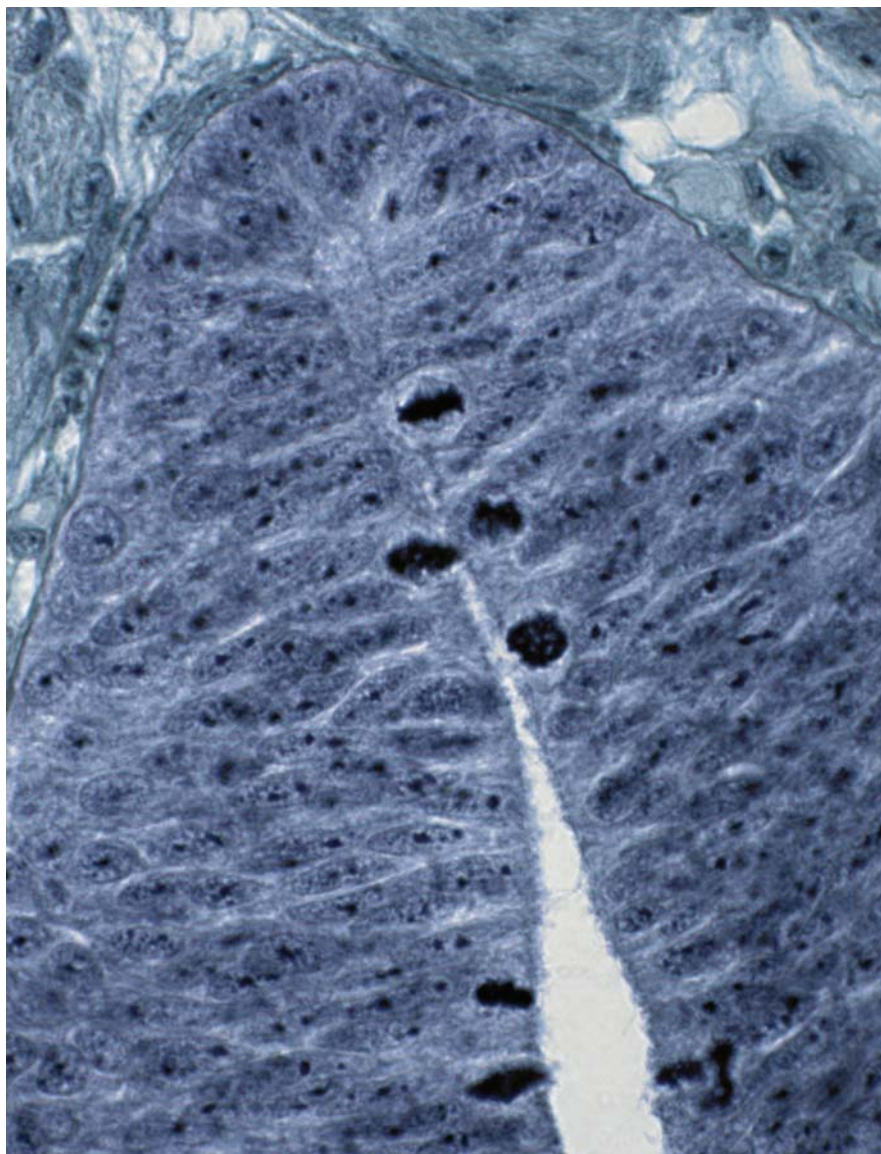


НЕЙРОН

Обработка сигналов.

Пластичность. Моделирование

Фундаментальное руководство



Молодые нейроны в формирующемся переднем мозге личинки муксуна на 30-й день после вылупления. В вентрикулярной зоне видно образование новых нейроцитов путем деления нейральных прогениторов — клеток-предшественников. Темным окрашены хромосомы, находящиеся в делящихся клетках в различных фазах митоза (*Лаборатория реконструкции биосистем биологического факультета ТюмГУ, 2005 г.*).

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ

ГОУ ВПО ТЮМЕНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ПРИОРИТЕТНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ОБРАЗОВАНИЕ»
ИННОВАЦИОННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА ТюмГУ

ЦЕНТР ТРАНСЛЯЦИИ И ЭКСПОРТА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ

Александров Ю. И., Анохин К. В., Безденежных Б. Н.,
Гарина Н. С., Греченко Т. Н., Латанов А. В.,
Палихова Т. А., Савельев С. В., Соколов Е. Н.,
Тушмалова Н. А., Филиппов В. А., Черноризов А. М.

НЕЙРОН

Обработка сигналов.

Пластичность. Моделирование

Фундаментальное руководство



Выполнено в рамках Инновационной
образовательной программы ТюмГУ



Издательство
Тюменского государственного университета
2008



ООО «Компания Мир», 2008

УДК 612.8.01(075.8)
ББК Е991я73
Н463

Ю. И. Александров, К. В. Анохин, Б. Н. Безденежных, Н. С. Гарина, Т. Н. Греченко, А. В. Латанов, Т. А. Палихова, С. В. Савельев, Е. Н. Соколов, Н. А. Тушмалова, В. А. Филиппов, А. М. Черноризов. НЕЙРОН. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ. ПЛАСТИЧНОСТЬ. МОДЕЛИРОВАНИЕ: Фундаментальное руководство. Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2008. 548 с.

Предназначено для студентов, включая бакалавров и магистров, по направлениям и специальностям высшего профессионального образования «Биология», «Физиология», «Биоинженерия и биоинформатика», «Психология», «Клиническая психология», «Автономные информационные и управляющие системы», «Автоматизированные системы обработки информации и управления», а также для аспирантов и специалистов, работающих в областях биологии клетки, нейробиологии, психофизиологии, физиологии высшей нервной деятельности, математической биологии и биоинформатики, вычислительных нейронаук и моделирования нейросистем.

Подготовлено в рамках Инновационной образовательной программы ТюмГУ «Формирование инновационного научно-образовательного комплекса Тюменского государственного университета для обеспечения эффективности природопользования в условиях интенсивного освоения ресурсов Западной Сибири».

Под редакцией **Е. Н. Соколова, В. А. Филиппова, А. М. Черноризова**

Рецензенты: **В. Н. Кутрунов**, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой алгебры и математической логики Института математики и компьютерных наук Тюменского государственного университета

С. С. Трофимов, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ГУ НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова РАМН

В. В. Шульговский, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова

ISBN 978-5-400-00005-8

© ГОУ ВПО Тюменский государственный университет, 2008

© Ю. И. Александров, К. В. Анохин, Б. Н. Безденежных, Н. С. Гарина, Т. Н. Греченко, А. В. Латанов, Т. А. Палихова, С. В. Савельев, Е. Н. Соколов, Н. А. Тушмалова, В. А. Филиппов, А. М. Черноризов, 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сведения об авторах руководства	6
Предисловие	8

Раздел I. НЕЙРОН КАК БАЗОВЫЙ ЭЛЕМЕНТ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Глава 1. Нейронная доктрина	12
Глава 2. Активный нейрон	33

Раздел II. НЕЙРОН В ФИЛОГЕНЕЗЕ

Глава 3. Память донервных организмов (о физиологических механизмах поведения простейших)	60
Глава 4. Происхождение нервных клеток	72

Раздел III. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ В НЕЙРОНЕ, НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ И ПАМЯТЬ

Глава 5. Мембранная нейрорецепция	94
Глава 6. Электрическая активность нейрона	132
Глава 7. Синаптическая передача сигналов	197
Глава 8. Синаптическая пластичность	228
Глава 9. Нейрогенетический механизм формирования следа долговременной памяти	247
Глава 10. Нанонейроника памяти	268

Раздел IV. ОРГАНИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ НЕЙРОЦИТОВ (СЕНСОРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ПЕЙСМЕКЕРНЫЕ НЕЙРОНЫ, ГЛИЯ)

Глава 11. Рецепция в сенсорных системах: механорецепция, хеморецепция, терморецепция, ноцицепция	280
Глава 12. Рецепция в сенсорных системах: фоторецепторы	292
Глава 13. Пейсмеркерная активность нейронов: происхождение и функции	324
Глава 14. Глия: морфология, физиология и функции	433

Раздел V. МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЙРОНА

Глава 15. Нейрон как объект моделирования	468
Глава 16. Простые формальные модели нейрона	490
Глава 17. Биологически правдоподобные модели обработки сигналов нейроном	512
Глава 18. Портретные модели нейронов	535

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ РУКОВОДСТВА:

Александров Юрий Иосифович — доктор психологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологических основ психики им. В. Б. Швыркова Института психологии РАН (*Глава 2*).

Анохин Константин Владимирович — доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАМН, заведующий отделом системогенеза Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П. К. Анохина Российской академии медицинских наук, руководитель Российско-Британской лаборатории нейробиологии памяти (*Глава 9*).

Безденежных Борис Николаевич — доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрофизиологических основ психики им. В. Б. Швыркова Института психологии РАН (*Глава 1*).

Гарина Наталья Сергеевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (*Глава 12*).

Греченко Татьяна Николаевна — доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрофизиологических основ психики им. В. Б. Швыркова Института психологии РАН (*Глава 13*).

Латанов Александр Васильевич — доктор биологических наук, профессор кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (*Главы 5 и 6, параграфы 7.2.3.2 и 7.3 главы 7, глава 8 (совместно с Т. А. Палиховой), глава 11*).

Палихова Татьяна Анатольевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник факультета психологии Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (*Глава 7, за исключением параграфов 7.2.3.2 и 7.3, глава 8 (совместно с А. В. Латановым)*),

Савельев Сергей Вячеславович — доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела эмбриологии, руководитель лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека РАМН (*Глава 4*).

Соколов Евгений Николаевич — доктор биологических наук, заслуженный профессор Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, академик РАО, приглашенный профессор Массачусетского технологического института, член Национальной Академии наук США, член Академии наук Финляндии, Почетный член Международной ассоциации психофизиологов, член Центрального совета Международной организации по исследованию мозга при ЮНЕСКО (*Глава 10*).

Тушмалова Нина Александровна — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией «Эволюция механизмов памяти» кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (*Глава 3*).

Филиппов Вадим Анатольевич — кандидат социологических наук, проректор Тюменского государственного университета по новым образовательным и информационным технологиям (*Раздел 5 — главы 15, 16, 17, 18*).

Черноризов Александр Михайлович — доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой психофизиологии факультета психологии Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (*Глава 14*).

ПРЕДИСЛОВИЕ

Клеточная теория строения нервной системы («нейронная доктрина»), сформулированная в жарких дискуссиях конца XIX в., остается концептуальным ядром современных наук о мозге. Это знаменательным образом отражено в собирательном термине «нейронауки», используемом в настоящее время для обозначения широкого спектра научных дисциплин, нацеленных на изучение разных аспектов клеточной активности, — нейрофизиологии, биохимии, биофизики, молекулярной биологии, нейрогенетики, нейроэндокринологии и многих других. Нейрон и другие клетки нервной системы (рецепторы, глия) «смотрятся в зеркала» такого большого числа разных наук, что возникает необходимость собрать все эти «отображения» в единый «образ». Эту сложную задачу и ставит перед собой руководство.

Конечная цель данного и последующих изданий книги — создать постоянно обновляющийся «корпус» данных о нейроне и нервной активности. Нарастающий по экспоненте объем этих данных, которые можно уподобить «разбегающейся Вселенной», не могут быть охвачены арифметическим образом, но только на системной основе. В качестве «системобразующих» тем для фундаментального руководства мы выбрали те области знаний о нейроне, которые революционизировали классическую «нейронную доктрину», трансформировав ее в «нейронную доктрину XXI века». Среди этих тем теоретического и фактологического плана выделим следующие.

— Системные представления о нейроне как «активном», а не «реактивном» элементе нейронной сети (*Раздел 1*).

— Данные сравнительно-анатомических и нейробиологических исследований организмов с донервной организацией (простейших), проливающие свет на происхождение и эволюцию нервных клеток (*Раздел 2*).

— Современные данные молекулярной биологии о мембранных механизмах нейрорецепции, сигнальных системах первичных и вторичных мессенджеров (*Раздел 3, глава 5*).

— Данные нейрофизиологии об ионных механизмах генерации локальных постсинаптических потенциалов и потенциалов действия,

механизмах их пространственно-временной суммации и проведения (*Раздел 3, глава 6*).

— Данные электрофизиологии и молекулярной биологии о механизмах пре- и постсинаптической пластичности (*Раздел 3, главы 7 и 8*).

— Исследования роли генома и других субклеточных структур (шипов дендрита, пресинаптических бутонов, нейрофиламентов) в формировании следов памяти и даже сознательного поведения (*Раздел 3, глава 9*). Клеточные операции, которые определяются этими «нанообъектами», реализуются на молекулярном и субмолекулярном уровнях и являются предметом изучения для нового направления в нейронауках — «нанонейроники» (*Раздел 3, глава 10*).

— Данные анатомии и электрофизиологии, касающиеся сходств и различий трансдукции сигналов в классических нейронах (мембранной нейрорецепции), пейсмекерных нейронах и сенсорных рецепторах (*Раздел 4, главы 11–13*).

— Данные нейрофизиологии и молекулярной биологии, вскрывающие важную роль глии в процессах памяти, обучения и мышления. Это кардинально меняет традиционную точку зрения на клетки глии как на «вспомогательные» элементы (клетки-спутники) нервной системы (*Раздел 4, глава 14*).

— Современные представления о моделировании нейрона, которое в настоящее время приобретает все большую актуальность, являясь, во-первых, эффективным инструментом нейробиологических исследований нервной клетки как чрезвычайно сложной динамической системы, а во-вторых, — базой для создания искусственных нейросетевых интеллектуальных систем. Объединение в издании данных о живом нейроне и о технологиях его моделирования с помощью средств вычислительной техники стало одним из подходов, принятых при создании настоящего руководства (*Раздел 5*).

По единодушному решению авторского коллектива книга посвящается светлой памяти Евгения Николаевича Соколова (1920-2008), заслуженного профессора МГУ имени М. В. Ломоносова, академика РАО, члена Национальной Академии наук США и Американской Академии наук и искусств, Академии наук Финляндии, лауреата самой высокой награды Международной психофизиологической ассоциации — «Премии столетия—1998». Е. Н. Соколов — лидер одной из ведущих школ в отечественной психофизиологии, ученый с мировым именем, активный организатор нейронаук в России и за рубежом. С его именем связаны фундаментальные исследования в области психофизиологии,

нейрофизиологии и моделирования мозговых механизмов высших психических функций. Евгений Николаевич придавал огромное значение изучению нейронной активности мозга и на I Международном психофизиологическом конгрессе в 1982 г. (г. Монреаль), вместе с другой легендой нейронауки Х. Дельгадо, провидчески отстаивал определение психофизиологии как науки о нейронных механизмах психических процессов и состояний. Светлая память о нашем Учителе Евгении Николаевиче Соколове навсегда сохранится в наших сердцах и наших делах.

Авторы руководства выражают глубокую признательность руководству Тюменского государственного университета за приглашение участвовать в этом крайне актуальном и перспективном издании.

Редакционный совет

ГЛАВА 2. АКТИВНЫЙ НЕЙРОН

В настоящей главе рассматривается функционирование нейрона с позиций получающего все большее распространение системного подхода и сравнение этого взгляда с традиционным. Активность нейрона с этих позиций представляется не как реакция на синаптический приток, обеспечивающая проведение возбуждения, а как средство изменения соотношения со средой, «действие», направленное в будущее, которое обуславливает устранение рассогласования между «потребностями» клетки и ее микросредой. Сам же нейрон предстает не как «проводник» или «сумматор», а как организм в организме, обеспечивающий свои «потребности» за счет метаболитов, поступающих от других элементов. Обсуждается сходство и различие между нейроном и одноклеточным организмом. Последнее состоит в том, что нейрон в отличие от одноклеточного обеспечивает «потребности» своего метаболизма, объединяясь с другими элементами организма в функциональную систему. Формирование подобных объединений выступает как метаболическая кооперация нейронов. Удовлетворение всего спектра метаболических «потребностей» клеток обеспечивается разнообразием реализуемых актов. Приводятся аргументы в пользу того, что нейрон активен не только в процессе жизнедеятельности, но и при программируемой смерти — апоптозе. В заключение демонстрируется, что новый подход к пониманию функционирования нейрона требует изменений способа анализа его активности.

2.1. Активность и реактивность

При всем многообразии теорий и подходов, используемых в нейронауке и психофизиологии, их можно условно разделить на две группы. В первой из групп в качестве основного методологического принципа, определяющего подход к исследованию закономерностей мозговой организации поведения, рассматривается реактивность (парадигма реактивности), во второй — активность (парадигма активности; подробно см. в: Александров, 2004; Швырков, 2006; Alexandrov, Järvilehto, 1993).

Использование принципа реактивности как объяснительного в научном исследовании базируется на идеях Рене Декарта. Декарт полагал, что организм может быть изучен, как машина, основной принцип

действия которой — рефлекс. С рефлекторных позиций события, лежащие в основе поведения, в общем представляются как линейная последовательность, начинающаяся с действия стимулов на рецепторные аппараты и заканчивающаяся ответным действием.

Как нам представляется (Александров, Крылов, 2005; Крылов, Александров, 2008), положения, выдвинутые Декартом, составляли и составляют «ядро исследовательской программы» (Лакатос, 1995), основанной на методологическом принципе реактивности. Суть этих положений состоит в том, что индивид в своем действии и состоянии объективно отражает предшествующий внешний сигнал. Применение данной концепции к какому-либо явлению означает, что его причины ищутся в прошлом и вовне данного явления, т.е. что оно порождается, вызывается другим внешним явлением, имевшим место в прошлом.

«Организм: как человек, так и животное — есть пассивная машина, действующая ... [в ответ на] средовое воздействие», — отмечает Z. Y. Куо. Обсуждая возможность целевой детерминации поведения, автор подчеркивает: «Каждая реакция обусловлена специфическим стимулом; она не может быть направляема или детерминирована ничем другим» (1928, pp. 420, 419). Данные утверждения, сделанные 80 лет назад (особенно второе), в целом находятся в хорошем соответствии как с декартовским пониманием, так и с сегодняшней редакцией принципа реактивности: несмотря на все модификации рефлекторной теории (см., например, Батуев, 1991; Судаков, 1997)), ее суть не меняется (Швырков, 2006; Анохин, 1980; Кругликов, 1982; Судаков, 1997; Александров, Крылов, 2005; и др.).

Вклад в развитие парадигмы активности, тесно связанной ныне с системным подходом и идеей целенаправленности поведения, был внесен еще Аристотелем, сформулировавшим представление о центральной роли среди детерминант поведения *causa finalis*. Принцип активности утверждает, что действие индивида направлено в будущее, имеет свою цель и ею обусловлено. Детерминация действия имеет внутреннюю по отношению к индивиду природу и связана с будущим событием. Был разработан целый ряд других существенно различающихся концепций, которые, однако, объединяло признание активности в качестве базового методологического принципа (П. К. Анохин, Н. А. Бернштейн, А. А. Ухтомский, J. Dewey, K. Koffka, E. C. Tolman, теория деятельности в отечественной психологии (Петренко, 1999) и мн.др.).

Принятие парадигмы активности затруднялось возникновением в ее рамках «временного парадокса», который можно сформулировать в виде следующего вопроса. Каким образом событие, которое наступит в будущем, может детерминировать текущую активность, быть ее причиной? П. К. Анохин (1975) решил этот «временной парадокс», используя понятие о модели будущего результата — цели, которая и выступает в качестве такой детерминанты, и разработав представление об акцепторе результатов действия, формируемом до реального появления результата и содержащем его прогнозируемые параметры.

Естественнонаучные и вообще экспериментальные методы сочетаются, как правило, с намерением дать каузальное объяснение изучаемым явлениям. Это объяснение традиционно связывается с парадигмой реактивности, в то время как парадигма активности, целенаправленности соотносится с телеологическим объяснением (см. Дружинин, 1993). Заслуга П. К. Анохина состоит не в том, что он использовал понятие цели в анализе поведения (целенаправленность поведения, как отмечалось выше, была очевидна уже для Аристотеля), а в том, что, введя представление об акцепторе результатов действия, он устранил противоречие между каузальным и телеологическим описанием поведения. Рассмотрение поведенческого акта и его нейронного обеспечения с этих позиций и как целенаправленных, и как причинных вполне правомерно (Швырков, 2006).

Содержание ряда теоретических и экспериментальных статей, появившихся в 90-х годах прошлого и в нынешнем веке в научной периодике, в том числе в международных журналах с высоким импакт-фактором, позволяет сделать следующие утверждения. Очевидно выраженное движение нейронауки и психофизиологии от картезианского «стимульного» к «целевому» и «холистическому» детерминизму, от реактивности и редукционизма в понимании механизмов поведения к идее активности и системности (Alexandrov, Jarvilehto, 1993; Bar, 2007; Ellis, 1999; Engel et al., 2001; Fisher, Bidell, 2006; Freeman, 1997; Jordan, 1998; Koch, Laurent, 1999; NSF Task Force...; Schall, 2001; Strange, 2005; Thompson, Varela, 2001; de Waal, 1996; Webb, 2004; Wilson, 1998; Woese, 2004; и др.). Одной из иллюстраций этого движения может быть, например, то, что в журналах по нейронаукам и молекулярной биологии число статей, в которых используется термин «системный», возросло за указанный период по сравнению с непосредственно предшествующим периодом в сотни раз.

2.2. Нейрон, отвечая на стимул, проводит возбуждение

Как мы уже отмечали, с позиций парадигмы реактивности поведение индивида представляет собой реакцию на стимул. В основе реакции лежит проведение возбуждения по рефлекторной дуге: от рецепторов через центральные структуры к исполнительным органам. Нейрон при этом оказывается элементом, входящим в рефлекторную дугу, а его функция — обеспечением проведения возбуждения. Тогда вполне логично рассмотреть детерминацию активности этого элемента следующим образом: «...ответ на стимул, подействовавший на некоторую часть ее (нервной клетки — Ю. А.) поверхности, может распространяться дальше по клетке и действовать как стимул на другие нервные клетки...» (Бринк, 1960, с.93). В рамках парадигмы реактивности рассмотрение нейрона методологически последовательно: нейрон, как и индивид, реагирует на стимулы. В качестве стимула выступает импульсация, которую нейрон получает от других клеток, в качестве реакции — следующая за синаптическим притоком импульсация данного нейрона (рис. 2.1).

Подобное понимание нейрона — важный составной компонент нейронной доктрины. Поэтому данная доктрина справедливо рассматривается как «практически удобный инструмент ... редукционистского подхода» к исследованию функционирования нервной системы. Удобство связано, в частности, с тем, что, поскольку характерный для парадигмы реактивности (Lewontin, Levins, 1980) «редукционистский подход включает также и представление о функциях, локализованных в определенных структурах мозга» (Guillegu, 2007, pp. 415, 416), постольку функционирование «проводящего» нейрона при рассмотрении внутрискелетных его связей может быть использовано для понимания реализации собственной функции структуры (например, сенсорной), а при рассмотрении длинных межструктурных связей — для понимания объединения этих функций в целостный механизм поведения (например, связывание сенсорных и моторных структур для обеспечения проведения возбуждения по афферентной и эфферентной частям рефлекторной дуги).

Это удобство, а также широчайшее принятие парадигмы реактивности и ее методологическая последовательность (и организм, и нейрон реагируют на стимул) объясняет почти безальтернативное использование анализируемого понимания детерминации активности нейрона. Однако Guillegu R. W. справедливо подчеркивает, что, будучи удобным редукционистским инструментом, нейронная доктрина и упомянутое выше рассмотрение функционирования нейрона в ее рамках

«не приближают нас к пониманию того, что такое нейроны в действительности» (2007, р. 411), а Strange К. в статье, озаглавленной «Конец «наивного редукционизма ...», утверждает следующее: «Физиология как академическая дисциплина подвергается реальному риску быть отодвинутой на задний план организационно и административно развивающейся системной биологией. Чтобы избежать этой участи, физиологические учреждения и физиологи должны полностью принять основные положения системной биологии» (2005, р. 972).

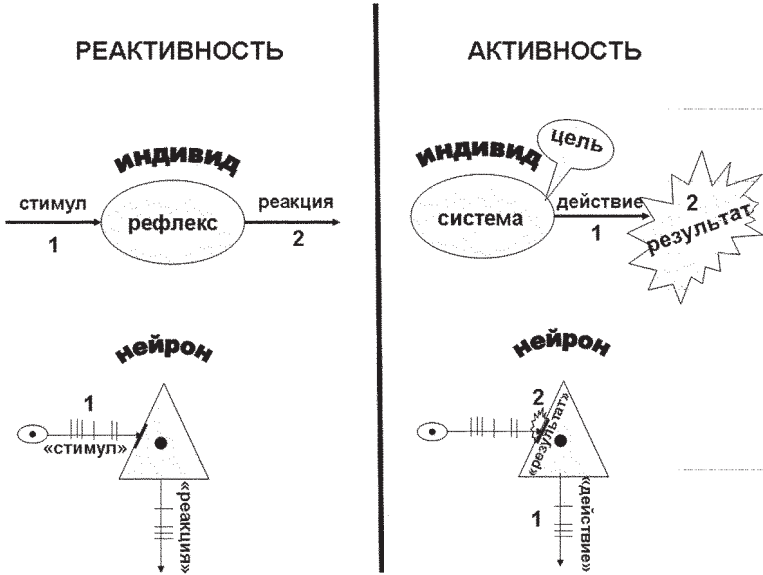


Рис. 2.1. Индивид и нейрон в парадигмах активности и реактивности. Цифрами на схеме обозначена последовательность событий. В соответствии с парадигмой реактивности за стимулом (1) следует реакция (2) — поведенческая у индивида, импульсная у нейрона. В последнем случае в качестве стимула рассматривается импульсация пресинаптического нейрона, аксон которого (стрелка с надписью «стимул») контактирует с реагирующим, постсинаптическим нейроном. Реакция представляет собой импульсные разряды, распространяющиеся по аксону постсинаптического нейрона (стрелка с надписью «реакция»). В соответствии с парадигмой активности действие (1) (поведенческое — у индивида, импульсация — у нейрона) завершается достижением результата и его оценкой (2). В схему включается модель будущего результата: для человека, например, контакт с объектом-целью, для нейрона — получение соответствующих метаболитов.

Имея в виду только что сказанное, отметим все же, что методологическая последовательность, характеризующая, как уже было отмечено, парадигму реактивности, отсутствовала в рамках парадигмы активности. Как правило, анализ «нейронных механизмов» активного целенаправленного поведения приводил авторов к тому, что мы назвали «уровневой эклектикой»¹ (Александров, 2004): представлению о том, что индивид осуществляет целенаправленное поведение, а его отдельный элемент — нейрон (обеспечивающий это поведение) — реагирует на приходящее к нему возбуждение — стимул (см. также, например, (Александров, 1995) об эклектичном представлении, развитом в теории деятельности, в соответствии с которым целенаправленное действие обеспечивается «рефлекторными психофизиологическими реализаторами»). Важнейшей задачей в теории функциональных систем было устранение этой эклектичности.

Подход к нейрону как к проводнику возбуждения встречал возражения уже давно, например, со стороны Дж. Э. Когхилла, который, однако, не мог в отсутствие целостной и последовательной теории, вписывающейся в парадигму активности, дать решение, адекватное сформулированной задаче. Его нейрон реагирует «на окружающую среду так же, как живой организм» (1934, с. 56). Решающий шаг в направлении решения этой задачи был сделан П. К. Анохиным, который в своей работе (1974) подверг аргументированной критике общепринятую, как он ее назвал, «проведенческую концепцию» нейрона и предложил вместо нее системную концепцию интегративной деятельности нейрона.

Он подчеркивал, что вне зависимости от конкретных, усложняющихся с развитием науки представлений о функционировании нейрона в традиционном рассмотрении центральной оставалась идея об электрической суммации потенциалов на мембране нейрона. В соответствии с ней предполагалось, что возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы, возникающие за счет изменения ионных градиентов на мембране постсинаптического («получающего») нейрона под действием пресинаптической импульсации, суммируясь, действуют на генераторный пункт нейрона, продуцирующий распространяющиеся потенциалы действия — импульсы.

П. К. Анохин назвал парадоксальным перенос на нейрон представлений, возникших при изучении функционирования нервного волокна

¹ Эклектика — смешение разнородных, зачастую противоположных положений и принципов, замена одних логических оснований другими.

и заставляющих рассматривать проведение возбуждения как главную деятельность нервной клетки. Если задача состоит лишь в том, чтобы передать возбуждение от одного нейрона к другому, то не ясно, для чего между входным и выходным импульсами «вставлены» сложные промежуточные этапы: выделение медиатора, его воздействие на субсинаптическую мембрану и химические превращения на ней. «Неужели для того, чтобы, начав с электрического потенциала терминали, сформировать в конце концов тот же спайковый потенциал, весьма сходный по своим физическим параметрам с потенциалом, пришедшим по аксонной терминали?» — спрашивал он (Анохин, 1975, с. 368).

2.3. Нейрон, активируясь, достигает «результат»

Упомянутые ранее этапы перехода от пре- к постсинаптической активности приобретают смысл в том случае, если принять, что процесс, обеспечивающий переход от пре- к постсинаптическим образованиям, продолжается в непрерывную цепь химических процессов внутри нейрона и, главное, что *все межклеточные контакты служат обмену метаболическими субстратами между контактирующими клеточными образованиями*. Переход от «проведенческой концепции» к рассмотрению нейрона как «организма», получающего необходимые ему метаболиты из окружающей «микросреды», и был тем принципиально важным, сделанным П. К. Анохиным шагом, который предопределил последующую разработку проблемы в направлении ее системного решения.

Необходимость дальнейшей разработки определялась тем, что, хотя в концепции интегративной деятельности нейрона и подчеркивалась роль межклеточных контактов в обмене метаболическими субстратами между клетками, а не в проведении возбуждения, импульсация нейрона в ней все еще рассматривалась как реакция, следующая в ответ на стимул — импульсацию пресинаптических нейронов. То есть в рамках этой концепции последовательность событий в принципе оставалась той же, что и в парадигме реактивности. В обоих случаях процесс начинался приходом возбуждения к нейрону (стимул) и заканчивался генерацией этим нейроном потенциала действия (реакция). Разница же, пусть и весьма значимая, состояла в том, какими процессами заполнялся интервал между действием медиатора на субсинаптическую мембрану нейрона и генерацией потенциала: химическими преобразованиями внутри нейрона в первом случае и электрической суммацией во втором.

Устранение эклектики и приведение представления о детерминации активности нейрона в соответствие с требованиями системной парадигмы было достигнуто отказом от рассмотрения активности нейронов как реакции на синаптический приток и принятием положения о том, что нейрон, как и любая живая клетка, реализует генетическую программу, нуждаясь при этом в метаболитах, поступающих к нему от других клеток (Швырков, 2006). В связи с этим последовательность событий в деятельности нейрона становится аналогичной той, которая характеризует активный целенаправленный организм, а его импульсация — аналогичной действию индивида (см. рис. 2.1).

Импульсация нейрона, как и поведение индивида, является не реакцией на синаптический приток, но активностью, направленной в будущее. Она выступает как средство изменения соотношения со средой, «действием», которое обуславливает устранение несоответствия между его «потребностями» и средой, в частности за счет изменений кровотока, метаболического притока от глиальных клеток и активности других нейронов. Эти изменения, если они соответствуют текущим метаболическим «потребностям» нейрона, приводят к достижению им «результата»: получению набора метаболитов, соединяющихся с его рецепторами (на мембране или внутри клетки; см. далее), и прекращению его импульсной активности.

Предполагается, что несоответствие, рассогласование между «потребностями», определяемыми генетически, и реально поступающими метаболитами может иметь место как при генетически обусловленных изменениях метаболизма клетки, так и при изменении притока метаболитов от других клеток. Таким образом, нейрон — не «кодирующий элемент», «передатчик информации», «проводник» или «сумматор», а организм в организме, обеспечивающий свои «потребности» за счет метаболитов, поступающих от других элементов.

Представляется, что данное заключение в общем находится в согласии с теми положениями селективной теории нейронных групп, сформулированной лауреатом Нобелевской премии Дж. Едельманом, из которых следует, что «каждый нейрон является сложной метаболической контролируемой с помощью обратных связей единицей, которая стремится регулировать эффективность своих синапсов в условиях возмущений. Активность нейрона является не передачей какой-либо семантической информации, а, скорее, только механизмом модификации заданного значения метаболизма клеток» (Edelman, Finkel, 1984, pp. 686, 687). Согласие с приведенными формулировками было бы еще боль-

шим, если бы в физиологической литературе изменение эффективности (силы) синапсов не ассоциировалось прочно с усилением проведения в рефлекторных дугах и сетях при формировании памяти (см. также об усилении синапсов как основе формирования знаний в коннекционизме; Smolensky, 1988; критику коннекционизма см. в Fodor, Pylyshyn, 1988).

Попробуем дополнительно пояснить представление об активности нейрона как следствии рассогласования и способе его устранения, сопоставив, каким образом с позиций этого представления и с позиций традиционных может быть рассмотрен какой-либо конкретный феномен. Так, феномен четкой связи активации нейрона с электрической стимуляцией соседней структуры мозга в рамках традиционной парадигмы реактивности с очевидностью свидетельствует в пользу рассмотрения этой активации как реакции на детерминированную электрическими стимулами пресинаптическую стимуляцию. В рамках же парадигмы активности — как доказательство обусловленности активации нейрона рассогласованием между «потребностями» нейрона и его микросредой, модифицированной электрической стимуляцией через искусственное грубое нарушение (возмущение) паттерна метаболического притока к нейрону, имеющего место в норме, т.е. в отсутствие стимуляции.

Такое различие трактовок одного и того же простого феномена не будет удивлять, если принять во внимание, что эмпирическое явление превращается в факт, будучи интерпретированным в терминах теории (Полани, 1998; Поппер, 1983). Поэтому в рамках разных парадигм, разных теорий *одно и то же эмпирическое явление превращается в разные факты*. Отсюда следует необходимость и полезность сопоставления результатов рассмотрения феноменологии нейронной активности с позиций традиционной парадигмы реактивности и с позиций парадигмы активности.

Представление о клетке как об организме в организме не новая идея. В середине XIX века Рудольф Вирхов (1859) отмечал, что каждая клетка содержит все необходимое для жизни и является самостоятельной жизнью. В 90-х годах XIX века М. Ферворн рассматривал отдельную клетку многоклеточных «как ... элементарный организм» (1897, с. 540), а несколько позже один из наиболее ярких и глубоких исследователей — физиологов, лауреат нобелевской премии Ч. Шеррингтон писал: «Утверждение, что из клеток, составляющих нас, каждая является индивидуальной 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... Клетка — это отдельная жизнь, и наша жизнь, которая, в свою очередь, является отдельной жизнью, всецело состоит из жизней-клеток.» (1951, с. 73). Что действительно принципиально нового добавлено в результате системного анализа детерминации активности нейрона к указанному положению — это приведение данного общетеоретического представления о клетке, в частности, о нейроне, в соответствие с представлением о детерминации ее активности.

Как только что было отмечено, активность нейрона возникает при несоответствии между «потребностями», в частности, при несоответствии реально имеющегося притока метаболитов «потребному» в данный момент. Подобное несоответствие может возникать в том числе и в отсутствие медиаторного притока.

С позиций традиционных представлений о нейроне, отвечающем реакциями на синаптический приток, его «обычная» активность представляется «экзогенной», вызванной внешним стимулом — притоком. В той же ситуации, когда активность имеет, так сказать, «внутреннее», а не «внешнее» происхождение, например, в отсутствие «входной» импульсации, говорят об «эндогенной», «пейсмекерной» активности (см., например, Forti et al., 2006; Pape et al., 1998, а также главу Т. Н. Греченко в этой книге). Ясно, что с излагаемых здесь позиций эти виды активности детерминированы метаболическими «потребностями» нейрона, и в этом смысле можно сказать, что они имеют в значительной степени сходный генез и возникают при рассогласовании между состоянием «микросреды» нейрона и этими «потребностями», что может иметь место как при появлении несоответствующего «потребностям» притока (например, при раздражении электрическим током клеток мозга, связанных с данным нейроном; см. выше), так и в отсутствие синаптического притока к нейрону, когда он необходим.

Представления о нейроне как об электрическом (электрохимическом) устройстве (или «микросхеме» — см. ниже), передающем сигнал, возбуждение, информацию и т.п. по дуге, цепи и т.п., могут существовать без учета представлений об активности нейрона, возникающей вне «входных воздействий». Конечно, сам феномен наличия такой активности не противоречит парадигме реактивности. Но можно все же полагать, что для схем, описывающих механизм поведения как реакцию на внешний стимул, данный учет был бы часто неудобным усложнением, заставляющим рассматривать дополнительные переменные. Во всяком случае оказывается, что возникает необходимость в

принятии специальных мер для того, чтобы скорректировать содержание программ изучения нейробиологии, игнорирующих эндогенную активность. Означается, что у студентов формируется неадекватное понимание нейрона как «микросхемы, которая перерабатывает поступающую информацию и пересылает ее дальше, чтобы повлиять на другие микросхемы, с которыми она соединена» (Milburn, 1990). Заметим, что борьба с подобными описаниями затруднительна, потому что они хорошо соответствуют традиционной парадигме реактивности. «Однако реальности, — продолжает автор анализа программ, — соответствует следующее положение: многие, если не все, нейроны часто продуцируют эндогенную активность, а не просто отвечают на команды» (Milburn, 1990, р. 508). Реальности — да, а простым рефлекторным схемам (в которых рисуются пути от рецепторов, активированных внешних стимулом, к сенсорным областям, а от них — к моторным структурам и эффекторам) — в меньшей степени. В рамках же представления о системной детерминации активности нейронов эндогенная их активность оказывается не «мешающим», усложняющим имеющиеся схемы феноменом, а совершенно ординарной, «нормальной» активностью, возникающей в отсутствие потребного притока, в отсутствие необходимых нейрону метаболитов в его «микросреде».

2.4. «Действие» нейрона

«Действие» нейрона, его импульсная активность не только влияет на микросреду, но изменяет и сам импульсирующий нейрон. Здесь опять можно провести аналогию с индивидом. Когда человек протягивает руку к яблоку, он не только приближает ее к объекту-цели, но и готовит себя к контакту с яблоком: изменяет позу, суставные углы рабочей конечности в зависимости от положения яблока, его пальцы конфигурируются в соответствии с размером яблока, рецепторы претерпевают модифицирующие их состояние эфферентные влияния, связанные с предвидением будущего контакта тела с объектом-целью и т. д.

Что же касается нейрона, уже давно было известно, что «следовые», постспайковые процессы (такие, как изменение поляризации, ионной проницаемости) играют существенную роль в регуляции чувствительности нейрона к последующему притоку (см., например, Шаповалов, 1966). Позже как на препаратах, так и на бодрствующих животных было показано также, что потенциал действия, генерируемый нейроном, распространяется не только в «обычном» направлении — по аксону

к другим клеткам, но и в обратном направлении — к дендритам данного нейрона (феномен «обратного распространения», «backpropagation») (Buzsaki, Kandel, 1998; Fregnac, 1998). При этом его чувствительность к синаптическому притоку существенно модифицируется. При сочетании эффектов «обратного распространения» с пресинаптической импульсацией возникают изменения в дистальных дендритах, а также и в теле нейрона. Обнаружено также, что интенсивность поглощения нейроном меченных изотопами аминокислот значительно изменяется в микроинтервалах времени, приуроченных к моменту генерации спайка. Причем наиболее выраженные изменения, связанные с генерацией спайка, имеют место в постспайковом периоде: именно в этом временном интервале интенсивность трансмембранного переноса аминокислот достигает максимума (Бобровников, 1998).

Имея в виду только что изложенное, активность нейрона, как и поведение индивида, можно рассмотреть как со стороны влияния на окружающую среду (микросреду), так и со стороны модификации активного агента, модификации, соответствующей ожидаемым параметрам эффекта этих влияний и являющейся неременной характеристикой активности. Тогда модификация нейрона вследствие его собственной активности может быть рассмотрена как показатель подготовки нейрона к будущему притоку, связанному с его активностью. Иначе говоря, эти данные свидетельствуют в пользу того, что, давая спайки, нейрон не только обеспечивает необходимый ему метаболический приток, но и подготавливается к его «утилизации».

Результат поведения индивида рассматривается как новое его соотношение со средой (Анохин, 1975; Швырков, 2006). Следовательно, как и в случае с целостным индивидом, на уровне отдельной клетки — результат, на достижение которого направлена активность, не новая среда и не новое состояние агента, а их новое соотношение.

2.5. Необходимые компоненты системного понимания детерминации активности нейрона. Гедонистический нейрон

Следует подчеркнуть, что для последовательно системного понимания детерминации активности нейрона существенны два компонента: признание 1) направленности активности нейрона в будущее и 2) ее обусловленности метаболическими «потребностями» нейрона. То, что только первого из них, пусть и принципиального, недостаточно, мы покажем на примере оригинальной концепции «гедонистического ней-

рона», разработанной А. Г. Клопфом (Klopf, 1982). В данной концепции отсутствует второй компонент.

Утверждая, что целенаправленный мозг состоит из целенаправленных нейронов, А. Г. Клопф отвечает на вопрос о том, в чем же состоит цель нейрона и как она достигается в соответствии со следующей логикой. 1) Аристотель рассматривал получение удовольствия как главную цель поведения. Следовательно, организм гедонистичен. 2) Нейрон есть организм. 3) Следовательно, нейрон гедонистичен. «Удовольствие» для нейрона — возбуждение, а «неудовольствие» — торможение. Активация нейрона — «действие», обеспечивающее получение им возбуждения. Нейрон является гетеростатом, т.е. системой, направленной на максимизацию «удовольствия», т.е. возбуждения.

Таким образом, отсутствие второго из двух необходимых компонентов ведет к необходимости предположить наличие у нейрона довольно странных и экзотически аргументированных «потребностей». Концепция «гедонистического нейрона» становится особенно сомнительной, если принять во внимание достаточно аргументированную теорию «токсического перевозбуждения» (excitotoxic), в рамках которой длительное возбуждение нейронов рассматривается как причина их гибели. Иначе говоря, нейроны в рассматриваемой концепции стремятся к своей гибели.

В то же время наиболее часто у авторов отсутствует первый компонент. При анализе нейронного обеспечения поведения его отсутствие ведет к рассмотрению сложных метаболических превращений внутри нейрона, главным образом как фактора, обеспечивающего проведение возбуждения и пластичность (модификацию проведения при разных видах научения). При этом сложнейшие механизмы изменения «белкового фенотипа» оказываются направленными, например, на изменение синаптической эффективности.

2.6. Метаболические «потребности» и объединение нейронов в систему как способ их удовлетворения

Охарактеризуем очень кратко некоторые существенные «потребности» нейрона. Они определяются необходимостью синтеза новых молекул, в том числе белков, расходуемых в процессе жизнедеятельности («типичная» белковая молекула разрушается в среднем через два дня после того, как она была синтезирована) или обеспечивающих структурные перестройки нейрона, которые имеют место, например, при научении. Для этого в том случае, если в клетке нет соответствующей

информационной РНК, направляющей синтез белка в цитоплазме, экспрессируются (становятся активными, «выраженными») гены, среди которых выделяют гены «домашнего хозяйства» (универсальные «потребности» клеток), гены «роскоши» (специфические «потребности» клетки), «ранние» и «поздние» гены, экспрессируемые на последовательных стадиях формирования памяти, и т.д. Как предполагается, именно усложнение процессов регуляции экспрессии генов, а не их количество определяет эволюционное усложнение живых систем (см. в Албертс и др. 1986, Анохин 1996).

Различие паттернов экспрессии генов определяют различие специализации имеющих один геном клеток организма и, следовательно, различия их метаболических «потребностей». Особенно велики эти различия для клеток мозга, в которых экспрессируются десятки тысяч уникальных для мозга генов. Считается, что метаболическая гетерогенность нейронов, обусловленная генетически и зависящая от условий индивидуального развития (т.е. являющаяся результатом взаимодействия фило- и онтогенетической памяти), лежит в основе разнообразия функциональной специализации нейронов и определяет специфику их участия в обеспечении поведения (см., например, Александров, 1989; Швырков, 2006; Шерстнев и др., 1987).

Учитывая сказанное выше, можно согласиться с J. T. Bonner (1988), который отмечает отсутствие корреляции между усложнением организмов в филогенезе и изменением величины их генома и связывает это усложнение с нарастанием у организмов числа типов клеток разной специализации. Тогда появление и развитие нервной системы в филогенезе можно рассмотреть как «революцию» в эволюции.

Это не преувеличение потому, что с появлением и развитием нервной системы 1) принципиально возросло число существенно различающихся клеточных специализаций. Разнообразии клеточных специализаций в развитой нервной системе огромно. Считается даже, что нервная система состоит из нейронов, обладающих своеобразной «индивидуальностью» (см. в Анохин 1975; Кэндел 1980), что, по-видимому, «почти каждый нейрон уникален» (Ramus, 2006, p. 255). Это разнообразие формируется в онтогенезе на базе как минимум 2500–5000 типов нейронов (Bota, Swanson, 2007). Подчеркивается в то же время, что в сформированной нервной системе млекопитающих число типов нейронов по некоторым данным приближается к 10^4 ; это количество того же порядка, что и число генов в геноме млекопитающих: $2-4 \times 10^4$ (данное соответствие, как полагают, делает маловероятной заманчивую возмож-

ность установить соотношение «данный ген — определенный нейронный тип»; Nelson et al., 2008). 2) Поскольку специализация нейронов устанавливается в отношении элементов субъективного опыта — систем, формируемых в индивидуальном развитии, в том числе — в отношении индивидуально специфических систем (Александров, 1989, 2004; Швырков, 2006), постольку *число различающихся наборов клеточных специализаций стало равно числу индивидов.*

Спектр принципиально возможных типов специализации зависит от того, к какому виду принадлежит данный индивид, и задается *преспециализацией* нейронов (первичный ассортимент по Edelman (1987), формирующихся в процессе морфогенеза на ранних этапах онтогенеза. Одни группы нейронов в составе первичного ассортимента определяют возможность сформировать конкретные видоспецифические поведенческие акты (т. е. формирующиеся у всех особей данного вида, но, однако, не представляющие собой «готовые кирпичики», а обладающие индивидуальными особенностями). Другие группы нейронов делают индивида способным к реализации целых классов соотношений со средой — «потенциальная психика», по А. Н. Северцову (1922). Эти классы представляют собой детерминированные особенностями первичного ассортимента диапазоны разных поведенческих возможностей, а не комплекты конкретных актов. Какой именно акт в границах возможностей данного класса будет сформирован в процессе научения индивидом, определяется обстоятельствами его неповторимого индивидуального развития. Таким образом, набор специализаций нейронов (вторичный ассортимент), сформированных при обучении конкретным актам поведения, у каждого индивида уникален. Становление специализаций нейронов включает их разнообразные морфологические изменения (Baily, Kandel, 1993) и может быть рассмотрено как следующий шаг дифференциации клеток, начатой в раннем онтогенезе.

Следовательно, в рамках рассмотрения индивидуального развития как формирования все новых нейронных специализаций *онтогенез может быть оценен как* продолжение в течение жизни индивида филогенетической линии развития, состоящей в нарастании числа типов клеточной специализации, т.е. как *продолжение филогенеза.*

Роль большинства химических соединений, поступающих в «микросреду» клетки, сводится к изменению свойств и скорости синтеза имеющихся в ней белков или к инициации синтеза новых белков. На метаболизм нейрона влияют и нейромедиаторы, выделяемые из терминалей контактирующих с ним нейронов. Соединяясь со «своим» рецеп-

тором, медиатор не только изменяет проницаемость ионных каналов, но и оказывает влияние на внутриклеточные процессы, выступая в качестве индуктора внутриклеточных метаболических превращений (см., например, Третьяк, Архипова, 1992). Однако и изменение проницаемости ионных каналов, обычно связываемое лишь с модуляцией электрического потенциала нейрона, в свою очередь оказывает существенное влияние на метаболизм клетки: трансмембранный транспорт метаболитов (например, глюкозы с помощью транспорта ионов Na^+), поддержание уровня рН внутри клетки (Rose, 1997). Интересно, что у бактерий обмен со средой и метаболическая функция осуществляется за счет трансмембранного транспорта протонов. У бактерий же, которые живут в среде с высокой концентрацией соли, роль протонов могут выполнять катионы натрия (Громов, 1997).

Рассмотрение нейрона в качестве организма соответствует представлению о значительном сходстве между закономерностями обеспечения жизнедеятельности нейрона и одноклеточного организма (Koshland, 1983). Однако между ними существует и серьезное различие. Одноклеточный организм может обеспечить свои метаболические потребности за счет собственной целенаправленной активности (Громов, 1997), например, передвигаясь в область повышенной концентрации питательных веществ. Н.А. Берштейн, один из ярчайших представителей парадигмы активности, писал: «Все бесчисленные формы активности и экстраполяции предстоящего позволяют нам теперь говорить о целенаправленности, целеустремленности и т.д. любого организма, начиная, может быть, уже с протоцистов» (1990, с. 439).

Нейрон же в отличие от одноклеточного обеспечивает «потребности» своего метаболизма, объединяясь с другими элементами организма в функциональную систему. Как и с кем объединяться для удовлетворения своих потребностей, нейроны «выясняют» в процессе научения. Собственно, процесс научения на нейронном уровне может быть рассмотрен в этом аспекте как создание групп клеток, которые, работая вместе в соответствующих условиях, могут обеспечить свои «потребности», а также, возможно, и некоторые из «потребностей» клеток, с которыми они связаны, но которые молчат в данном поведении. Таким образом, каждый следующий процесс научения выступает как формирование нового, дополнительного способа «метаболической кооперации» (Subak-Sharpe et al., 1969) клеток.

Взаимодействие, совместная активность множества нейронов (и других клеток организма) обеспечивает достижение результата пове-

дения — нового соотношения целостного индивида и среды. Однако нейрон ничего не «знает» об этом результате, например, о нажатии клавиши компьютера. «Изнутри», на уровне отдельных нейронов, достижение результата выступает как удовлетворение метаболических «потребностей» нейронов и феноменологически проявляется в прекращении их активности. Эта активность и есть нейронные основы поведения, направленного на достижение данного результата.

Как известно, один из основных признаков результата, выявляемых при «внешнем» анализе поведения, следующий: он прекращает поведение, направленное на его достижение (Швырков, 2006). Таким же свойством, как мы только что отметили, обладает «результат», достигаемый отдельными нейронами: он прекращает их активность. Интересно, что острое введение алкоголя приводит к эффекту, сходному с достижением результата: активность многих нейронов прекращается. С этим «результатоподобным», «результатозамещающим» действием алкоголя (Alexandrov et al., 1990, 1993) может быть связано его известное эйфорическое и «подкрепляющее» действие.

2.7. Множественность нейротрансмиттеров

Вернемся еще раз к традиционному пониманию детерминации активности нейрона. В рамках этого понимания закономерно возникает вопрос, четко сформулированный лауреатом Нобелевской премии Кэнделом (E. Kandel): «Почему имеются разные нейротрансмиттеры, если лишь одного достаточно для того, чтобы опосредовать передачу всех электрических сигналов?» (см. Сахаров, 1990). С позиций излагаемых здесь представлений о системной детерминации активности нейронов нейротрансмиттер больше не рассматривается как стимул, действующий на нейрон (или отдельный его локус), а нейрон как передатчик электрических сигналов. Нейротрансмиттеры являются метаболитами, обеспечивающими удовлетворение «потребностей» клетки. Да и сам термин «нейротрансмиттер» парадигмален, задан представлением о нейроне как передатчике возбуждения.

Если рассматривать его не как передатчик возбуждения с нейрона на нейрон, а как метаболит, проблема множественности не возникает. Многообразие и сложность «потребностей» нейрона таковы, что разнообразие нейротрансмиттеров не кажется удивительным. Проблема же «множественности нейротрансмиттеров», т.е. множественности «передатчиков» гомогенных электрических сигналов, превращается при этом в проблему определения специфики метаболических паттернов, свя-

занных с обеспечением тех или иных «потребностей», и проблему модификации паттернов при формировании специализации нейронов в процессе научения.

Различные «потребности» нейрона могут удовлетворяться за счет различных паттернов. В долгосрочной перспективе паттерны, поступающие к данному нейрону, могут быть изменены за счет реорганизации морфологических связей нейрона, имеющей место при научении (см. выше). В краткосрочной — за счет перестройки набора активных нейронов и свойств их активаций, имеющей место при переходе от реализации одного поведения к реализации другого (Александров, 1989, 2004а; Швырков, 2006; Kouyama et al., 2001; Quian Quiroga et al., 2008; Matsuzaka et al., 2007; Ranck, 1973; и др.). Поскольку наборы меняются, то меняется и метаболический приток к данному нейрону. Изменение же свойств активации (например, ее частоты) у той пресинаптической клетки, которая продолжает активироваться при переходе от одного поведения к другому, может также обусловить изменение эффектов, оказываемых на процессы, происходящие в постсинаптическом нейроне.

В аналитических экспериментах (исследование срезов мозга) обнаружено, что у дофаминовых нейронов воздействие глутамата (рассматриваемого в качестве возбуждающего нейротрансмиттера) на одни и те же рецепторы постсинаптического нейрона может обусловить не только возбуждение, но и торможение в зависимости от того, какова частота «входной» импульсации (Fiorillo, Williams, 1998). Ранее, в экспериментах на свободно подвижных животных, было обнаружено, что при подведении к данному нейрону глутамата (методом ионофореза) можно получить кардинально различное действие на активность данного нейрона в зависимости от того, в каком поведенческом акте эта активность регистрируется (Безднежных, 1986, 2004). Известно также, что в зависимости от паттерна пресинаптической импульсации в синапсе могут высвобождаться различные активные вещества (см. обзор Виноградова, 2000).

Таким образом, удовлетворение всего спектра метаболических «потребностей» обеспечивается разнообразием реализуемых актов.

2.8. Нейрон активен не только тогда, когда живет, но и тогда, когда умирает

Цель этого раздела состоит в том, чтобы подчеркнуть, что принцип активности распространяется на весь период и на все аспекты существования нейрона, включая и процессы, связанные с реализацией альтернативы: измениться или умереть (апоптоз). Подобная альтернатива

возникает как при развитии патологических процессов, так и в норме при научении (Александров, 2004а). Данная позиция находится в соответствии с точкой зрения о том, что каждый из этапов апоптотической элиминации клетки является активным (Raoul et al., 2000) и что, по существу, элиминация является самоубийством, совершаемым клеткой (Leist, Jaattela, 2001; Yuan, Yankner, 2000).

Можно добавить, что этот суицид альтруистичен. В том смысле, что клетка включает программу самоэлиминации, чтобы таким образом устранить иным путем неустранимое метаболическое противоречие и обеспечить успешную адаптацию индивида к изменившимся условиям, а значит, обеспечить выживание других клеток, принадлежащих к тому же клону.

Ранее уже приводились аргументы в пользу существования «альтруистичного клеточного суицида» в нервной системе: при инфицировании нейротропным вирусом. Альтруистичный суицид в подобном случае рассматривается как стратегия мультиклеточного организма, ограничивающего размножение вируса путем самоуничтожения инфицированных клеток (Allsopp, Fazakerley, 2000).

У 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 из тел гибнущих клеток нежизнеспособного стержня существование временно формирующегося многоклеточного образования. Остальные (около 80%) клеток превращаются в жизнеспособные споры, составляющие это образование (Strassmann et al., 2000).

2.9. Активность и реактивность нейрона изучают с помощью разных методов

Парадигма в науке характеризуется не только теориями и аксиомами, но и специфическими методами исследования, отличными от методов, применяемых в других парадигмах (Кун, 1975). Поэтому не удивительно, что формирование системного подхода к пониманию детерминации активности нейронов заставило применить специальный метод анализа импульсной активности: построение «предрезультатных» гистограмм. Традиционные «постстимульные» гистограммы, являясь усреднением «вперед» по отношению к точке отсчета, выявляют закономерные изменения активности нейрона после предъявления стимула (рис. 2.2). Предрезультатные гистограммы, являясь усреднением «на-

зад», позволяют обнаружить закономерное увеличение частоты импульсной активности при реализации поведения, направленного на получение конкретного результата, и уменьшение частоты или прекращение этой активности при его достижении (рис. 2.3).

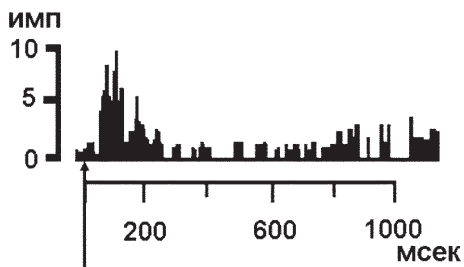


Рис. 2.2. Постстимульная гистограмма активности нейрона зрительной коры кролика. Нейрон активируется после предъявления вспышки света. Момент предъявления вспышки, от которого производится построение гистограммы, обозначен стрелкой. Ширина канала — 10 мсек. По оси ординат — число импульсов в канале гистограммы, по оси абсцисс — время в миллисекундах. $n=22$.

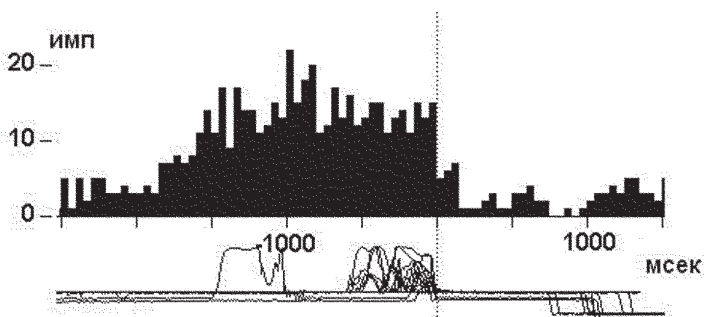


Рис. 2.3. Предрезультатная гистограмма активности нейрона цингулярной коры кролика. Нейрон активируется в инструментальном поведении при подходе животного к педали или (при смене педали на кольцо) при подходе к кольцу, затем при нажатии на педаль или потягивании кольца, которые запускают подачу кормушки с порцией пищи. Активация продолжается до завершения нажатия или потягивания. Сверху: гистограмма построена от момента завершения нажатия на педаль и потягивания кольца. Снизу: актограммы суммированных реализаций поведения; отклонения вверх — нажатие на педаль или потягивание кольца; вниз — опускание морды в кормушку. Ширина канала — 50 мсек. По оси ординат — число импульсов в канале гистограммы, по оси абсцисс — время в миллисекундах. $n=14$.

В литературе имеются данные, которые позволяют связать частоту «предрезультатной» активности с величиной потребности, с одной стороны, и с появлением поведения, направленного на удовлетворение этой потребности, с другой. Так, например, показано, что у зависимых от кокаина животных, обученных нажимать на педаль для введения себе кокаина (через канюлю, вживленную в яремную вену), частота активности нейронов, вовлекающихся в обеспечение инструментального кокаиндобывательного поведения, тем выше, чем ниже концентрация кокаина в организме. Когда частота активности, постепенно нарастая, достигает определенного уровня, развертывается инструментальное поведение, достижение результата которого — введение кокаина, проявляется в подавлении активности этих нейронов (Chang et al., 1994; Nicola, Deadwyler, 2000). Затем, по прошествии некоторого времени, концентрация кокаина опять понижается, частота активности повышается и реализуется поведение добывания кокаина — цикл повторяется.

Выводы

- С позиций системного подхода активность нейрона рассматривается не как реакция на синаптический приток, обеспечивающая проведение возбуждения, а как средство изменения соотношения со средой, «действие», направленное в будущее, которое обуславливает устранение рассогласования между «потребностями» клетки и ее микросредой.
- С позиций системного подхода нейрон предстает не как «проводник» или «сумматор», а как организм в организме, обеспечивающий свои «потребности» за счет метаболитов, поступающих от других элементов.
- Нейрон в отличие от одноклеточного обеспечивает «потребности» своего метаболизма путем объединения с другими элементами организма в функциональную систему.
- Формирование функциональных систем выступает как метаболическая кооперация нейронов. Удовлетворение всего спектра метаболических «потребностей» клеток в системе обеспечивается разнообразием реализуемых актов.
- Нейрон активен не только в процессе жизнедеятельности, но и при программируемой смерти — апоптозе.
- Новый (системно-функциональный) подход к пониманию функционирования нейрона требует изменений способа анализа его активности.

Цитированная литература

Рекомендуемая

1. Анохин П. К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона // Успехи физиол. наук. 1974. Т. 5. № 2. С. 5-93.
2. Швырков В. Б. Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики // Избранные труды / Под ред. Ю. И. Александрова. М.: Изд-во ИП РАН. 2006.
3. Александров Ю. И. Введение в системную психофизиологию // Психология XXI века / Под ред. В. Н. Дружинина. М., 2004. С. 39-85.

Дополнительная

1. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1986. Т.Т. 1-5.
2. Александров Ю. И. Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении. М.: Наука, 1989.
3. Александров Ю. И. Макроструктура деятельности и иерархия функциональных систем // Психологический журнал. 1995. Т. 16. № 1. С. 26-30.
4. Александров Ю. И. Системогенез и смерть нейронов // Нейрохимия 2004. Т. 21. № 1. С. 5-14.
5. Александров Ю. И., Крылов А. К. Системная методология в психофизиологии: от нейронов до сознания // Идея системности в современной психологии / Под ред. В. А. Барабанщикова. М.: Изд-во ИП РАН, 2005. С. 119-157.
6. Анохин К. В. Обучение и память в молекулярно-генетической перспективе // Двенадцатые сеченовские чтения. 1996. М.: Диалог-МГУ. С. 23-47.
7. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975.
8. Анохин П. К. Из тетрадей П. К. Анохина // Психол. журнал. 1980. № 4. С.185-187.
9. Батуев А. С. Высшая нервная деятельность. М.: Высш. шк., 1991.
10. Безденежных Б. Н. Организация функциональных синаптических полей и метаболизма корковых нейронов // Нейроны в поведении: системные аспекты / Под ред. В. Б. Швыркова. М.: Наука. 1986. С. 229-240.
11. Безденежных Б. Н. Динамика взаимодействия функциональных систем в структуре деятельности. М.: Изд-во Ин-та психологии РАН, 2004.
12. Бернштейн Н. А. Физиология движений и активность. М.: Наука, 1990.
13. Бобровников Л.В. Особенности аминокислотного обмена нервной клетки в период генерации потенциала действия // Вестник новых медицинских технологий. 1998. Т. V. № 1. С. 60-67.
14. Бринк Ф. мл. Возбуждение и его проведение по нейрону // Экспериментальная психология. М.: Иностранная литература. 1960. Т. 1. С. 93-141.
15. Виноградова О. С. Нейронаука конца второго тысячелетия: смена парадигм // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2000. Т. 50. № 5. С. 743-774.

16. Вирхов Р. Патология, основанная на теории ячеек (целлюлярная патология) в применении к микроскопической анатомии нормальных и ненормальных тканей. М., 1859.
17. Громов Б. В. Поведение бактерий // Соросовский образовательный журнал. 1997. №6. С. 28-32.
18. Дружинин В. Н. Структура и логика психологического исследования. М.: Ин-т психологии РАН. 1993.
19. Когхилл Дж. Э. Анатомия и проблема поведения. Эмбриология против рефлексологии. М.-Л.: Гос. изд-во биол. и мед лит-ры. 1934.
20. Крылов А. К., Александров Ю. И. Парадигма активности: от методологии эксперимента к системному описанию сознания и культуры // Компьютеры, мозг, познание: успехи когнитивных наук / Под ред. Б. М. Величковского, В. Д. Соловьева. М.: Наука, 2008. С. 133-160.
21. Кругликов Р. И. Детерминизм, активность, рефлекс // Методологические проблемы физиологии высшей нервной деятельности. М.: Наука, 1982. С. 47-85.
22. Кун Т. Структура научных революций. М.: Прогресс, 1975.
23. Кэндел Э. Клеточные основы поведения. М.: Мир. 1980.
24. Лакатос И. Фальсификация и методология научно-исследовательских программ. М.: Медиум. 1995.
25. Петренко В. Ф. Школа Леонтьева А. Н. в семантическом пространстве психологической мысли // Традиции и перспективы деятельностного подхода в психологии: школа Леонтьева А. Н. М.: Смысл, 1999. С.11-37.
26. Полани М. Личностное знание. На пути к посткритической философии. Благовещенск: БГК им. И. А. Бодуэна де Куртенэ.1998.
27. Поппер К. Логика и рост научного знания. М.: Прогресс. 1983.
28. Сахаров Д. А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журн. эвол. биох. и физиол. 1990. Т. 26. № 5. С. 733-740.
29. Северцов А. Н. Эволюция и психика. М.: Издание М. и С. Собашниковых. 1922.
30. Судаков К. В. Рефлекс и функциональная система. Новгород: НовГУ. 1997.
31. Третьяк Т. М., Архипова Л. В. Внутриклеточная активность нейромедиаторов // Усп. совр. биол. 1992. Т. 112. № 2. С. 265-272.
32. Шаповалов А. И. Клеточные механизмы синаптической передачи. М.: Медицина. 1966.
33. Шерстнев В. В., Никитин В. П., Рылов А. Л. Молекулярные механизмы интегративной деятельности нейронов // Функциональные системы организма. М.: Медицина. 1987. С. 319-352.
34. Alexandrov Yu. I., Grinchenko Yu. V., Laukka S., Jarvilehto T., Maz V. N., Svetlaev I. A. Acute effect of ethanol on the pattern of behavioral specialization of neurons in the limbic cortex of the freely moving rabbit // Acta Physiol. Scand. 1990. V.140. P.257-268.
35. Alexandrov Yu. I., Grinchenko Yu. V., Laukka S., Jarvilehto T., Maz V. N., Korpusova A. V. Effect of ethanol on hippocampal neurons depends on their behavioral specialization // Acta Physiol. Scand. 1993. V.149. P.429-435.

36. Alexandrov Yu. I., Järvillehto T. Activity versus reactivity in psychology and neurophysiology // *Ecological Psychology*. 1993. V.5. P.85-103.
37. Allsopp T. E., Fazakerley J. K. Altruistic cell suicide and the specialized case of the virus-infected nervous system // *Trends in Neurosciences*. 2000. V. 23. P. 284-290.
38. Baily C. H., Kandel E. R. Structural changes accompanying memory storage // *Annual Review of Physiology*. 1993. V. 53. P. 397-426.
39. Bar M. The proactive brain: using analogies and associations to generate predictions // *Trends in Cognitive Sciences*. 2007. V. 11. P. 280-289.
40. Bonner J. T. The evolution of complexity by means of natural selection. Princeton: Princeton University Press. 1988.
41. M. Bota, Swanson L. W. The neuron classification problem // *Brain Research Reviews*. 2007. V. 56. P. 79-88.
42. Buzsaki G., Kandel A. Somadendritic backpropagation of action potentials in cortical pyramidal cells of the awake rat // *J. Neurophysiol.* 1998. V. 79. P. 1587-1591.
43. Chang J.-Yu., Sawyer S. F., Lee R.-S., Woodward D. J. Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbence in cocaine self-administration in freely moving rats // *The J. of Neurosci.* 1994. V. 14. P. 1224-1244.
44. Edelman G. M. *Neural Darwinism: The theory of neuronal group selection*. N. Y.: Basic, 1987.
45. Edelman G. M., Finkel L. H. Neuronal group selection in the cerebral cortex. Ch.22 // G. M. Edelman, W. E. Gall, W. M. Cowan Eds. *Dynamics aspects of neocortical function*. N. Y.: Willey. 1984. P. 653-695.
46. Ellis R. D. Dynamical systems as an approach to consciousness: emotion, self-organization and the mind-body problem // *New Ideas in Psychology*. 1999. V. 17. P. 237-250.
47. Engel K. A., Fries P., Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing // *Nature Rev. Neurosci.* 2001. V. 2. P. 704-716.
48. Fiorillo C. D., Williams J.T. Glutamate mediates an inhibitory postsynaptic potential in dopamine neurons // *Nature*. 1998. V. 394. P. 78-82.
49. Fisher K. W., Bidell T. R. Dynamic development of action, thought and emotion // W. Damon and R. M. Lerner (Eds.) *Theoretical models of human development. Handbook of child psychology*. 6th ed., Vol. 1. 2006. New York: Wiley. pp. 313-399.
50. Fodor J. A., Pylyshyn Z. W. Connectionism and cognitive architecture: A critical analysis // *Cognition*. 1988. V. 28. P. 3-71.
51. Forti L., Cesana E., Mapelli J., D'Angelo E. Ionic mechanisms of autorhythmic firing in rat cerebellar Golgi cells // *J. Physiol.* 2006. V. 574. P. 711-729.
52. Freeman W. J. Three centuries of category errors in studies of the neural basis of consciousness and intentionality // *Neural Networks*. 1997. V. 10. P. 1175-1183.
53. Fregnac Y. A tale of two spikes // *Nature Neurosci.* 1999. V. 2. P. 299-301.

54. Guillery R. W. Relating the neuron doctrine to the cell theory. Should contemporary knowledge change our view of the neuron doctrine? // *Brain Res. Reviews*. 2007. V. 55. P. 411-421.
55. Jordan J. S. Recasting Dewey's critique of the reflex-arc concept via a theory of anticipatory consciousness: implications for theories of perception // *New Ideas in Psychol.* 1998. V. 16. P. 165-187.
56. Klopf A. H. *The hedonistic neuron. A theory of memory, learning, and intelligence.* Washington: Hemisphere publ. Corporation. 1982.
57. Koch Ch., Laurent G. Complexity and the nervous system // *Science*, 1999, 284, 96-98.
58. Koshland D. E. The bacterium as a model neuron // *Trends in Neurosciences*. 1983.V.6. P.133-137.
59. Koyama T., Kato K., Tanaka Z., Mikami T. Anterior cingulate activity during pain-avoidance and reward tasks in monkeys // *Neurosci. Res.* 2001. V. 39. P. 421-430.
60. Kuo Z. Y. The fundamental error of the concept of purpose and the trial and error fallacy // *Psychological Review*. 1928. V. XXXV. P. 414-433.
61. Matsuzaka Y., Picard N., Stric P. L. Skill representation in the primary motor cortex after long-term practice // *J. Neurophysiol.* 2007. V. 97. P. 1819-1832.
62. Milburn N. Falling stereotypes and new cell models in neurobiology // *Amer. Zool.* 1990. V.30. P. 507-512.
63. Leist M., Jaattela M. Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms // *Nature Rev.* 2001. V. 2. P. 1-10.
64. Lewontin R., Levins R. Dialectics and reductionism in ecology // *Synthese*. 1980. V.43. P. 47-78.
65. Nelson S. B., Sugino K., Hempel Ch. M. The problem of neuronal cell types: a physiological genomics approach // *Trends in Neurosciences*. 2008. V. 29. P. 339-345.
66. Nicola S. M., Deadwyler S. A. Firing rate of nucleus accumbens neurons is dopamine -dependent and reflects the timing of cocaine-seeking behavior in rats on a progressive ratio schedule of reinforcement // *The J. of Neurosci.* 2000. V. 20. P. 5526-5537.
67. NSF Task Force. *Newsletter of the Animal Behavior Society*, vol. 36 (4). Цит. по de Waal, 1996.
68. Pape H.-C., Pape D., Driesand R. B. Two types of intrinsic oscillations in neurons of the lateral and basiplateral nuclei of the amygdale // *J. Neurophysiol.* 1998. V. 79. P. 205-216.
69. Quian Quiroga R., Kreiman G., Koch C., Fried I. Sparse but not «Grandmother-cell» coding in the medial temporal lobe // *Trends in Cognitive Sciences*. 2008. V. 12. P. 87-91.
70. Ramus F. Genes, brain, and cognition: a roadmap for the cognitive scientist // *Cognition*. 2006. V. 101. P. 247-269.

71. Ranck J. B. Studies on single neurones in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats: I. Behavioral correlates and firing repertoires // *Experimental Neurology*. 1973. V. 41. P. 461-555.
72. Rose C. R., Intracellular Na⁺ regulation in neurons and glia: functional implications // *The Neuroscientist*. 1997. N 3. P. 85-88.
73. Raoul C., Pettmann B. , Henderson C. E. Active killing of neurons during development and following stress: a role for p75^{NTR} and Fas? // *Current Opin. Neurobiol.* 2000. V. 10. P. 111-117.
74. Schall J. D. Neural basis of deciding, choosing and acting // *Nature Rev. Neurosci.* 2001. V. 2. P. 33-42.
75. Sherrington Ch. Man on his nature. The Gifford lectures 1937-8. Edinburgh: Penguin Books, 1955.
76. Smolensky P. On the proper treatment of connectionism // *Behavioral and Brain Sciences*. 1988. V. 11. P. 1-23.
77. Strange K. The end of «naïve reductionism»: rise of systems biology or renaissance of physiology? // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2005. V. 288. P. 968-974.
78. Strassmann J. E., Zhu Y., Queller D. C. Altruism and social cheating in the social amoeba *Dictyostelium discoideum* // *Nature*. 2000. V. 408. P. 965-967.
79. Subak-Sharpe H., Brk R. R., Pitts J. D. Metabolic co-operation between biochemically marked mammalian cells in tissue culture // *Journal of Cell Science*. 1969. V. 4. P. 353-367.
80. Thompson E., Varela F. J. Radical embodiment: neural dynamics and consciousness // *Trends in Cognit. Sci.* 2001. V. 5. P. 418-425.
81. de Waal F. Good natured. The origins of right and wrong in humans and other animals. Cambridge, London: Harvard Univ. Press, 1996.
82. Webb B. Neural mechanisms for prediction: do insects have forward models? // *Trends in Neuroscience*. 2004. V. 5. P. 278-282.
83. Wilson E. O., Consilience. The unity of knowledge, A. A. Knoff, New York, 1998.
84. Woese C.R. A new biology for a new century // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2004. V. 68. P. 173-186.
85. Yuan J., Yankner B. A. Apoptosis in the nervous system // *Nature*. 2000. V. 407. P. 802-809.