывает серотонин. И серотонин перестраивает работу генераторов.

На самом деле критичными для развития моторных паттернов являются две вещи. Во-первых, это некая генетика, мы не знаем, как она реализуется (но на модельной нематод *Caenorhabditis elegans* уже просматриваются подходы). Она определяет базовые возможности некоторого ансамбля клеток управлять определенным комплексом мышц. Во-вторых, механизм, обеспечивающий способность трансформироваться. Два разных механизма, которые, видимо, имеют разную генетическую природу и онтогенетика тоже разная [72]. Мне кажется очень важным, если мы хотим понять генератор паттерна как пластичный инструмент, найти это модулирующее звено, которое пока не везде улавливается.

В современных работах хорошо описано, даже на уровне генераторов, — какие клетки, какая биохимия работает, где сенсорные клетки, воздействия на них. А вот этот блок, который соединяет в модулирующее воздействие и сенсорные влияния и мотивационные, как он формируется — непонятно. И мне кажется, что пока нет подходов, по крайней мере напрямую они не прослеживаются.

Д.А. Сахаров. Резюмируя, есть генетическая основа генераторов, а способность генераторов к перестройкам — эпигенетическая? И это показано не на единственном примере, а подтверждено на других системах.

И.С. Захаров. Да, есть целый набор данных, — не только на *C. elegans* есть работы, хотя их не очень много — которые позволяют предположить помимо генетически предопределенных элементов генераторов паттернов присутствие механизмов, более зависящих от внешних условий развития животного. Хотя, если говорить более корректно об эпигенетике как процессе взаимодействия генотипа со средой при формировании фенотипа, то она должна участвовать и при формировании базовых частей генератора. Но иначе, чем при участии сенсорной системы.

О.Ю. Орлов. А я опять о своем. Все правильно. Можно вырастить стриженка в трубочке, и он в первый раз полетит, и у него будет правильной вся моторика, и он вернется в это место, хотя он никогда из этого места еще не вылетал. А можно найти такое животное, где без сенсорного входа не сформируется паттерн. Многие другие птицы будут крылышками махать, подпрыгивать, постепенно формируя свою моторику. Вы мне скажите, какую вам нужно модель, — мы вам подыщем.

П.М. Балабан. Вам надо в правительство.

Б.Б. Жуков (научный журналист). Я, естественно, за все 9000 видов птиц не поклянусь, но на голубях это проверяли. У них птенец крылышками машет, вроде тренирует. Сажали в трубу, где он махнуть крылышками не может, и выкармливали до возраста вылета из гнезда. Выпускали — взлетал! Стрижам действительно прыгать негде, у них гнездо такое. То, что другая птица прыгает и крыльями машет — совершенно не факт, что она тренирует свою моторику. Оказывается, эта моторика, моторика полета, созревает, а не тренируется.

Д.А. Сахаров. Планировалось обсудить и такой вопрос: продуктивно ли изучать эволюцию поведения в понятиях CPG? Что, в частности, может дать сравнительный анализ гомологичных генераторов? Татьяна Алексеевна.

Т.А. Коршунова. Интерес к гомологичным генераторам естественно возник вслед за тем, как у отдаленно-родственных гастропод было доказано существование гомологичных нейронов [16, 17, 74]. Было несколько попыток привлечь эти знания к анализу эволюции поведения [1, 22, 43, 81]. Богатством сравни-

тельных данных выделяется литература о нейронной основе плавания у заднежаберных моллюсков. Это группа, к которой относятся самые популярные объекты нейроэтологии — аплизия (*Aplysia*), тритония (*Tritonia*) и клион, или морской ангел (*Clione limacina*). У всех заднежаберных нейроны имеют крупные размеры и ярко окрашены, что делает этих морских моллюсков удобным объектом для сравнительных исследований. Среди заднежаберных, способных плавать, одни плавают дорзовентральными изгибами тела (например, *Tritonia*), у других тело при плавании изгибается влево-вправо (как *Dendronotus*). Оказалось, что эти два способа локомоции управляются разными генераторами. Между ними никакой гомологии. При этом каждый из двух генераторов эволюционно устойчив, даже у филогенетически удаленных видов он представлен сходным образом — гомологичными нейронами и консервативными межнейронными связями.

Д.А. Сахаров. Когда я читал эту литературу, у меня сложилось впечатление, что у двух форм плавания разное назначение. У тритонии генератор плавания включается на короткое время, когда надо стремительно, броском отскочить от хищника (“escape swim”). Другие заднежаберные плавают ради плавания — ищут еду, или комфортную температуру, или полового партнера. По-видимому, в каждом случае было свое давление эволюционного отбора, и это стало причиной развития двух неродственных нейронных ансамблей, управляющих изгибами тела.

Т.А. Коршунова. В море моллюску, чтобы поплыть, достаточно отпустить субстрат. Но чтобы плыть эффективно, надо грести. Мне кажется, что оба вида плавания возникли как оборонительная реакция, а позже плавание стало использоваться для других целей. Но согласна, что генераторы, управляющие этими двумя локомоциями, скорее всего, имеют независимое происхождение. Направление изгибов, вероятно, связано с морфологическими особенностями строения тела — широким плотным тритониям легче гнуться в дорзовентральном направлении, а узким мягким дендронотам — влево-вправо.

Д.А. Сахаров. Извините, я вас отвлек. Вы хотели рассказать о клеточной стороне этой истории.

Т.А. Коршунова. Сам принцип организации дорзовентрального и латерального гене-

раторов разный. Симметричные правые и левые нейроны дорзовентрального генератора разряжаются относительно синхронно. А при генерации изгибов тела влево-вправо контралатеральные нейроны подавляют друг друга: такой паттерн разрядов и создает чередование изгибов [65].

Первым был описан генератор плавания у тритонии [83]. По команде этого генератора происходит упомянутая серия резких дорзовентральных изгибов тела, которая позволяет тритонии отскочить от хищника. Ключевым для экспрессии этой моторной программы является взаимодействие нейронов DSI и C2. Очень похожие во всех отношениях гомологи этих нейронов описаны у заднежаберного моллюска плевробранхеи (*Pleurobranchaea californica*). Этот моллюск относится к другой группе — нотаспидам, но спасается от хищника, как тритония, — с помощью дорзовентральных флексий [54]. В основе сходного поведения у этих двух относительно далеких таксонов лежат сходные генераторы, включающие гомологичные нейроны.

В то же время близкие родственники тритонии — голожаберные моллюски мелибе (*Melibe leonine*) и дендронот (*Dendronotus iris*) — плавают с помощью изгибов тела влево-вправо. Их генераторы плавания построены из гомологичных нейронов [75, 80], которые не являются гомологами нейронов, входящих в CPG плавания тритонии и плевробранхеи.

Однако у мелибе и дендронота были идентифицированы нейроны, гомологичные нейронам DSI и C2 тритонии. Они не разряжаются в ритме плавания и не входят в состав CPG плавания, но выполняют другую функцию — действуют как внешние модуляторы локомоции [64]. Важно отметить, что DSI — серотонинергические нейроны.

Д.А. Сахаров. Серотониновые нейроны у моллюсков, как правило, не входят в состав локомоторных генераторов, они участвуют непосредственно в генерации ритма только у некоторых видов, в порядке исключения.

Т.А. Коршунова. Здесь важно отметить, что DSI и C2 тритонии и гомологи этих нейронов у плевробранхеи не только непосредственно участвуют в генерации плавательного ритма, как ключевые элементы генератора, но также оказывают модулирующее действие на локомоцию и даже на пищевое поведение [55, 70]. По-видимому, эта функция нейронов, дополнительная в случае тритонии, является ос-

новной у мелибе и дендронота. Так или иначе, очевидно, что гомологичные нейроны, унаследованные от общего предка, имеются у всех голожаберных моллюсков, но их участие в управлении поведением сложилось в ходе эволюции по-разному. Если уходить все дальше и дальше от голожаберных, можно проследить, как функционируют вероятные гомологи DSI тритонии. У *Aplysia* и *Clione* они действуют как внешние модуляторы моторных программ [56, 58, 69]. Даже у легочных моллюсков имеются серотонинергические нейроны в сходных с DSI позициях, а серотонин вызывает усиление локомоции.

Таким образом, благодаря гомологичным нейронам, поведенческие функции серотонина, диверсифицируясь, консервативно сохраняются в пределах крупных таксонов [2, 6, 12, 18]. Сказанное относится и к другим нейрорактивным молекулам [1, 5, 6]. Продуктивно ли изучать эволюцию поведения на материале гомологичных CPG? Изучение генератора у одного вида позволяет прогнозировать его устройство у других видов с похожим поведением. Кроме того, гомологичные CPG могут служить дополнительным доказательством, что животные имеют общего предка. Но отсутствие гомологичных генераторов не дает оснований утверждать, что перед нами филогенетически далекие таксоны.

Д.А. Сахаров. Спасибо. Многие из нас знают, какое это удовольствие — работать на морских модельных объектах. Чего мы не успели обсудить?

О.Ю. Орлов. Существует достаточно большой массив данных, что нейроны объединяются в ансамбли посредством осцилляций на одной и той же частоте. Этого вопроса мы не затронули, а он близок к вопросу о том, как одни и те же нервные структуры могут быть задействованы в разных ансамблях.

Д.А. Сахаров. Оставляем на будущее. Вопрос о том, как нейроны собираются в ансамбли и насколько в этом велика роль самоорганизации, я думаю, вообще коренной вопрос. Мы его затронули только частично. Существует ли математическая модель генератора, исходящая из множественности нейронных фенотипов? Подозреваю, что такой модели нет. Плохо, что к нам сегодня не пришли математически продвинутые теоретики. Мы, биологи, видим, что метастабильность генераторов как-то зависит от химического контекста, но нейротрансмиттерная химия — это

та сторона реальности, которой традиционно пренебрегают создатели математических моделей. Возможно, дело в том, что качественные различия между объектами (в нашем случае — между нейронами) плохо формализуются. Но пора что-то делать с этой сложностью, иначе теоретики будут по-прежнему обслуживать только искусственные сети и искусственный интеллект. Искусственная елка может быть пышней и ярче настоящей, но у нее нет физиологии. Хочет кто-нибудь поделиться заключительными соображениями? Предложить — что делать дальше?

П.М. Балабан. Появились новые подходы, они позволяют выявить морфологически систему нейронов, которая работает во время какого-то конкретного процесса. Это в основном пока все на мышах делается. Выводятся линии мышей с генетически кодируемыми цветными метками в определенных нейронах, и появление метки зависит от их активности. Т.е. можно локально следить за сетями из нескольких десятков нейронов. И в момент обучения (в данном случае это было с обучением, но можно и с генерацией любого паттерна и с любым движением) в конкретных нейронах в определенный интервал времени, 2 ч, синтезируется цветной белок, если они активированы. После этого уже белок не синтезируется. Выжидается какое-то время, что-то происходит с животным, потом заставляем его делать или то же самое, или другой паттерн, и с применением другой метки выявляется еще одна активированная сеть нейронов. Оказалось, что при обучении и напоминании об этом обучении 80% активированных нейронов те же самые. Есть надежда, что скоро мы такие же эксперименты сможем проделывать на улитках, сможем посмотреть, как работают нейроны генераторов паттерна в онтогенезе и при разных формах поведения. Мне кажется, это будет продуктивный подход.

Вопрос, Е.И. Родионова. Ну, мы увидим, что те же — и что это даст? Что это прояснит?

П.М. Балабан. На беспозвоночных мы имеем возможность работать не с классом нейронов, а с индивидуально идентифицируемыми клетками, поэтому вопрос о принципах работы генераторов паттернов можно будет решать на уровне четко описанных сетей. Разница такая же, как исследование синаптической эффективности по записи фокальных потенциалов и по внутриклеточной активности нейрона.

Д.А. Сахаров. Спасибо всем. По-моему, мы поработали продуктивно. Наша дискуссия лишняя раз подтвердила, что центральные генераторы стали опытной площадкой, на которой вырабатываются общие представления о мозге. Открытие CPG повлекло отказ от рефлекторной доктрины. На очереди сигналы, они идеально работают в искусственных сетях, но реальные CPG, как мы видим, далеки от этой идиллии. Изучение CPG позволяет все увереннее судить о механизмах самоорганизации нейронов в паттерн-генерирующие ансамбли. На этой оптимистической ноте разрешите закрыть наш круглый стол.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 11-04-00674а, 11-04-01511, 12-06-00268, 13-04-01052, 13-04-01641а), а также ФЦП “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” (соглашение 8100).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алания М.А., Сахаров Д.А. Клеточная основа координации движений консервативна у гастропод с разной пищевой стратегией. Журн. общ. биологии. 1998. 59(4): 400–408.
2. Балабан П.М. Изменения длительности потенциалов действия функционально различных нейронов виноградной улитки под влиянием серотонина. Нейрофизиология. 1987. 19(3): 316–322.
3. Гиппенрейтер Ю.Б. Движения человеческого глаза. М.: Изд-во МГУ, 1978. 256 с.
4. Дункер К. Психология продуктивного (творческого) мышления. Психология мышления. Под ред. Матюшкина А.М. М.: Прогресс, 1965: 86–234.
5. Дьяконова В.Е. Поведенческие функции опиоидных пептидов у беспозвоночных. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2001. 4: 253–261.
6. Дьяконова В.Е. Поведенческие функции серотонина и октопамина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии. Успехи физиол. наук. 2007. 38(3): 3–20.
7. Дьяконова В.Е. Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения. Журн. высш. нерв. деят. 2012. 62(6): 1–17.
8. Дьяконова Т.Л. Нейрохимические механизмы регуляции пачечной активности в изолированных эндогенных осцилляторах улитки: роль моноаминов и опиоидных пептидов. Нейрофизиология. 1991. 23(4): 472–480.
9. Дьяконова Т.Л. Перестройка нейрональных взаимодействий при активации разных глутаматных рецепторов. Докл. РАН. 2003. 388(5): 694–700.
10. Дьяконова Т.Л., Дьяконова В.Е. Модификация оксидом азота (NO) эффектов глутамата в паттерн-генерирующей сети. Рос. физиол. журн. 2007. 93(3): 236–247.
11. Дьяконова Т.Л., Дьяконова В.Е. Участие рецепторов NMDA-типа в регуляции глутаматом пищевой моторной программы пресноводного моллюска *Lymnaea*. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2010. 46(1): 45–51.
12. Захаров И.С. Оборонительное поведение виноградной улитки. Журн. высш. нерв. деят. 1992. 42(6): 1156–1169.
13. Каботянский Е.А., Сахаров Д.А. Нейрональные корреляты серотонин-зависимого поведения крылоногого моллюска *клиона*. Журн. высш. нерв. деят. 1990. 40(4): 739–753.
14. Коштовяниц Х.С. Основы сравнительной физиологии. Т. 2. Сравнительная физиология нервной системы. М.: Изд-во АН СССР, 1957. 636 с.
15. Лапшин Д.Н. Центральные механизмы параллельной обработки информации в слуховой системе совок (*Lepidoptera*, *Noctuidae*). Сенсорные системы. 2010. 24(3): 242–254.
16. Сахаров Д.А. Основания к построению системы нервных клеток. Журн. общ. биологии. 1970. 31(4): 449–457.
17. Сахаров Д.А. Генеалогия нейронов. М.: Наука, 1974. 184 с.
18. Сахаров Д.А. Интегративная функция серотонина у примитивных *Metazoa*. Журн. общ. биологии. 1990. 51(4): 437–449.
19. Сахаров Д.А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов. Журн. общ. биологии. 2012. 73(5): 334–348.
20. Сахаров Д.А., Каботянский Е.А. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамином и серотонином. Журн. общ. биологии. 1986. 47(2): 234–245.
21. Фаликман М.В., Печенкова Е.В. Принцип кольцевой регуляции в современной когнитивной психологии восприятия и внимания и проблема единиц перцептивной деятельности. Актуальные проблемы когнитивной науки. Материалы международной научно-практической конференции. Иваново, 2010: 62–65.
22. Цыганов В.В., Сахаров Д.А. Консервативное эргот-чувствительное звено в центральном механизме управления локомоцией у моллюсков. Рос. физиол. журн. 2000. 86(9): 1160–1166.
23. Шик М.Л., Северин Ф.В., Орловский Г.Н. Управление ходьбой и бегом посредством электрической стимуляции среднего мозга. Биофизика. 1966. 2(5): 659–666.
24. Agnati L.F., Guidolin D., Guescini M., Genedani S., Fuxe K. Understanding wiring and volume transmission. Brain Res. Rev. 2010. 64(1): 137–159.

25. Aiken S.P., Kuenzi F.M., Dale N. Xenopus embryonic spinal neurons recorded in situ with patch-clamp electrodes-conditional oscillators after all? Eur. J. Neurosci. 2003. 18(2): 333–343.
26. Andersson L.S., Larhammar M., Memic F., Wootz H., Schwachow D., Rubin C.J., Patra K., Arnason T., Wellbring L., Hjalms G., Imsland F., Petersen J.L., McCue M.E., Mickelson J.R., Cothran G., Ahituv N., Roepstorff L., Mikko S., Vallstedt A., Lindgren G., Andersson L., Kullander K. Mutations in DMRT3 affect locomotion in horses and spinal circuit function in mice. Nature. 2012. 488(7413): 642–646.
27. Arshavsky Y.I., Deliagina T.G., Orlovsky G.N., Panchin Y.V., Pavlova G.A., Popova L.B. Control of locomotion in marine mollusc *Clione limacina*. VI. Activity of isolated neurons of pedal ganglia. Exp. Brain Res. 1985. 63(1): 106–112.
28. Arshavsky Y.I., Deliagina T.G., Gelfand I.M., Orlovsky G.N., Panchin Y.V., Pavlova G.A., Popova L.B. Non-synaptic interaction between neurons in molluscs. Comp. Biochem. Physiol. 1988. 91(1): 199–203.
29. Arshavsky Y.I., Deliagina T.G., Orlovsky G.N., Panchin Y.V. Control of feeding movements in the freshwater snail *Planorbis corneus*. II. Activity of isolated neurons of buccal ganglia. Exp. Brain Res. 1988. 70(2): 323–331.
30. Arshavsky Y.I., Deliagina T.G., Orlovsky G.N., Panchin Y.V., Popova L.B., Sadreyev R.I. Analysis of the central pattern generator for swimming in the mollusk *Clione*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998. 860: 51–69.
31. Arshavsky Y.I., Orlovsky G.N., Panchin Y.V., Pavlova G.A. Control of locomotion in marine mollusc *Clione limacina*. VII. Reexamination of type 12 interneurons. Exp. Brain Res. 1989. 78(2): 398–406.
32. Berkowitz A., Roberts A., Soffe S.R. Roles for multi-functional and specialized spinal interneurons during motor pattern generation in tadpoles, zebrafish larvae, and turtles. Front. Behav. Neurosci. 2010. 4: 1–18.
33. Berrigan D., Pepin D.J. How maggots move: allometry and kinematics of crawling in larval diptera. J. Insect Physiol. 1995. 41: 329–337.
34. Briggman K.L., Abarbanel H.D., Kristan W.B., Jr. Optical imaging of neuronal populations during decision-making. Science. 2005. 307(5711): 896–901.
35. Brown T.G. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. Proc. Roy. Soc. Lond. B. 1911. 84(572): 308–319.
36. Bullock T.H., Buzsaki G., McClune M.C. Coherence of compound field potentials reveals discontinuities in the CA1-subiculum of the hippocampus in freely moving rats. Neuroscience. 1990. 38(3): 609–619.
37. Buzsaki G. Neural syntax: cell assemblies, synapse-sembles, and readers. Neuron. 2010. 68 (3): 362–385.
38. Chistopolsky I.A., Dyakonova V.E. Multistable coordination of feeding motor rhythms in semi-intact preparation of *Lymnaea stagnalis*. Acta. Biol. Hung. 2012. 63(2): 267–271.
39. Crone S.A., Zhong G., Harris-Warrick R., Sharma K. In mice lacking V2a interneurons, gait depends on speed of locomotion. J. Neurosci. 2009. 29(21): 7098–7109.
40. Deliagina T.G., Orlovsky G.N., Pavlova G.A. The capacity for generation of rhythmic oscillations is distributed in the lumbosacral spinal cord of the cat. Exp. Brain Res. 1983. 53(1): 81–90.
41. Dimitrijevic M.R., Gerasimenko Y., Pinter M.M. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998. 860: 360–376.
42. Dyakonova T.L., Dyakonova V.E. Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release. J. Comp. Physiol. A. 2010. 196(8): 529–541.
43. Elliott C.J., Susswein A.J. Comparative neuroethology of feeding control in mollusks. J. Exp. Biol. 2002. 205(7): 877–896.
44. Fee M.S., Scharff C. The songbird as a model for the generation and learning of complex sequential behaviors. ILAR J. 2010. 51(4): 362–377.
45. Freeman W.J. A physiological hypothesis on perception. Perspect. Biol. Med. 1981. 24(4): 561–592.
46. Friesen W.O., Kristan W.B. Leech locomotion: swimming, crawling, and decisions. Curr. Opin. Neurobiol. 2007. 17(6): 704–711.
47. Getting P. Emerging principles governing the operation of neural networks. Annu. Rev. Neurosci. 1989. 12: 185–204.
48. Graybiel A.M. The basal ganglia and cognitive pattern generators. Schizophr. Bull. 1997. 23(3): 459–469.
49. Grillner S., Hellgren J., Menard A., Saitoh K., Wikstrom M.A. Mechanisms for selection of basic motor programs – roles for the striatum and pallidum. Trends Neurosci. 2005. 28(7): 364–370.
50. Harris-Warrick R.M. Neuromodulation and flexibility in Central Pattern Generator networks. Curr. Opin. Neurobiol. 2011. 21(5): 685–692.
51. Hawkins J., Blakeslee S. On Intelligence. Times Books. N.Y.:Henry Holt and Co. 2005. 261 p.
52. Hsu L.J., Zelenin P.V., Orlovsky G.N., Deliagina T.G. Different forms of locomotion in spinal lamprey. Proceedings of 8th FENS Forum on Neuroscience. Barcelona. 14–18 July. 2012: Abstract 131.18.
53. Hughes G.M., Wiersma C.A.G. The co-ordination of swimmeret movements in the crayfish *Procambarus clarkii*. J. Exp. Biol. 1960. 37(4): 657–670.
54. Jing J., Gillette R. Central pattern generator for escape swimming in the notaspidean sea slug *Pleurobranchaea californica*. J. Neurophysiol. 1999. 81(2): 654–667.
55. Jing J., Gillette R. Escape swim network interneurons have diverse roles in behavioral switching and putative arousal in *Pleurobranchaea*. J. Neurophysiol. 2000. 83(3): 1346–1355.
56. Jing J., Vilim F.S., Cropper E.C., Weiss K.R. Neural analog of arousal: Persistent conditional activation of

- a feeding modulator by serotonergic initiators of locomotion. *J. Neurosci.* 2008. 28(47): 12349–12361.
57. *Kabotyanski E.A., Sakharov D.A.* Monoamine-dependent behavioural states in the pteropod mollusc *Clione limacina*. *Symp. Biol. Hung.* 1988. 36: 463–476.
 58. *Katz P.S., Fickbohm D.J., Lynn-Bullock C.P.* Evidence that the central pattern generator for swimming in *Tritonia* arose from a non-rhythmic neuromodulatory arousal system: implications for the evolution of specialized behavior. *Am. Zool.* 2001. 41: 962–975.
 59. *Lamb D.G., Calabrese R.L.* Neural circuits controlling behavior and autonomic functions in medicinal leeches. *Neural. Syst. Circuits.* 2011. 1(1): 13–22.
 60. *Long T., Tu K.C., Wang Y., Mehta P., Ong N.P., Bassler B.L., Wingreen N.S.* Quantifying the integration of quorum-sensing signals with single-cell resolution. *PLoS Biol.* 2009. 7(3): e68.
 61. *Meyrand P., Simmers J., Moulins M.* Construction of a pattern-generating circuit with neurons of different networks. *Nature.* 1991. 351: 60–63.
 62. *Mulloney B., Smarandache C.* Fifty years of CPGs: two neuroethological papers that shaped the course of neuroscience. *Front. Behav. Neurosci.* 2010. 4(45): 1–8.
 63. *Musienko P., van den Brand R., Märzendorfer O., Roy R.R., Gerasimenko Y., Edgerton V.R., Courtine G.* Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries. *J. Neurosci.* 2011. 31(25): 9264–9278.
 64. *Newcomb J.M., Katz P.S.* Different functions for homologous serotonergic interneurons and serotonin in species-specific rhythmic behaviours. *Proc. Biol. Sci.* 2009. 276: 99–108.
 65. *Newcomb J.M., Sakurai A., Lillvis J.L., Gunaratne C.A., Katz P.S.* Homology and homoplasy of swimming behaviors and neural circuits in the Nudipleura (Mollusca, Gastropoda, Opisthobranchia). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. 109: 10669–10676.
 66. *Palmer C.R., Kristan W.B.* Contextual modulation of behavioral choice. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011. 21(4): 520–526.
 67. *Panchin Y.V., Arshavsky Y.I., Deliagina T.G., Orlovsky G.N., Popova L.B., Selverston A.I.* Control of locomotion in the marine mollusc *Clione limacina*. XI. Effects of serotonin. *Exp. Brain Res.* 1996. 109(2): 361–365.
 68. *Panchin Y.V., Arshavsky Y.I., Selverston A., Cleland T.A.* Lobster stomatogastric neurons in primary culture. I. Basic characteristics. *J. Neurophysiol.* 1993. 69(6): 1976–1992.
 69. *Panchin Y.V., Popova L.B., Deliagina T.G., Orlovsky G.N., Arshavsky Y.I.* Control of locomotion in marine mollusk *Clione limacina*. VIII. Cerebropedal neurons. *J. Neurophysiol.* 1995. 73(5): 1912–1923.
 70. *Popescu I.R., Frost W.N.* Highly dissimilar behaviors mediated by a multifunctional network in the marine mollusc *Tritonia diomedea*. *J. Neurosci.* 2002. 22(5): 1985–1993.
 71. *Puhl J.G., Mesce K.A.* Dopamine activates the motor pattern for crawling in the medicinal leech. *J. Neurosci.* 2008. 28(16): 4192–4200.
 72. *Rehm K.J., Deeg K.E., Marder E.* Developmental regulation of neuromodulator function in the stomatogastric ganglion of the lobster, *Homarus americanus*. *J. Neurosci.* 2008. 28(39): 9828–9839.
 73. *Sakata J.T., Vehrencamp S.L.* Integrating perspectives on vocal performance and consistency. *J. Exp. Biol.* 2012. 215(2): 201–209.
 74. *Sakharov D.A.* Cellular aspects of invertebrate neuropharmacology. *Annu. Rev. Pharmacol.* 1970. 10: 335–352.
 75. *Sakurai A., Newcomb J.M., Lillvis J.L., Katz P.S.* Different roles for homologous interneurons in species exhibiting similar rhythmic behaviors. *Curr. Biol.* 2011. 21(12): 1036–1043.
 76. *Sherrington C.S.* The Integrative Action of the Nervous System. N.Y.: C. Scribner's Sons. 1906. 440 p.
 77. *Soffe S.R., Roberts A., Li W.C.* Defining the excitatory neurons that drive the locomotor rhythm in a simple vertebrate: insights into the origin of reticulospinal control. *J. Physiol.* 2009. 587(20): 4829–4844.
 78. *Staras K., Kemenes I., Benjamin P.R., Kemenes G.* Loss of self-inhibition is a cellular mechanism for episodic rhythmic behavior. *Curr. Biol.* 2003. 13 (2): 116–124.
 79. *Suster M.L., Bate M.* Embryonic assembly of a central pattern generator without sensory input. *Nature.* 2002. 416: 174–178.
 80. *Thompson S.H., Watson W.H.* Central pattern generator for swimming in *Melibe*. *J. Exp. Biol.* 2005. 208(7): 1347–1361.
 81. *Wentzell M.M., Martínez-Rubio C., Miller M.W., Don Murphy A.* Comparative neurobiology of feeding in the opisthobranch sea slug *Aplysia*, and the pulmonate snail *Helisoma*: evolutionary considerations. *Brain. Behav. Evol.* 2009. 74 (3): 219–230.
 82. *Willows A.O.D.* Behavioral acts elicited by stimulation of single, identifiable brain cells. *Science.* 1967. 157: 570–574.
 83. *Willows A.O.D., Dorsett D.A., Hoyle G.* The neuronal basis of behavior in *Tritonia*. III. Neuronal mechanisms of a fixed action pattern. *J. Neurobiol.* 1973. 4(3): 255–285.
 84. *Wilson D.M.* The central nervous control of flight in a locust. *J. Exp. Biol.* 1961. 38: 471–490.
 85. *Zhong G., Droho S., Crone S.A., Dietz S., Kwan A.C., Webb W.W., Sharma K., Harris-Warrick R.M.* Electrophysiological characterization of V2a interneurons and their locomotor-related activity in the neonatal mouse spinal cord. *J. Neurosci.* 2010. 30(1): 170–182.