

КОГНИТИВНАЯ НАУКА В МОСКВЕ 2015

**КОГНИТИВНАЯ НАУКА
В МОСКВЕ: НОВЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

**МАТЕРИАЛЫ
КОНФЕРЕНЦИИ**



2015

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

ISBN 978-5-4465-0705-4



9 785446 507054 >

НЕЙРОННАЯ ОСНОВА МОЗГОВЫХ ФУНКЦИЙ: КОННЕКТОМ versus ТРАНСКРИПТОМ⁴⁴

Сахаров Д.А.

dant1930@gmail.com

Институт биологии развития РАН

Аннотация. Результаты экспериментов на нейронах и нейронных ансамблях опровергают правоту тех, кто видит в мозге подобие электрического устройства. Согласно альтернативному взгляду, который разделяется автором, для функционирования мозга существенны такие его свойства, как гетерогенность клеточного состава и множественность химических механизмов межнейронных взаимодействий. В нашей лаборатории показано, что ответ одиночной нервной клетки на смесь двух нейротрансмиттеров эмерджентен. Эти и подобные наблюдения позволяют высказать гипотезу, что химическое разнообразие нейронов лежит в основе широкого ряда эмерджентных феноменов, улучшающих возможности и способности мозга.

Ключевые слова: сигнальные молекулы, эмерджентное свойство, нейрональные фенотипы, нейроэтология

Начиная с 1960-х гг. клеточный анализ поведения стал продвинутой областью нейробиологии, и сегодня механизмы, лежащие в основе поведенческих актов, широко исследуются как на уровне индивидуальных нейронов (часто идентифицированных, иногда изолированных), так и на ближайшем надклеточном уровне (паттерн-генерирующие нейронные ансамбли). Экспериментальная психология давно стремится выйти на сравнимые уровни анализа. Новые методы, прежде всего фМРТ и МЭГ, обеспечили психологов знаниями о локализации мозговых структур, вовлеченных в некоторые психические процессы (*neural correlates of mental events*, «новая френология»). Однако на уровне *neuronal correlates* успехи пока скромны.

Перспективным в этом плане представляется развитие подходов, которые придают значение химическому многообразию нервных клеток, участвующих в формировании гетерогенных нейронных популяций и нейроактивной межклеточной среды. Альтернативой выступает направление, которое связывает реальные нервные и психические процессы с идеализированным представлением об их субстрате (предельно редуци-

⁴⁴ Выражаю признательность Д.Д. Воронцову, В.Е. Дьяконовой, Т.А. Коршуновой, Ю.И. Манину и анонимному рецензенту, чьи советы я учел в финальной версии этого текста. Исследования нашей группы поддержаны грантами РФФИ 14-04-00537 и 14-04-00875.

рованные нейрон и синапс, безликие синаптические веса, однородные нейронные сети и т.п.). Это направление акцентировано амбициозной «когнитивной революцией» и ныне переживает ренессанс.

А была ли революция?

Научная революция — дело долгое и мучительное. Согласно общепризнанной теории смены парадигм, разработанной Т. Куном (1975), к признанию новой парадигмы профессиональное сообщество склоняется медленно и неохотно. Накопление аномалий в старой парадигме сопровождается чередой половинчатых, компромиссных решений, отодвигающих неизбежное признание. Не мной первым замечено, что события, имевшие место 11 сентября 1956 года, на второй день некоего симпозиума в МТИ, охарактеризованные участниками как когнитивная революция или как ее начало (Miller, 2003), не обладают ни одним из признаков научной революции.

Если не революция, то — что?

Революционеры не скрывают, что ими двигало недовольство бихевиоризмом. Это была региональная, чисто американская коллизия — только в США бихевиоризм мешал развитию психологии. Подлинной революцией в мировой науке о мозге стало бы широкое признание химической парадигмы и окончательный отказ от изрядно потрепанной электрической парадигмы (Сахаров, 2011, 2012), которая доминирует с незапамятных времен (Clower, 1998). В этом контексте статус «когнитивной революции» прост: она — очередной компромисс, продлевающий агонию «проводочного мозга». Именно поэтому формула когнитивизма «мозг как компьютер» столь похожа на давно забытую формулу «мозг как телефонная станция»: в обеих формулах отражены преходящие достижения инженерной мысли и проигнорирована биология.

Элементная база

Телефонная станция, современный компьютер и другие рукотворные устройства, в которых усматривали сходство с мозгом, едины в том, что они имеют качественно однородную элементную базу, обеспечивающую бесперебойность электрических процессов. Но элементная база живого мозга разнородна. Это фундаментальное отличие должно мотивировать каждого, кто стремится понять природу ресурсного потенциала, демонстрируемого мозгом человека.

Мне пишет друг, выдающийся математик: «Как мозг Каспарова решает задачу эффективной игры в шахматы, играя на уровне хорошего компьютера? Вопрос этот потому меня мучает, что алгоритмы выбора хорошего хода нам давно известны, ресурсы, используемые этим компьютером, чтобы играть в реальном времени, нам тоже хорошо известны: электрон-

ный противник Каспарова *Deep Blue* мог анализировать 2–3 миллиона шахматных позиций в секунду. То есть компьютер сочетает неправдоподобную организацию параллельных вычислительных процессов с недостижимой скоростью выполнения каждого из них. Даже если постулировать, что мозг Каспарова на полную катушку использует синаптические связи между нейронами, его ресурсы и ресурсы компьютера разделены пропастью, а если добавить твою химию, то все становится полной загадкой».

Не в химии ли и кроется разгадка?

Гетерохимизм — не излишество

Приведу пример из нашего лабораторного опыта. Некая нервная клетка деполяризуется нейротрансмиттером А и гиперполяризуется нейротрансмиттером Б, но действие смеси А и Б не соответствует сумме эффектов А и Б, оно неожиданно новое — смесь вызывает у клетки паточную активность (Дьяконова Т.Л., 1991). Возникает качественная надбавка к тому, что может А и может Б, — *надбавленное свойство* (“*emergent property*” английской литературы).

Мозг — это арена постоянных взаимодействий между эндогенно активными, химически разнородными секреторными клетками (биологическими нейронами). Они соединяются в ансамбли для принятия совместных решений, обеспечивающих бесперебойное функционирование организма. В пределах ансамбля продукты нейронной секреции действуют контактно («синапсы») и дистантно, а также фазически («синаптическая передача») и тонически (в составе транмиттерного «бульона» межклеточной среды). Электричество, как правило, выполняет вспомогательную функцию, сопрягая спайковым разрядом поляризацию рецепторного участка вытянутой нервной клетки с секрецией на ее отдаленном конце. Выходной паттерн ансамбля эмерджентен по отношению к активности индивидуальных нейронов: здесь тоже надбавка, тоже новое качество. Логично предположить, что феномен надбавленности (эмерджентности) возникает при каждом переходе от нижних уровней системной иерархии к высшим. Если так, то Каспаров играл на равных с компьютером благодаря тому, что ресурс мозга был счастливо преумножен системными надбавками.

Метафорика мозга

Компьютерная метафора началась и закончилась коннектомом, на который выделялись большие деньги и возлагались большие надежды. Но коннектомика разочаровала даже оптимистов: в лучшем случае она проясняет картину межцентральных проекций, но объяснить механизмы на уровне нейрона и межнейронных взаимодействий ей не дано. Пример:

нервная система *Caenorhabditis elegans* содержит всего 302 нейрона, но даже полное описание всех 7000 контактов в коннектоме этого червя не обернулось пониманием механизмов управления, которые, как выяснилось, существенно базируются *beyond the connectome* (Bargmann, 2012). То же подтверждается на более сложных нейробиологических моделях, вследствие чего “*Beyond the Connectome*” становится популярным слоганом (Kopell et al., 2014).

Предлагаю альтернативную метафору мозга — транскриптом. В приложении к отдельной клетке это понятие означает совокупность транскриптов всех генов, экспрессирующихся в ней в определенные моменты функционирования, то есть контекст-зависимо. Транскриптом определяет и связи клетки (куда тянуть отростки), и ее химизм (экспрессия генов, отвечающих за нейротрансмиттеры и за рецепторы к сигнальным молекулам). Короче, он дает наиболее полное описание фенотипических свойств нейрона в конкретный момент времени. Для нас существенно, что у каждого нейрона свой транскриптом, и это красиво показано на гетерохимической нейронной популяции мозга аплизии (Moroz et al., 2006). Метафора утверждает приоритет химии над электричеством и привлекает внимание к таким свойствам субстрата, которые долго считались несущественными.

Иногда в качестве метафоры мозга я называл сердце (Сахаров, 2014). Достоинства сердечной метафоры — эндогенная генерация активности и адаптивность. Когда сравниваешь влияние эмоций на сердцебиения с тем, как ментальная сфера контролирует саккадические движения глаз, поражает сходство фундаментальных механизмов. Но у сердечной метафоры есть важный недостаток — в сердце невнятно выражена гетерогенность клеточного субстрата, столь важная для понимания мозга. Сердечная метафора может найти применение в учебном процессе, а транскриптомная — при планировании исследовательских задач.

Нейроэтология — территория опережающего развития в науке о мозге

Несводимость реальных нервных клеток к формальному нейрону, а реальных гетерохимических ансамблей — к искусственным нейронным сетям делает необходимой реабилитацию биологических подходов. В этом плане привлекателен опыт нейроэтологии. В частности, обсуждается, хотя и не очень бурно, как приложить знания, полученные при изучении центральных генераторов моторного паттерна, к анализу психических явлений (Graybiel, 1997; Сахаров, 2014). Нейроэтология вообще существенно продвинута в сравнении с другими дисциплинами нейробиологического цикла, где еще живуча рефлекторная доктрина, которую экспериментально опровергли именно нейроэтологи (Mulloney

Smarandache, 2010). Нейроэтология видит мозг не реактивным (стимул — обработка входной информации — выходная активность), а активным (эндогенные генераторы, модулируемые входами). Оправдались нейроэтологические подходы к решению некоторых прикладных задач — таких как реабилитация центральных генераторов локомоции при травме спинного мозга. Назову несколько фундаментальных задач. Как формализовать нейроактивный межклеточный «бульон», состав которого влияет на принятие решения о выборе моторной (и ментальной?) программы? Как реализуются в психических процессах древнейшие донервные механизмы регуляции, консервированные и диверсифицированные эволюцией (Дьяконова В.Е. и др., 2013)? Как свойства индивидуальных нейронов реализуются в механизме самоорганизации и реорганизации паттерн-генерирующих нейронных ансамблей? Решение задач такого рода несовместимо с редукционистскими представлениями о субстрате мозговых процессов.

Литература

- Дьяконова Т.Л. Нейрохимические механизмы регуляции пачечной активности в изолированных эндогенных осцилляторах улитки: роль моноаминов и опиоидных пептидов. // Нейрофизиология. 1991. Т. 23. № 4. С. 472–480.
- Дьяконова В.Е., Крушинский А.Л., Щербакова Т.Д. Эволюционные и нейрохимические предпосылки влияния двигательной активности на когнитивные функции // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. М.: Буки-Веди, 2013. С. 113–117.
- Кун Т. Структура научных революций. М.: 1975.
- Сахаров Д.А. Биология мозга накануне смены парадигм // Когнитивная наука в Москве: новые исследования М.: Буки-Веди, 2011. С. 220–224.
- Сахаров Д.А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // Журнал общей биологии. 2012. Т. 73. № 5. С. 334–348.
- Сахаров Д.А. «Cognitive pattern generators»: от идеи к исследованию. Лекция на 6 Международной конференции по когнитивной науке. 2014. Retrieved from <http://www.youtube.com/watch?v=YJyJ4jUCzy4>.
- Bargmann C.I. Beyond the connectome: how neuromodulators shape neural circuits // Bioessays. 2012. Vol. 34. No. 6. P. 458–465.
- Clower W.T. The transition from animal spirits to animal electricity: a neuroscience paradigm shift // Journal of the History of the Neurosciences. 1998. Vol. 7. No. 3. P. 201–218.
- Graybiel A.M. The basal ganglia and cognitive pattern generators // Schizophrenia bulletin. 1997. Vol. 23. No. 3. P. 459–469.
- Kopell N.J., Gritton H.J., Whittington M.A., Kramer M.A. Beyond the connectome: the dynamome // Neuron. 2014. Vol. 83. No. 6. P. 1319–1328.

Miller G.A. The cognitive revolution: a historical perspective // Trends in cognitive sciences. 2003. Vol. 7. No. 3. P. 141–144.

Moroz L.L., Edwards J.R., Puthanveetil S.V., Kohn A.B., Ha T., Heyland A., Knudsen B., Sahni A., Yu F., Liu L., others. Neuronal transcriptome of Aplysia: neuronal compartments and circuitry // Cell. 2006. Vol. 127. No. 7. P. 1453–1467.

The Neuronal Basis of Brain Functions: Connectome vs. *Transcriptome*

Sakharov D.A.

dant1930@gmail.com

RAS Institute of Developmental Biology, Moscow, Russia

Abstract. Experimental findings on neurons and neuronal ensembles challenge the popular view of the brain as an electrical device. According to the alternative view shared by the author, the cellular heterogeneity of the nervous tissue and, further, the diversity of chemical mechanisms of communication between neurons are essential for brain functioning. It has been demonstrated in this lab that a single nerve cell responds to a mixture of two neurotransmitter substances in an emergent manner. Based on this and similar observations, we hypothesize that the chemical diversity of neurons underlies a wide range of emergent phenomena, thus improving brain capacities and capabilities.

Keywords: signal molecules, emergent property, neuron phenotypes, neuroethology