

# **КОГНИТИВНАЯ НАУКА В МОСКВЕ: НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2013**

**МАТЕРИАЛЫ  
КОНФЕРЕНЦИИ**



Под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман

twins in humans. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2007, 104(26):10915–10920.

6. Lydecker J., Pisetsky E., Mitchell K., Thornton L., Kendler K., Reichborn-Kjennerud T., Lichtenstein P., Bulik C., Mazzeo S. Association between co-twin sex and eating disorders in opposite sex twin pairs: evaluations in North American, Norwegian, and Swedish samples. // Journal of psychosomatic research, 2012, 72(1):73–77.

7. Meyer-Bahlburg H., Dolezal C., Baker S., Ehrhardt A., New M. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. // Archives of sexual behavior, 2006, 35(6):667–684.

8. Pasterski V., Geffner M., Brain C., Hindmarsh P., Brook C., Hines M. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. // Child development, 2005, 76(1):264–278.

9. Slutske W., Bascom E., Meier M., Medland S., Martin N. Sensation seeking in females from opposite- versus same-sex twin pairs: hormone transfer or sibling imitation? // Behavior genetics, 2011, 41(4):533–542.

Работа выполняется при поддержке РГНФ, № 12-06-00790а.

---

---

## **КОММЕНТАРИЙ К ГИПОТЕЗЕ «ГЕНЕРАТОРА КОГНИТИВНОГО ПАТТЕРНА»: АНАЛИЗ РАБОТЫ АНСАМБЛЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ НЕЙРОНОВ**

**Чистопольский И.А.**

[ilyaphotos68@gmail.com](mailto:ilyaphotos68@gmail.com)

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

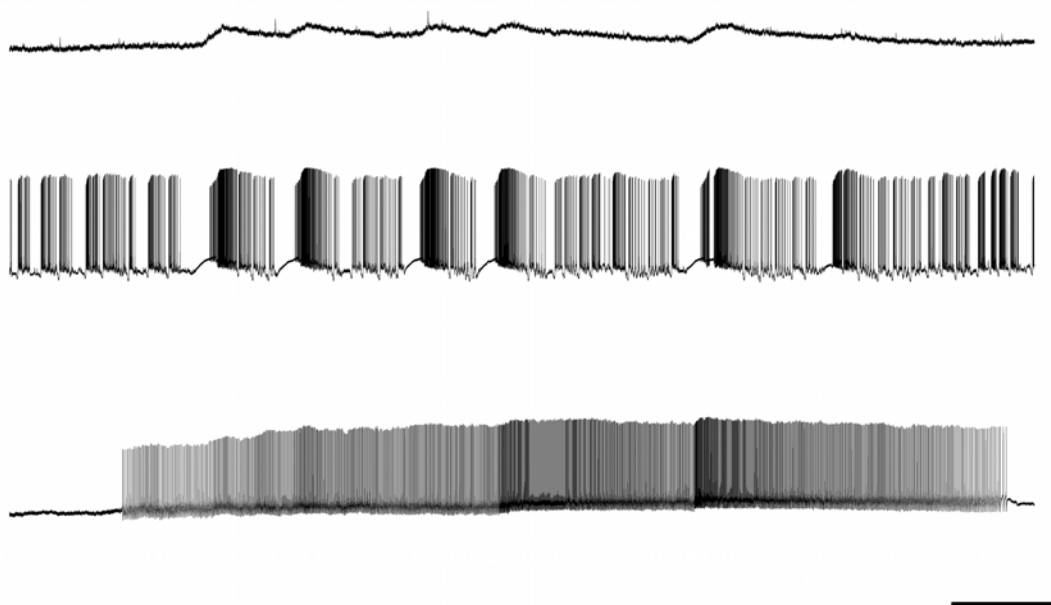
Согласно идее Грэйбил, когнитивные последовательности формируются в мозге дискретными нейронными ансамблями — «генераторами когнитивного паттерна», которые построены аналогично известным генераторам моторного паттерна [1]. В ходе недавнего обсуждения этой идеи обнаружилась недостаточность знаний о том, как устроены и функционируют центральные генераторы моторного паттерна [2]. Анализ работы генераторов обычно использует характеристики электрической активности нейронов. Межнейрональная химическая передача при таком анализе — это звено связи между нейронами. Свойства передачи, обусловленные её химической природой (однаправленность, задержка, разная степень усиления-ослабления и др.), привлекаются, в первую

очередь, для объяснения модификаций электрических процессов, задействованных в передаче. Роль места коммуникации между нейронами закреплена за синапсом. Синапс функционально ограничен морфологической зоной контакта, и все процессы, идущие вне этой зоны, предполагаются несущественными и служат только источником помех в его работе. В этом случае синапсы, даже расположенные вблизи друг от друга, полагаются работающими независимо.

Вместе с тем, сегодня известно, что рецепция к медиаторам в нервных сетях происходит и вне зон синаптических контактов [3]. Показано, что сомы нейронов могут осуществлять выброс медиаторов и имеют системы рециклинга, сходно с тем, как это происходит в зонах синапсов [4]. Известно также, что химические посредники могут действовать на целые пулы клеток, перестраивая работу всей сети в целом [5],[6],[7]. Все эти факты сложно согласовать в рамках одной лишь классической синаптической схемы. В настоящее время химическая передача, которая происходит посредством медиатора, попавшего во внесинаптическое пространство и действующего на рецепторы вне синапсов, выделена в отдельный класс, называемый объемной передачей (*volume transmission*) [8]. Если же учесть то, что в реальной сети действует не один медиатор, а множество, то можно видеть, что адресация при межнейрональной передаче реализуется не только с помощью локализации места передачи (синапс), но также и при помощи специфичности молекул, участвующих в передаче (медиатор-рецептор). Такой анализ работы нервной сети предполагает, что синапс — это частный случай механизма химической передачи вообще, т. е. случай, в котором объем зоны передачи ограничивается размерами синапса. Можно представить это и так, что синаптическая химическая передача — это одна из целого ряда возможных. Т. е. во время работы химическая передача может охватывать как минимальный объем нервной ткани, (с характерным расстоянием порядка 50 нм для синапса), так и гораздо больший объем (более подробно см. концепцию «гетерона» в [9]). Анализ спектра возможных вариантов химической передачи необходимо должен учитывать зависимость ее свойств от характеристик объема, задействованного в работе нейропиля. Скорость передачи всегда будет лимитирована расстоянием, на которое должны переместиться молекулы медиатора для того, чтобы достичь рецептора. Справедливо и обратное: зная скорость реализации функции нервной сети, а также ее морфологические характеристики, можно оценить максимальные значения объема нейропиля, в котором объемная химическая передача ещё может работать эффективно.

Описанный подход можно применять и при работе с эмпирическими данными. Рассмотрим фиктивную моторную программу нейрональной сети в паре симметричных буккальных ганглиев улитки (*Lymnaea stag-*

nalis). В норме эта сеть, состоящая из интер- и мотонейронов, генерирует квазипериодический стандартный пищевой ритм и управляет скребущим ротовым аппаратом улитки. Её паттерн активности можно отслеживать, регистрируя изменения мембранного потенциала одного из нейронов сети. Пример — на рисунке, где показана электрическая активность нейрона внутри изолированного ганглия. Там же можно видеть соответствующие основному ритму изменения химического фона у поверхности ганглия. Химический фон отслеживают два нейрона-биосенсора, расположенные с разных сторон ганглия (методику см. в [10]). Изолированные нейроны-биосенсоры сходны по типу с нейронами ганглия и имеют рецепторы к медиаторам, выделяющимся при работе нервной сети. По сути, биосенсоры регистрируют, хотя и немного ослабленный у поверхности, процесс колебаний концентраций медиаторов внутри ганглия. Этот же процесс идет в нервной системе интактной улитки.



### Рисунок.

Расстояние на рисунке между двумя вертикальными линиями маркирует время, в течение которого ротовой аппарат улитки совершает полный цикл, что соответствует одному периоду пищевого ритма. Циклические движения, задаваемые каждым периодом нейрональной активности, в реальном поведении эквивалентны. Из этого следует, что в начале каждого периода локальные концентрации медиаторов внеклеточного пространства ганглиев должны возвращаться к исходным значениям. В самом общем случае, изменение концентрации медиатора после выделения его в межклеточное пространство происходит вследствие множества причин.

Здесь же, в силу морфологических и биохимических особенностей устройства нервной системы улитки, можно допустить, что диффузионное рассеяние медиатора является основной причиной падения концентрации медиатора в нейропиле ганглия. Пренебрегая гистологической неоднородностью ганглия, оценим расстояние, на которое в нем распространяется концентрационный фронт медиатора. Будем считать, что выделение медиатора происходит достаточно быстро, в сравнении с периодом исследуемой ритмической активности. Воспользуемся расчетной формулой для диффузионного процесса в объеме из [11], ( $t=r^2/6D$ ), и положим, что для повторяющегося периодического процесса время периода — это и есть характерное время для оценки эффективного объема. Полагая коэффициент диффузии порядка  $10^{-5}/\text{см}^2/\text{сек}$ , проведем оценку для периода пищевого ритма в 4 и 40 сек. Для указанных значений, характерных для фиктивного ритма, эффективный объем оценивается радиусами сфер со значениями в 150 и 490 мкм соответственно.

Таким образом, для ганглиев моллюска в приведенном примере можно ожидать, что медиатор, выделяющийся в межнейрональное пространство нейропиля при частотах генерации от 0.25 до 0.025 Гц, будет участвовать в процессах объемной химической передачи на характерных расстояниях 150 — 490 мкм от места выделения. Примерный радиус сферы ганглия составляет около 250 мкм, а биосенсоры реагируют на выделяющийся медиатор, находясь почти у противоположных его сторон. Возможно, что процессы химической передачи во время одного периода работы генератора охватывают объем ганглия целиком. Это справедливо, например, для отмеченного на рисунке периода длительностью в 40 сек. Для этого случая характерное эмпирическое расстояние (минимальное — от центра ганглия, 250 мкм) меньше расчетного (490 мкм). Стоит отметить, что упрощение модели (ограничение выброса медиатора одной точкой пространства, предполагаемая однородность ганглия и др.) увеличивает ошибку проведенной оценки.

Представленный расчет служит иллюстрацией того, каким образом можно оценить связь между биохимическими свойствами реального нейронного ансамбля и параметрами его выходного паттерна. Такой подход, в будущем, позволит соотнести те или иные характеристики выходного паттерна ансамбля с особенностями коммуникаций между нейронами и сравнить значимость вкладов разных типов химической передачи в процесс формирования этого паттерна.

## Литература

1. Graybiel A.M. The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr. Bull.* 1997. v.23(3). pp.459–469.
2. Балабан П.М., Воронцов Д.Д., Дьяконова В.Е., Дьяконова Т.Л.,

Захаров И.С., Коршунова Т.А., Орлов О.Ю., Павлова Г.А., Панчин Ю.В., Сахаров Д.А., Фаликман М.В. Центральные генераторы паттерна (CPGs)// Журн. высш. нерв. деят. 2013. т.63 (в печати).

3. Семьянов А.В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия. // Нейрофизиология. 2002. т. 34(1). с.82–92.

4. Trueta C., Mendez B., De-Miguel F.F. Somatic exocytosis of serotonin mediated by L-type calcium channels in cultured leech neurones. // J. Physiol. 2003. v. 547. pp. 405–416.

5. Сахаров Д.А., Каботянский Е.А. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамином и серотонином. // Журн. общ. биол. 1986. т. 47(2). с. 234–245.

6. Jing J. et al. Reconfiguration of a feeding network by Aplysia neuropeptide Y. // J. Neurosci. 2007. v.27(13). pp.3490–3502.

7. Чистопольский И.А., Сахаров Д.А. Несинаптическая интеграция клеточных тел нейронов в ЦНС улитки. // Росс. физиол. журн. 2001. т. 87(11). с.1540–1547.

8. Agnati L.F., Guidolin D., Guescini M., Genedani S., Fuxe K. Understanding wiring and volume transmission. // Brain res. rev. 2010. v.64. pp.137–159.

9. Сахаров Д.А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение. // Журн. эволюц. биохим. физиол. 1990. т. 26(5). с.733–740.

10. Чистопольский И.А., Сахаров Д.А. Изолированный нейрон как биосенсор, реагирующий на высвобождение нейроактивных веществ. // Рос. физиол. журн. 2007. т. 93(10). с.1210–1213.

11. Александров А.А. Метод микроэлектрофореза в физиологии. Наука. 1983.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 11-04-00674а.