

Биология мозга накануне смены парадигм

Д. А. Сахаров

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

dant1930@gmail.com

Сб. «Когнитивная наука в Москве: новые исследования». М., БукиВеди 2011, с. 220-224.

Парадигматика мозга бедна. Нынешняя парадигма, трактующая функционирование мозга в понятиях электричества, всего лишь вторая в истории европейской мысли [1]. Ей предшествовала парадигма, которая продержалась более двух тысяч лет и ушла в середине 19 столетия, когда Гельмгольц определил скорость движения животного электричества по нерву (1850-1852). До того субстратом всех мозговых феноменов, от эмоций и управления движениями до чувствований и ума, считались желудочки мозга и полости нервов (якобы трубчатых), содержащие невидимую подвижную субстанцию, *animal spirits*. Декарт (1596-1650) вслед за Галеном (130-200) рассматривал *animal spirits* как нечто материальное. Открытие животного электричества наполнило *spirits* физическим смыслом. Результаты Гельмгольца с готовностью экстраполировали на ЦНС. Потребность в полостях отпала, зато возникла потребность в проводниках электричества. Физиология нервной системы стала электрофизиологией, субстратом мозговых феноменов стали возбудимые мембраны.

Электрическую парадигму всегда точили аномалии и противоречия, и в наши дни она, думается, дошла до последней черты, за которой отчетливо маячит новая всеобъемлющая парадигма - химическая. Каждый нейробиолог как правило хорошо знаком с состоянием дел в своей узкой области. Гораздо меньше интереса вызывает «специальная картина мира», воплощенная в парадигме. (Не путать с лабораторным новоязом, где «парадигма» – методическая пропись.) Парадигма приводит знания в систему и, что намного важнее, она диктует, как нужно трактовать факты и формулировать теории. Вот фрагмент из регулярно обновляемого текста «Neuroscience Core Concepts: The Essential Principles of Neuroscience», размещенного на сайте авторитетного Society for Neuroscience: «*2b. Action potentials are electrical signals carried along neurons. 2c. Synapses are chemical or electrical junctions that allow electrical signals to pass from neurons to other cells. 3c. The simplest circuit is a reflex, in which a sensory stimulus directly triggers an immediate motor response*» [2]. Каждому дипломированному специалисту известно, что «*directly triggers*» - мягко говоря, преувеличение; что потенциал действия вовсе не бежит *along neurons* и не *pass from cell to cell*; его функция – информировать секреторный конец вытянутой нервной клетки о событиях, происходящих на рецепторном её конце; но электрическая парадигма, особенно в версии «стимул-ответ», незримо управляет «нормальной наукой», и это превращает Essential Principles в собрание самообманов.

Цель моего сообщения – привлечь внимание к вялотекущему процессу радикального изменения общих представлений о биологическом субстрате мозговых процессов. Споры нет, такие термины, как *нервный импульс*, *рефлекторная дуга*, *синапс*, *нейронная сеть*, а также их многочисленные производные - *синаптическая передача*, *нейротрансмиттер*, *синаптические веса*, *суммация постсинаптических потенциалов*, и т. п., давно и небесполезно служат нашей науке. Трудная истина состоит, однако, в том, что этот понятийный аппарат постепенно превращается из рабочего инструмента в набор дезориентирующих мифологем.

Электрические представления хромали изначально, поскольку проведение сигнала не уживалось с клеточной теорией. Трудность на время устранили допущением, что тонкие ветви отростков нервных клеток сливаются и тем обеспечивают целостность проводящей системы. Но умозрительный нейросинцитий обернулся чередой мучительных компромиссов.

Не раз случалось так, что найденный компромисс казался окончательным разрешением противоречий, тогда очередной спаситель парадигмы удостоивался Нобелевской премии: Гольджи (1906) – за непрерывные нейрофибриллы; Кахал (1906) – за клеммы-синапсы; Дейл (1936) – за перенос электричества через щель; Экклс (1963) – за абсурдную, в сущности, передачу торможения возбуждением и за постулат диффузионных барьеров.

Диффузионные барьеры, долженствующие обеспечивать надёжную адресацию электрического сигнала и абсолютно необходимые для функционирования синаптических сетей, тоже долго не продержались. В начале 1990-х г.г. под натиском данных об экстрасинаптической секреции и рецепции нейротрансмиттеров возникло представление об объёмной передаче (volume transmission, VT), при которой вещества, ответственные за межнейронную коммуникацию, диффундируют в экстраклеточном пространстве. К 2000 году относится итоговый сборник, в статьях которого, согласно издательской аннотации, VT рассматривается как «*новая система коммуникации, комплементарная классической синаптической передаче*» [3]. Комплементарная ли?

В развитие экстрасинаптического направления исследований в нашем коллективе была разработана методика, позволяющая дискриминировать между synaptic и volume transmission, - подвижный мультичувствительный биосенсор на основе изолированного нейрона [4]. Эксперименты с биосенсором не подтвердили синаптической природы протестированных межнейронных взаимодействий, которые уверенно считались синаптическими [5, 6]. Если учесть, что до сих пор ни один случай синаптической передачи не был документирован дискриминирующим экспериментом, уместно задаться вопросом: а существуют ли синапсы вообще? По-видимому, если и существуют, то не в качестве общего правила, а как предельный (контактный) случай организации, основанной на гетерохимизме, то есть на ассортименте сигнальных молекул, каждая из которых находит ту мишень, которая обеспечена нужными рецепторами.

Наделяя биологический субстрат нервных процессов пассивной проводящей функцией, электрическая парадигма должна была ответить на вопрос о происхождении сигнала. Казалось естественным счесть нервный импульс продуктом внешнего стимула, а отправной точкой проводимого и передаваемого сигнала - сенсорный конец «рефлекторной дуги». В этом пункте вторая парадигма оказалась слабее первой: Декарт, пусть умозрительно, считал animal spirits эндогенным продуктом мозга; сенсорика, согласно Декарту, лишь высвобождает этот спонтанно образующийся продукт из мозга и направляет его к нужному эффектору. Первыми в современной науке правоту такого взгляда признали зоологи-этологи. В 1960-х г.г. возникла нейроэтология: эндогенную природу генерации и координации моторных актов удалось доказать методами клеточной нейрофизиологии на препаратах изолированного мозга модельных беспозвоночных. Ныне идея отраженного сигнала («цепной рефлекс») исключена из исследований, посвященных происхождению моторных ритмов у высших животных и человека. Общая нейробиология центральных генераторов (central pattern generators, CPGs) быстро развивается, на смену первоначальному “wiring” (синаптически организованная сеть жестко связанных между собой нейронов, каждый из которых обладает набором фиксированных свойств) последовательно приходили представления о модулируемых, перестраиваемых и преходящих (транзиторных) генераторах. Центральные генераторы оказались удобным объектом для предметного исследования оппозиции – синаптическая сеть vs гетерохимический ансамбль.

В наших исследованиях последних лет упомянутые выше биосенсоры (изолированные нейроны), будучи помещёнными по соседству с CPG, зачастую вели себя так, как если бы они входили в состав паттерн-генерирующей синаптической сети. Мы приходим к новому пониманию организации нейронных ансамблей, где ключевые слова – **гетерохимизм** (ассортимент нейрональных фенотипов) и **беспроводная коммуникация** (адресация сигнала специфичностью нейроактивных молекул). Ранняя версия бессинаптической гипотезы была мною сформулирована еще в 1985 г. [7], современное состояние проблемы рассмотрено в работе [8]. Электрической парадигме оппонирует и быстро утверждающееся представление о

контекст-зависимости элементной базы мозга: судя по результатам последних исследований, поведенческим контекстом определяются как **свойства индивидуальных нейронов** (в том числе характер эндогенной активности), так и форма **самоорганизации нейронов** в дееспособное надклеточное сообщество. Мы исповедуем рабочую гипотезу, согласно которой интегратором контекста служит динамически меняющийся состав локальной межклеточной среды [8]. Включая в себя, помимо иных нейроактивных факторов, сигнальные молекулы проекционных входов, межклетник обеспечивает адаптивный характер поведения.

Назрели вопросы, на которые пока нет ответов. В частности, актуальна проблема метастабильности нейронных ансамблей – неясна природа механизма, посредством которого континуум нейроактивных составляющих межклетника дискретизируется, обеспечивая ансамблю возможность выбора из ограниченного репертуара устойчивых выходных паттернов (например, выбор между локомоторными аллюрами).

Представляется правомерным связывать становление химической парадигмы мозга с именем Х.С. Коштоянца (1900-1961). Так называемые химические передатчики нервного возбуждения, утверждал Коштоянец, беря это понятие в кавычки, обеспечивают не сцепление между электрогенезами, а сопряжение между метаболизмами взаимодействующих клеток [9, см. также 10].

Науковеды утверждают, что завершение научной революции подразумевает широкое принятие новой парадигмы профессиональным сообществом. От этой стадии развития химическая парадигма еще далека, однако публикации в нейробиологических изданиях уже приобрели отчётливо химический характер. Интерес к химии реализуется пока на уровне прагматических задач (например: повлиять на некоторую функцию блокированием какого-то нейтрансммитера), организация нейронных сообществ по-прежнему описывается электрическими диаграммами, в которых участие химии пренебрежительно мало. Но за прагматикой неминуемо последует широкое концептуальное осмысление гетерохимизма.

Благодарю своих сотрудников за совместную работу. Отдельное спасибо анонимному рецензенту этого сообщения за полезную критику. Исследования коллектива поддержаны РФФИ (гранты 08-04-00120 и 11-04-00674)

Список источников:

1. Ramon M. Cosenza (2002-2003) Spirits, Brains and Minds. The Historical Evolution of Concepts on the Mind. Brain & Mind. Electronic Magazine on Neuroscience. No 16. http://www.cerebromente.org.br/n16/history/mind-history_i.html
2. http://www.sfn.org/index.aspx?pagename=core_concepts (апрель 2011)
3. Agnati L.F., Fuxe K., Nicholson C., Sykova E., eds. (2000) Volume Transmission Revisited. Elsevier. Progress in Brain Research, V. 125.
4. Чистопольский И.А., Сахаров Д.А. (2007) Изолированный нейрон как биосенсор, реагирующий на высвобождение нейроактивных веществ. Рос. физиол. журн. Т. 93. С. 1210-1213.
5. Чистопольский И.А., Сахаров Д.А. (2010) Мониторинг volume transmission мультирецепторным биосенсором. Сб. «Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований» М., НИЯУ МИФИ. С. 91-100.
6. Dyakonova T.L. and Dyakonova V.E. (2010) Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release. J Comp Physiol A. Vol. 196. P. 529-541.
7. Сахаров Д.А. (1985) Синаптическая и бессинаптическая модели нейронной системы. В кн.: Простые нервные системы, часть 2. Казань. С. 78–80.
8. Механизмы внесения упорядоченности в выходную активность нейронных ансамблей. Сб. «Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований» М., НИЯУ МИФИ. С. 7-28.
9. Коштоянец Х.С. (1951). Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М., Изд-во АН СССР.
10. Сахаров Д.А. (1986). Гл. 3. Работы по химическим основам механизмов нервной деятельности. В кн.: Н.М. Артёмов и Д.А. Сахаров, «Хачатур Седракович Коштоянец», М., «Наука», С. 106-162.

