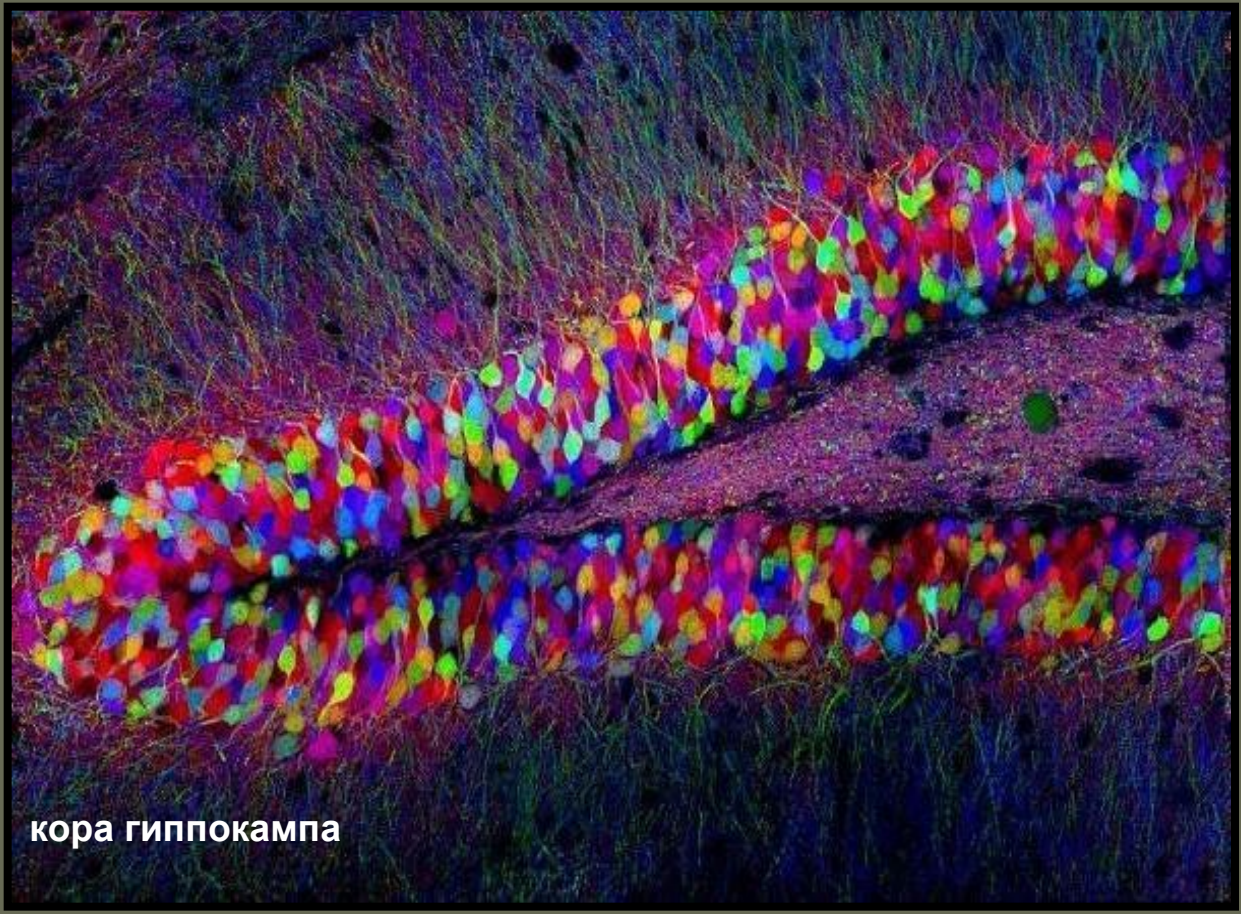
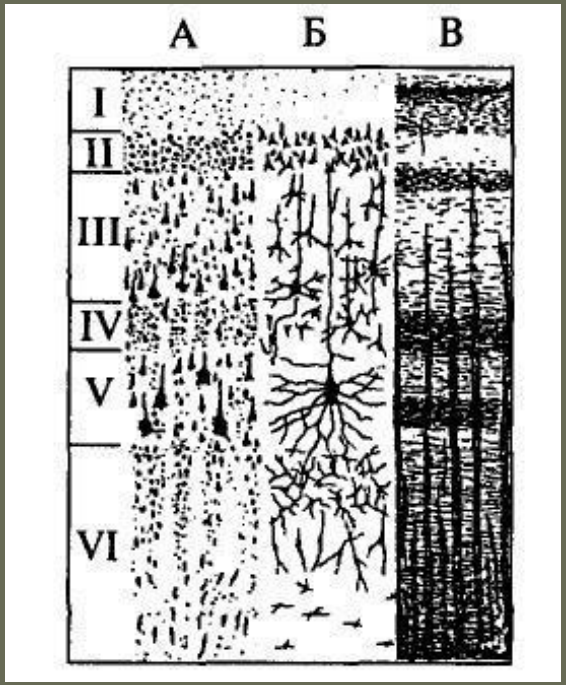
ДРУГАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

A DIFFERENT NERVOUS SYSTEM


кора гиппокампа



МИФИ
20 января 2015

Дмитрий Антонович Сахаров

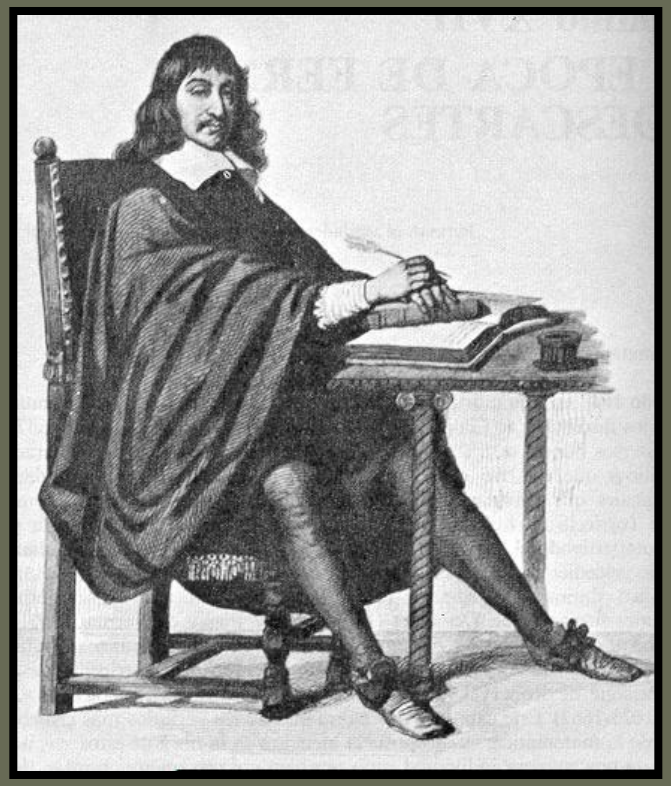
Лаборатория нейробиологии развития ИБР РАН, Москва

Струйная парадигма

(желудочки мозга, трубчатые нервы)

Древняя Греция, Гален (130-200), Декарт (1596-1650)

ЭНДОгенное происхождение носителя команд (animal spirits)



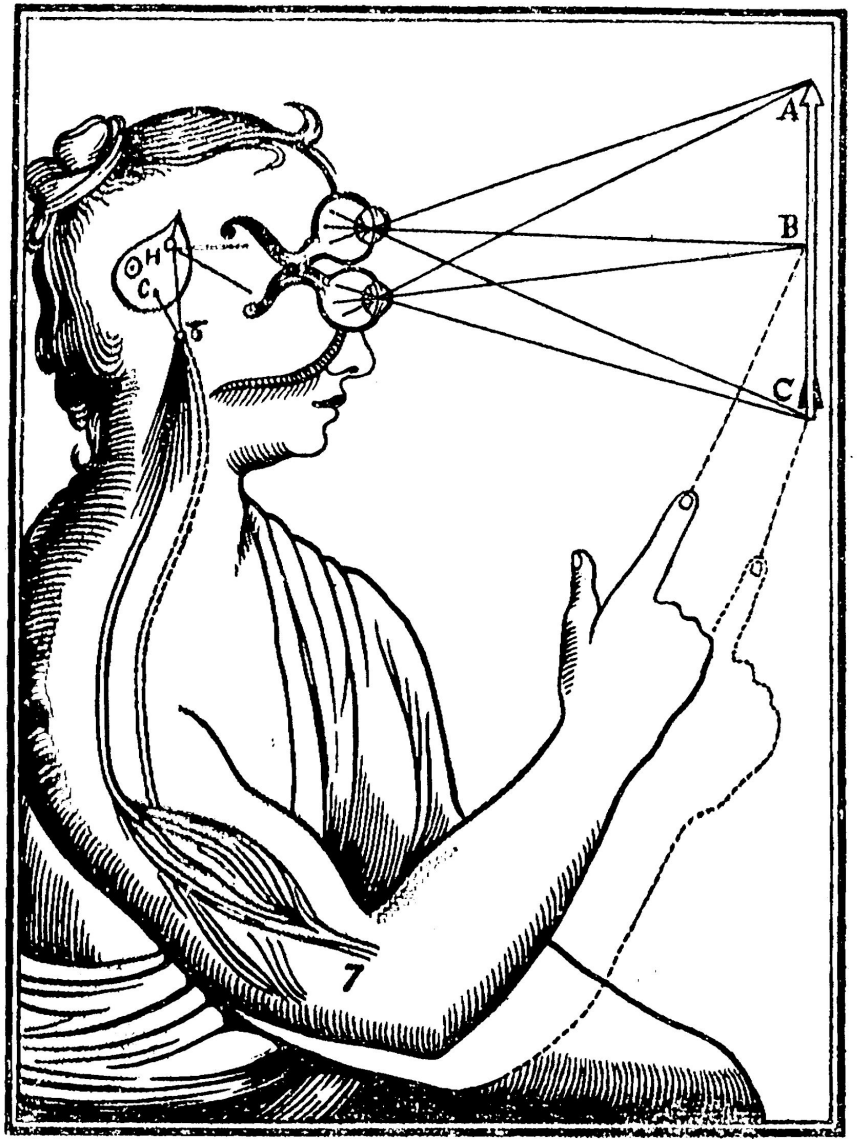


Рис. 1. Схема механизма рефлекса по Декарту из его книги «Трактат о человеке».

Электрическая парадигма **(wiring, коннектом)**

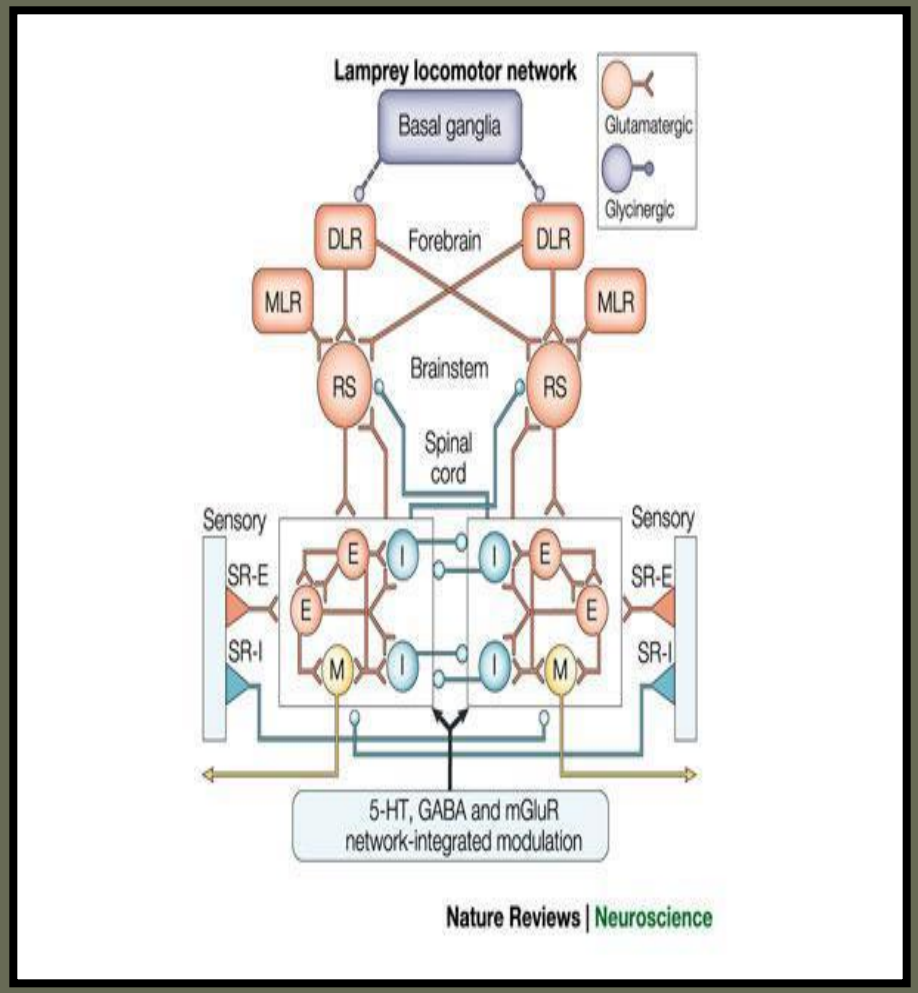
От 1850-х г.г. – до наших дней.

ЭКЗОгенное происхождение (стимул) носителя команд (нервный импульс)

Луиджи Гальвани *(1737–1798)* –
открытие «животного электричества»

Герман Гельмгольц *(1821-1894)* –
измерение скорости движения электрической волны по нерву

Схема отражательнаго снаряда.—*A* чувствующая поверхность; *B* сигнальный нервъ; *C* отражательный центръ; *D* двигательный нервъ; *E* мышца или железа.



КАК ЛАТАЛИ ДЫРЫ
в электрической парадигме

Аномалии
(Нобелевских премий НЕТ)

Мозг построен из клеток.
Нейрофибриллы не непрерывны.
В стыках (синапсах) широкая щель.
Химия должна растекаться, создавая помехи соседним синапсам.
Диффузионных барьеров нет, рецепторы расположены не только в стыках.
Нейротрансмиттеров много.

Компромиссы
(Нобелевских премий МНОГО)

Но нейрофибриллы непрерывны (1) .
Но нейроны состыкованы (2).
Но импульс переносится химией (3).
Но синапсы ограждены диффузионными барьерами (4).
Это исключения, они не касаются фундаментальных механизмов.

Нобелевские лауреаты:

1. 1. 1906 Camillo Golgi
2. 2. 1906 Santiago Ramón y Cajal
3. 3. 1936 Sir Henry Hallett Dale
4. 4. 1963 Sir John Carew Eccles
5. 2000 Eric Kandel

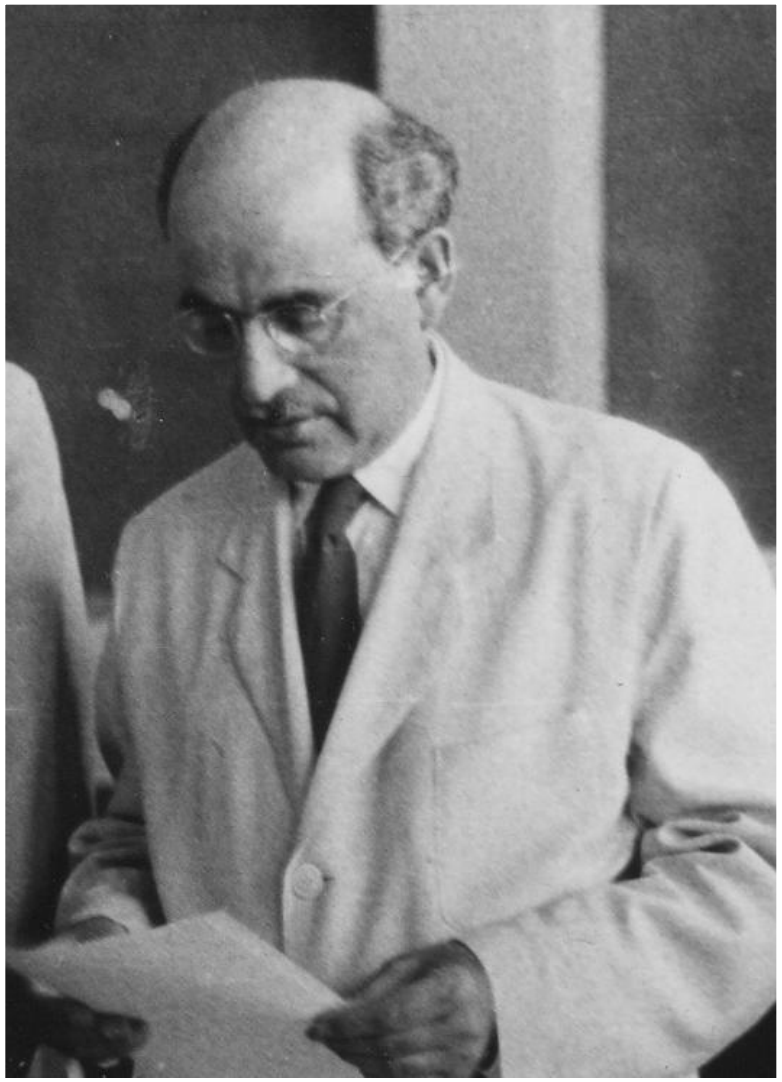
Зарождение биологической нейропарадигмы
Х.С. Коштоянц (1900-1961).

Nothing in biology makes sense except in the light of evolution.

Теодосий Добжанский, 1973

Согласно гипотезе Х.С. Коштоянца нервные системы, включая головной мозг человека, функционируют посредством механизмов, унаследованных от донервных регуляторных систем.

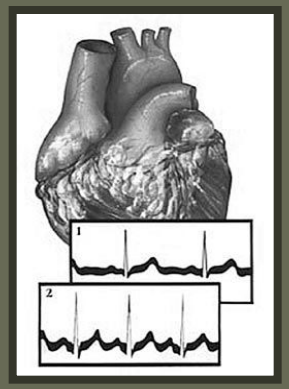
Этим, в частности, объясняется множественность «медиаторов нервного импульса», которые, по Коштоянцу, служат посредниками для клеточных метаболизмов и, как следствие, для электрогенезов.



МЕТАФОРЫ ДЛЯ МОЗГА:
инженерия *vs.* биология.

Уподобляем мозг техническому устройству.

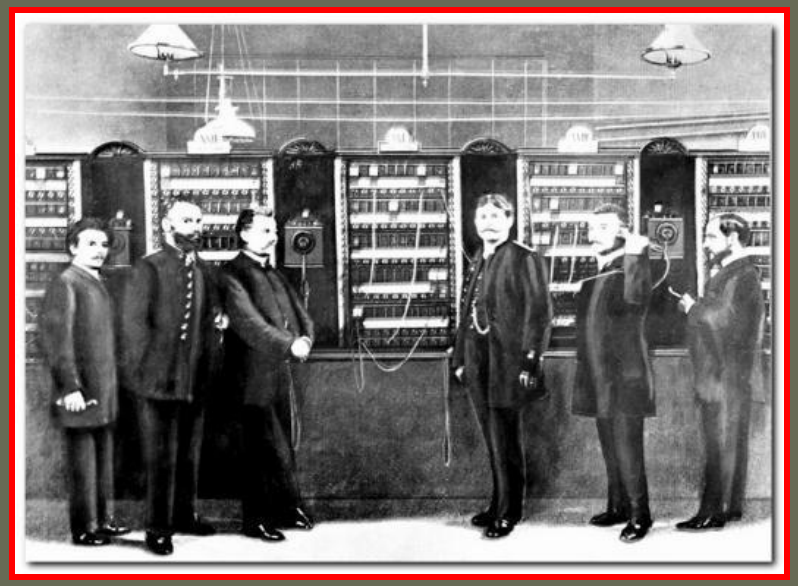
Внизу – телефонная станция. В свое время это достижение технической мысли так же волновало науку о мозге, как ныне компьютер.

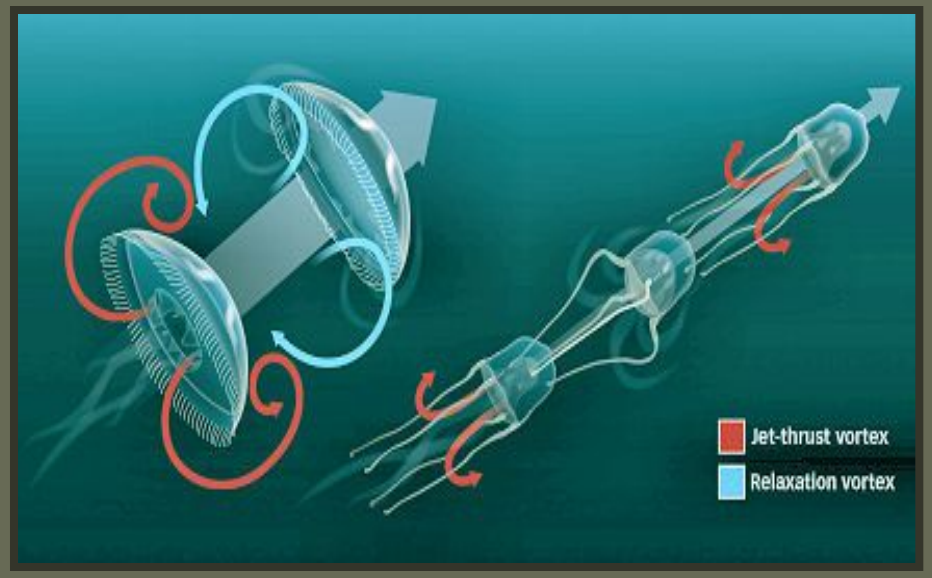


Выводим мозг из биологических систем управления и регуляции.

Моторная программа сердца генерируется автоматически (эндогенно) и способна к адаптации .

У медузы такой же автомат (пейсмекерные клетки) управляет поведением. .





ИДЕИ КОШТОЯНЦА ПОЛУЧАЮТ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ И РАЗВИТИЕ

•Участие «нейротрансмиттеров» в механизмах развития зародыша .

•Наличие «нейротрансмиттеров» у безнервных организмов.

• Гомология изохимичных секреторных клеток («Генеалогия нейронов»).

•Независимое происхождение (полигения) нервных клеток.

•Консерватизм специфических функций сигнальных молекул.

•Конформация рецепторного белка - способ действия «нейротрансмиттера».

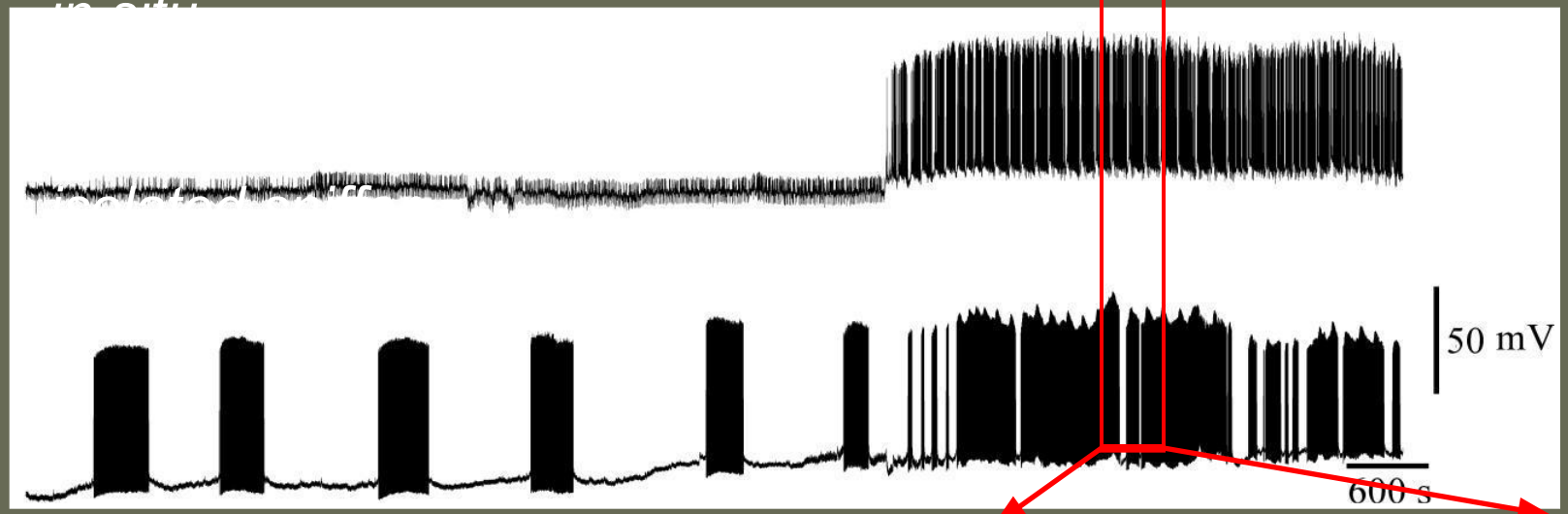
•Память клетки (транскриптом?!).

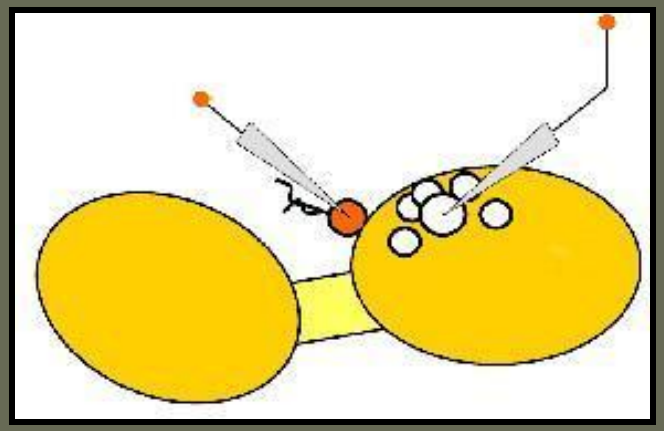
•«Volume transmission» и беспроводная коммуникация.

ПРИМЕР: БЕСПРОВОДНАЯ КОММУНИКАЦИЯ
(слайды И.Чистопольского, конференция МИФИ 2010)

Спонтанная активация моторного ритма радулы буккальным ганглием прудовика.
Изолированные нейроны (биосенсоры), лежащие ОКОЛО ганглия, ведут себя так, как если бы они входили в состав «сети».

in situ

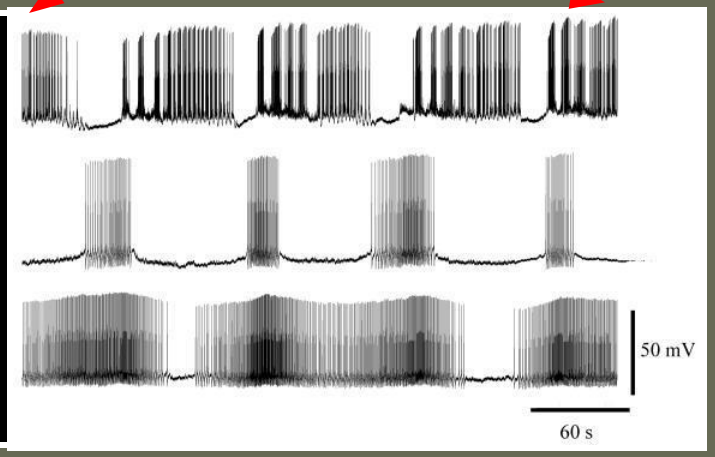




in situ

isolated 1

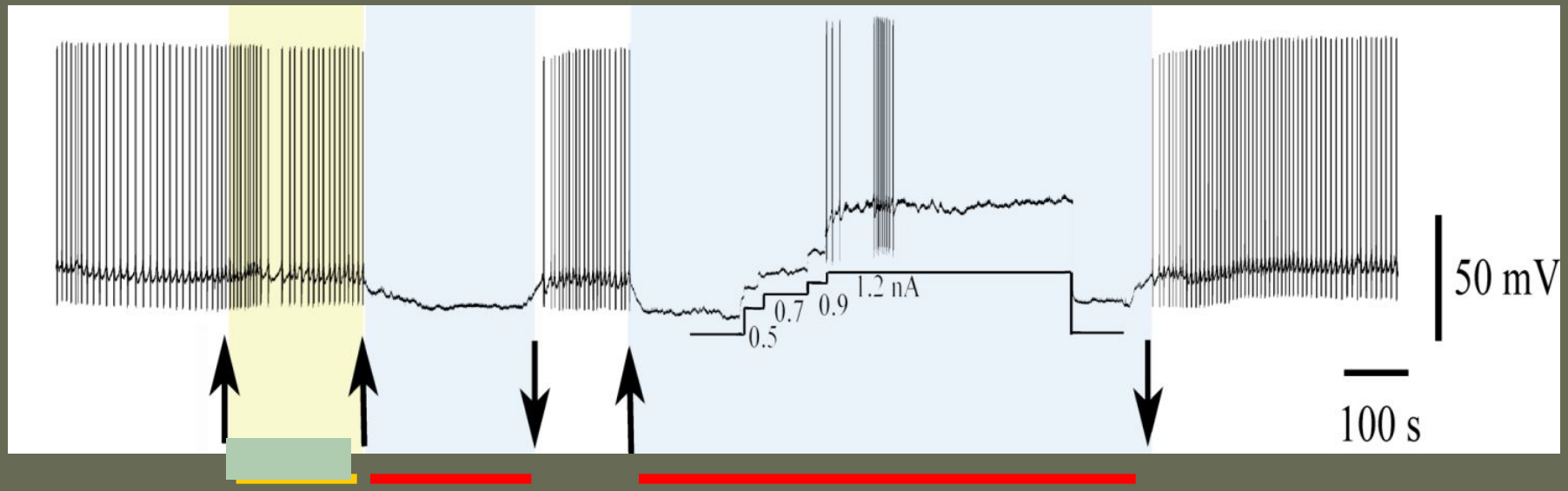
isolated 2



Ответ биосенсора на сигнальную молекулу (здесь - на донор NO) определяется позицией, то есть «бульоном» -- нейроактивным составом локальной среды.

- close to the initial position of the B2

- close to a “foreign” position



ИДЕИ КОННЕКЦИОНИЗМА ПРОДОЛЖАЮТ ДОМИНИРОВАТЬ В СОЗНАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СООБЩЕСТВА. НЕСМОТРЯ НА ОЧЕВИДНОЕ НЕСООТВЕТСТВИЕ ДАННЫМ БИОЛОГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАУК.

Они привычны, удобны и, главное, идеально соответствуют потребностям инженерных нейронаук, для которых знания о нейробиологической реальности, возможно, уже не очень-то и нужны.

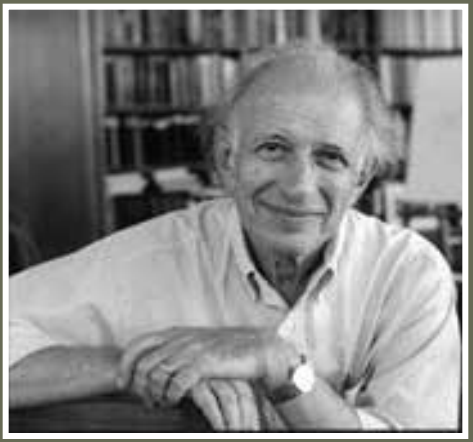
Однако, без понимания биологического мозга Невозможно развитие медицины, прежде всего - нейро- и психофармакологии.

КОГДА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СООБЩЕСТВО БУДЕТ ГОТОВО ПРИНЯТЬ БИОЛОГИЧЕСКУЮ ПАРАДИГМУ МОЗГА?

ПЕССИМИСТИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ:

Новая научная истина не достигает триумфа путём убеждения своих оппонентов и их просветления. Скорее, это происходит оттого, что её оппоненты в конце концов умирают и вырастает новое поколение, с ней знакомое.

Макс Планк



СООБРАЖЕНИЯ НОБЕЛЕВСКОГО ЛАУРЕАТА

(в духе электрической парадигмы):

…Why do neurons have different transmitters when any one transmitter could in fact mediate all the required electrical signals?

Eric Kandel, The Harvey Lecture.

СООБРАЖЕНИЯ МИНСКОГО СТУДЕНТА

(в духе школы Коштоянца):

… Рассмотренные 5-НТ клетки филогенетически более устойчивы по сравнению с КА нейронами. Мы предполагаем, что это может быть связано с некоторыми антиоксидантными свойствами серотонина и прооксидантными – катехоламинов.

Леонид Мороз, 1988 В сб: «Простые нервные системы», Л.: Наука

НАУЧНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ –
ЭТО КОНФЛИКТ ПОКОЛЕНИЙ?
ОТНЮДЬ.
Возможен оптимистический сценарий.

Рождественская история.
В сочельник Эрик Кандел позвонил Лёне Морозу

…Then, on Christmas Eve 2002 he was working in his lab when he got a call. He figured it was his wife, telling him to come home, but it was Nobel Prize-winning neuroscientist Eric Kandel, suggesting a collaboration. “My jaw dropped,” Moroz says… Kandel shared the Nobel in 2000 for research using sea slugs as a model for human memory formation, and was interested in the work Moroz was doing to sequence individual neurons. The research team reported in *Cell in 2006* that more than 10,000 genes in a single sea slug brain cell could be expressed at one time. They also found that sea slugs and humans share more than 100 genes associated with common neurological disorders, a finding that could help in the study of degenerative diseases like Alzheimer’s or Parkinson’s.

University of Florida Explore Magazine, Dec. 2014

Результат:

Moroz LL, Edwards JR, Puthanveettil SV, Kohn AB, Ha T, Heyland A, Knudsen B, Sahni A, Yu F, Liu L, Jezzini S, Lovell P, Iannucculli W, Chen M, Nguyen T, Sheng H, Shaw R, Kalachikov S, Panchin YV, Farmerie W, Russo JJ, Ju J, **Kandel ER.**

Neuronal transcriptome of *Aplysia:* neuronal compartments and circuitry.
Cell, 2006 **127**: 1453–1467.

Справка. **Транскриптом отражает профиль экспрессии генов в данной клетке в данный момент времени.**

Неуёмный Мороз, уже профессор, продолжает прививать Западу идеи отечественной нейробиологии.

<Май 2014>

Dear Dmitry Antonovich,

… We did set up an entire genomic laboratory in the board of oceanic ship with expeditions in different oceanic sites. In fact, we can do genomic sequencing in parallel with physiology at the boat and sent data via satellite to supercomputer and get virtually immediate feedback. I called it Ship-Seq. See some media outlets. There were a lot of attention across the globe about it.

… Second, we just published a paper in Nature illustrating one example of possible independent origin of neurons. See the article attached plus some Nature News & Views.

… I am writing a couple of reviews about the origin of neurons and will resurrect some old but currently very new idea from you and Koshtoyants. …

Communicative & Integrative Biology 7:6, 1--6; December 1, 2014

The genealogy of genealogy of neurons

Leonid Moroz

The Whitney Laboratory of Marine Biosciences and Department of Neuroscience
and McKnight Brain Institute; University of Florida; Gainesville, FL USA

Abstract. Two scenarios of neuronal evolution (monophyly and polyphyly) are discussed in the historical timeline starting from the 19th century. The recent genomic studies on Ctenophores re-initiated a broad interest in the hypotheses of independent origins of neurons. However, even earlier work on ctenophores suggested that their nervous systems are unique in many aspects of their organization and a possibility of the independent origin of neurons and synapses was introduced well before modern advances in genomic biology.

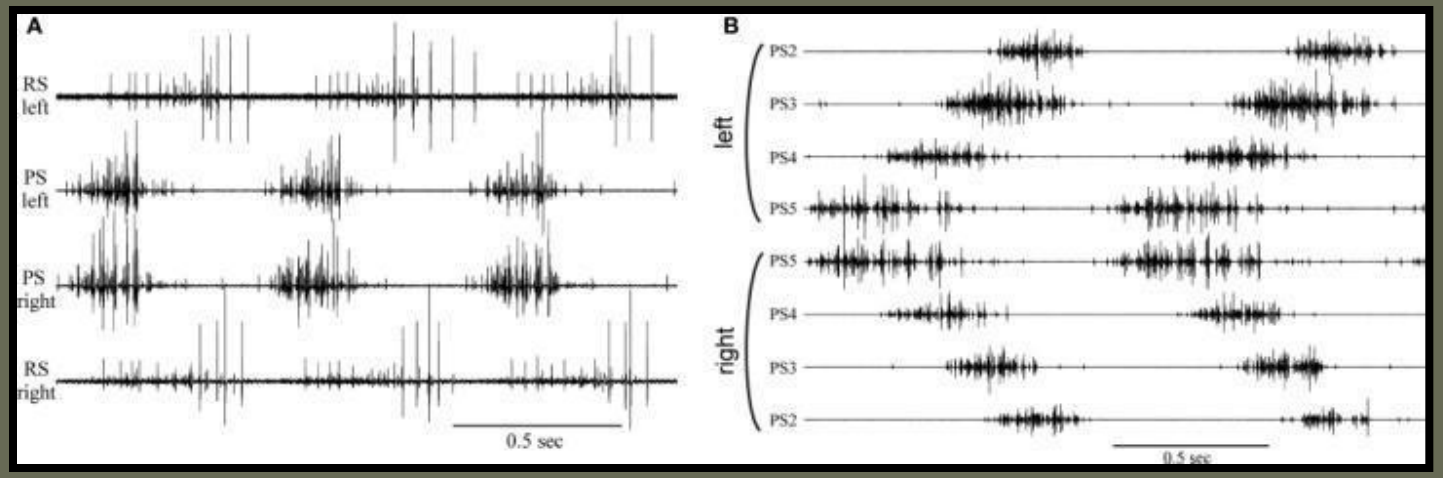
Множественность нейрональных фенотипов (ГЕТЕРОХИМИЗМ) – лишь одна из характеристик нарождающейся парадигмы естественного мозга.

Другая – ЭНДОГЕННОСТЬ.
Биологический субстрат не ПРОВОДИТ активность, он ГЕНЕРИРУЕТ её.
Нервные элементы – не трубки и не проводники, они –железистые клетки, которые живут как индивидуальной, так и социальной жизнью.

Эндогенно активны не только отдельные нейроны, но и нейронные ансамбли (центральные генераторы паттерна, CPG).

Эндогенная природа поведенческих команд была впервые доказана в **1960** г.

Hughes, G. M., and Wiersma, C. A. G. (1960). The **co-ordination** of swimmeret movements in the crayfish, *Procambarus clarkii*. *J. Exp. Biol.* 37, 657–670.



<u>«Фиктивное поведение»</u>

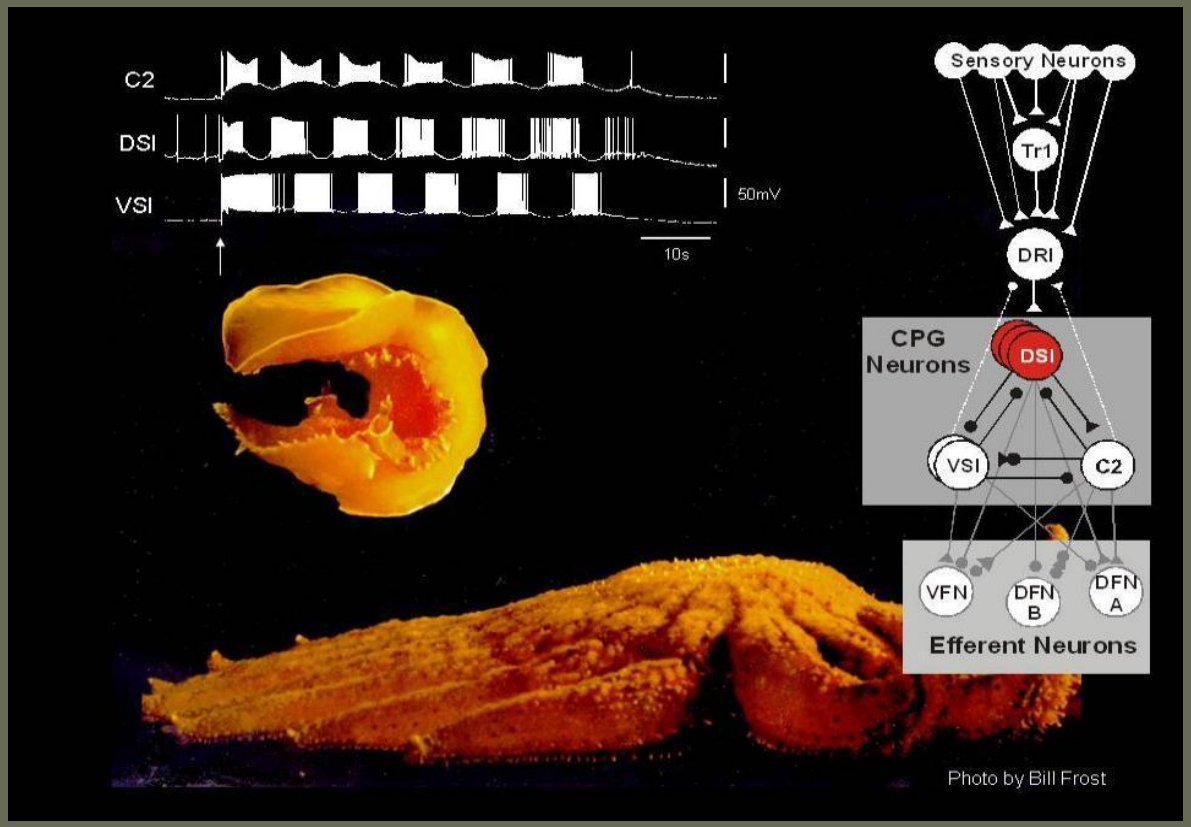
Изолированная ЦНС самодостаточна для формирования и координации моторной программы.

These results stimulated a flowering of research on central pattern-generating mechanisms that displaced reflex-based thinking.

Слева: C.A.G. “Kees” Wiersma (1905-1979)
Справа: George M. Hughes (1925-2011)

Клеточная основа эндогенной поведенческой команды была впервые разобрана в **1967** г.

A.O. Dennis Willows and G. Hoyle, 1967, Science, and Tihany Symposium

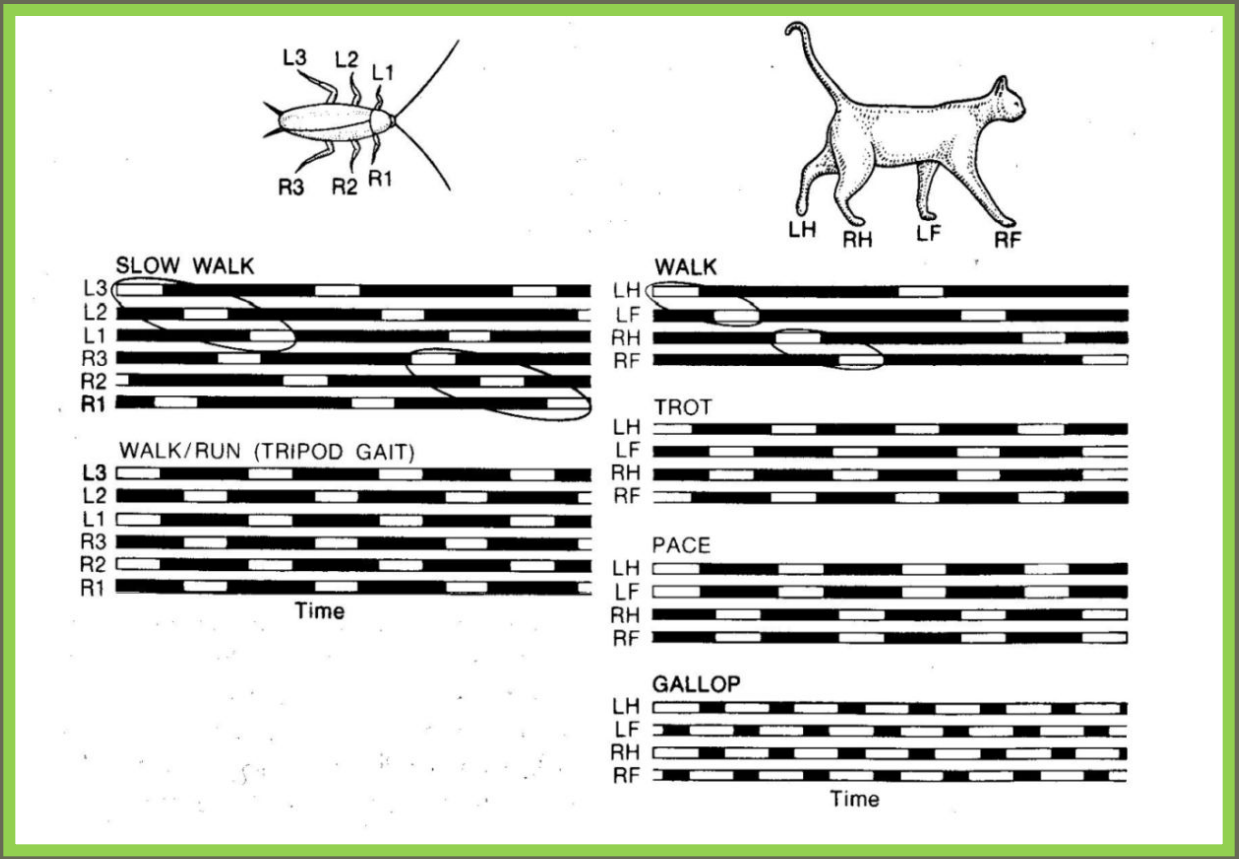


«… a single spike in one of these cells may trigger a prolonged sequence of swimming activity normally released by contact with echinoderms».

Изолированный мозг тритонии генерирует всю последовательность поведенческого эпизода. Завершение эпизода предусмотрено в структуре генератора.

Нужны идеи.

Почему генераторы обладают репертуаром стабильных состояний?
Мультистабильность нейронного ансамбля – что это такое?



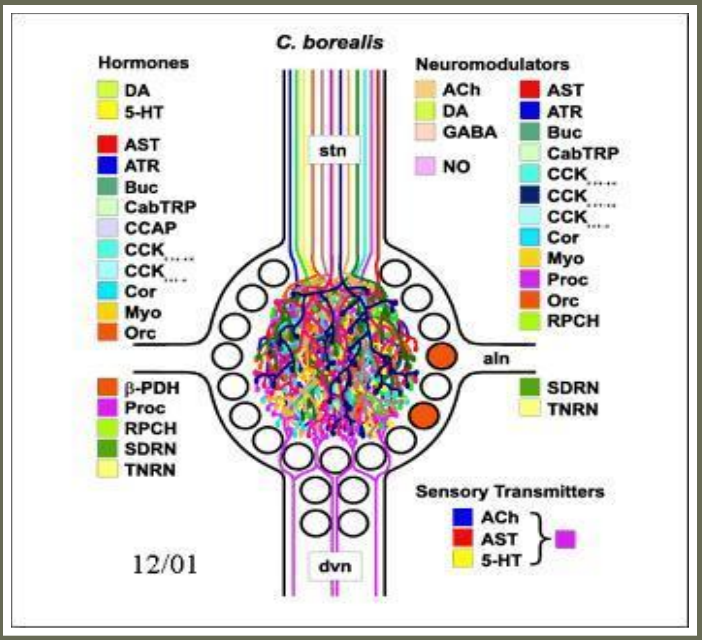
Смена аллюра – это замена одного генератора другим?

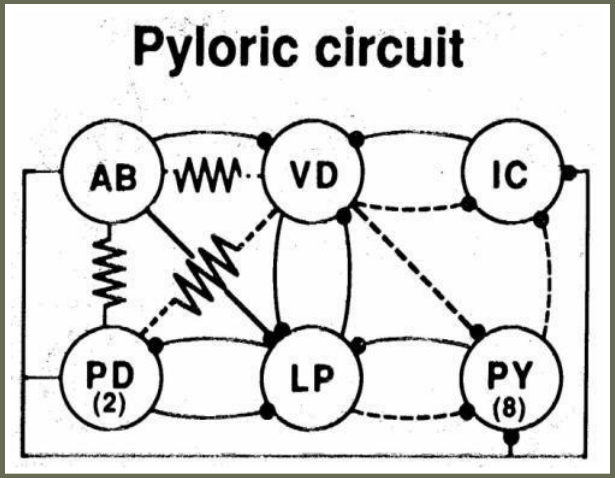
Нет, в исследованных случаях (аллюры морского ангела) это перестройка того же генератора?

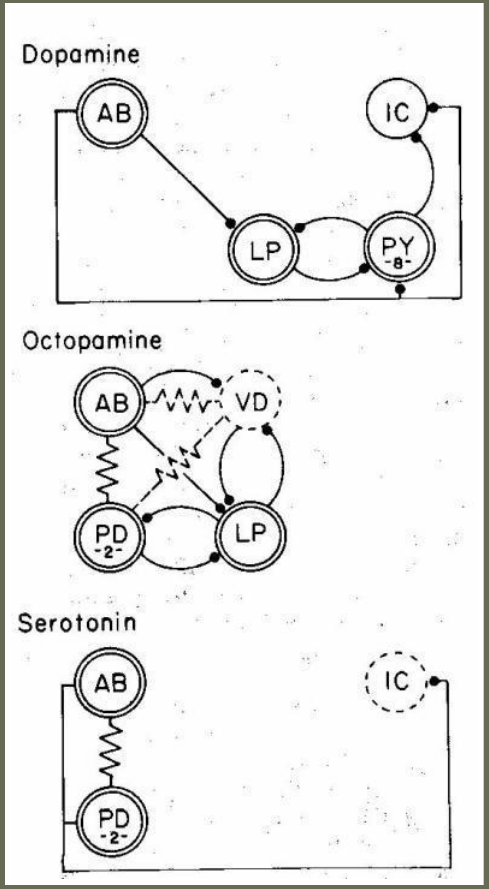
НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫЙ СОСТАВ СРЕДЫ («БУЛЬОНА») определяет конфигурацию связей и тем влияет на выбор моторного паттерна.

Перестройки стоматогастрического ансамбля при добавлении в среду разных трансмиттерных аминов.

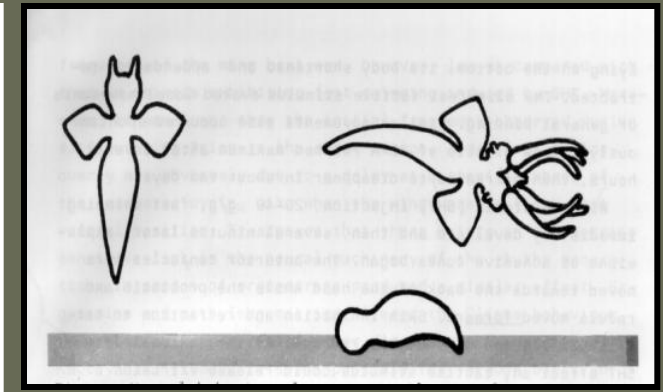
Множественность сигнальных молекул функционально значима.

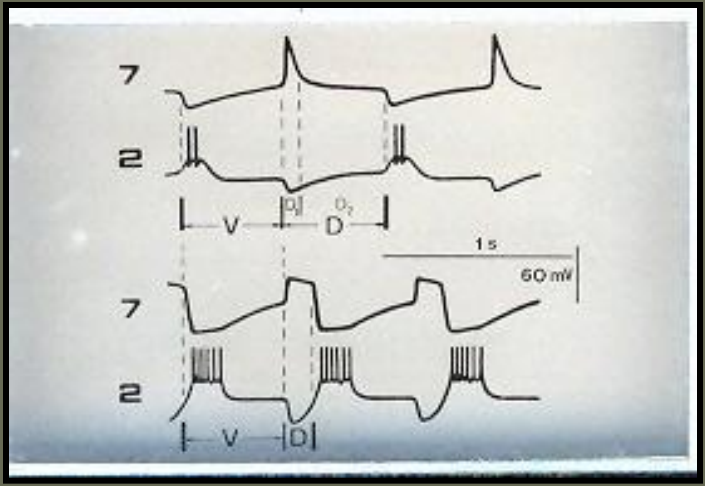






БАЛАНС НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ
влияет на мембранные свойства нейронов изолированного мозга и на выбор из репертуара эндогенных моторных ритмов.





У морского ангела *Clione limacina* сдвиг серотонин-дофаминового баланса приводит к изменению поведенческого состояния.
При сдвиге в пользу дофамина (добавление L-DOPA) моллюск меняет фоновое состояние (круизное плавание, *слева*) ***на состояние покоя.***

При сдвиге в пользу серотонина (добавление 5-HTP) круизное плавание меняется на охотничье (*справа*)***.***

Kabotyanski & Sakharov, 1984-85.

Смена аллюра, вызванная добавлением 5-HTP, сопровождается изменением мембранных свойств ключевых нейронов генератора.

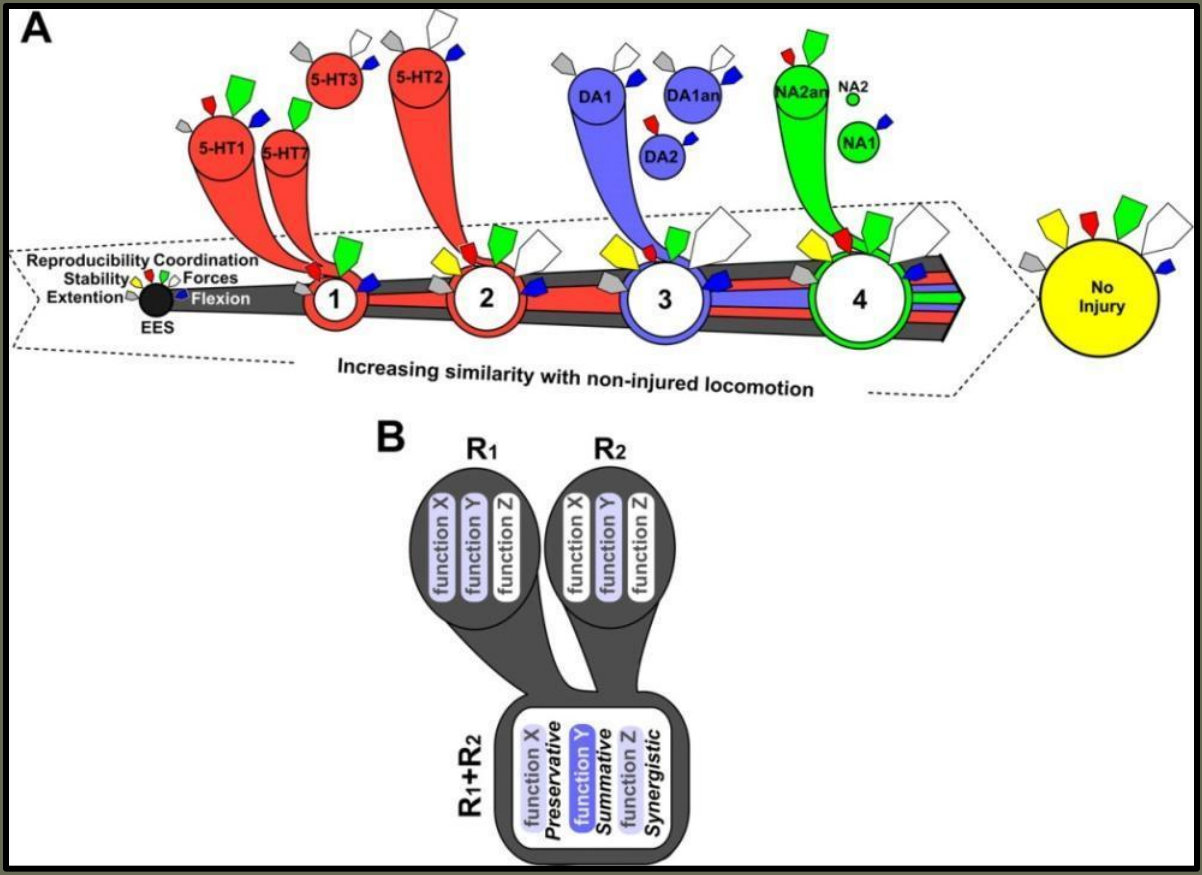
Наверху: **нейроны 7 и 2 при фиктивном круизном плавании.**

Внизу : **они же после перехода на охотничье плавание.**

Каботянский и Сахаров, 1990.

БАЛАНС НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ
влияет на снятие паралича, вызванного травмой спинного мозга.
Восстановление локомоторного CPG после инъекций 5-HT, DA и NA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНЫ В КЛИНИКУ.



Серия работ Ю.П. Герасименко и П.Е. Мусиенко (ИФ РАН) с коллаборaторами (Los Angeles, Stockholm, Великие Луки). Figs from J. Neurosci. 2011;31:9264-78, Science 2012. 336(6085):1182-85.

НЕЙРОННАЯ СЕТЬ
versus
ГЕТЕРОХИМИЧЕСКИЙ АНСАМБЛЬ

Вопрос: **Объяснима ли перестройка матрицы, на которой записана моторная программа?**

НЕТ – если оставаться в рамках старой истины (проволочный электрический мозг).

ДА – если опираться на знания о сигнальных молекулах.

ПО СУЩЕСТВУ, ЭТО ДРУГАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА, ДВА РАЗНЫХ МОЗГА.

Смена парадигм должна коснуться не только моторных, но и ментальных функций мозга.

Гипотеза: ***«Cognitive Pattern Generators»:***

Репертуар когнитивных актов также определяется ассортиментом врожденных и приобретённых генераторов.

Ann M. Graybiel,
MIT Department of Brain and Cognitive Sciences.

«For cognitive functions, there may be cognitive pattern generators, analogs of the central pattern generators we are familiar with in the motor sphere».

Schizophrenia Bulletin 1997. 23(3): 459-469.

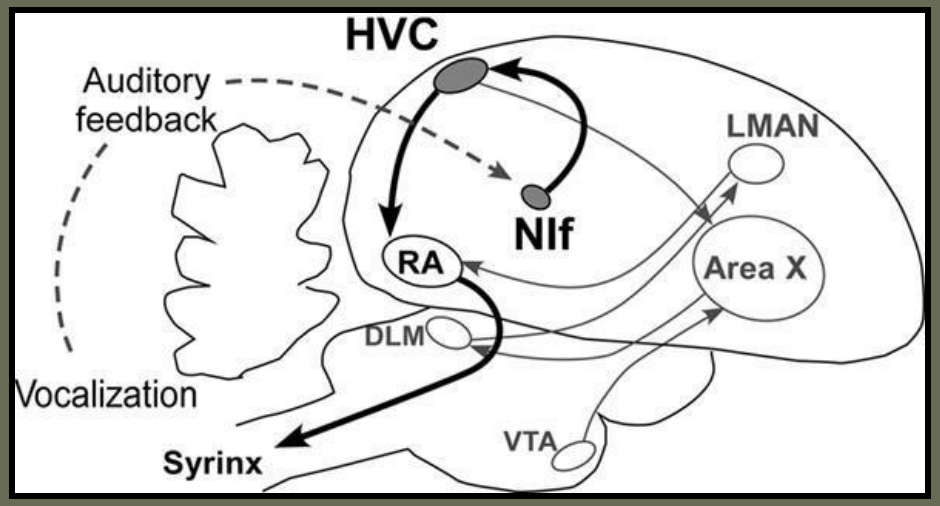
Дезорганизации психической сферы при продуктивных (позитивных) симптомах шизофрении характеризуется генерацией избыточных (воображаемых) психических феноменов (бред, галлюцинации), а также потерей связи между психическими феноменами (как реальными так и воображаемыми). Очевидно, что когнитивный репертуар представлен дискретными единицами, которые можно уподобить стереотипным актам моторного поведения ("fixed action patterns").

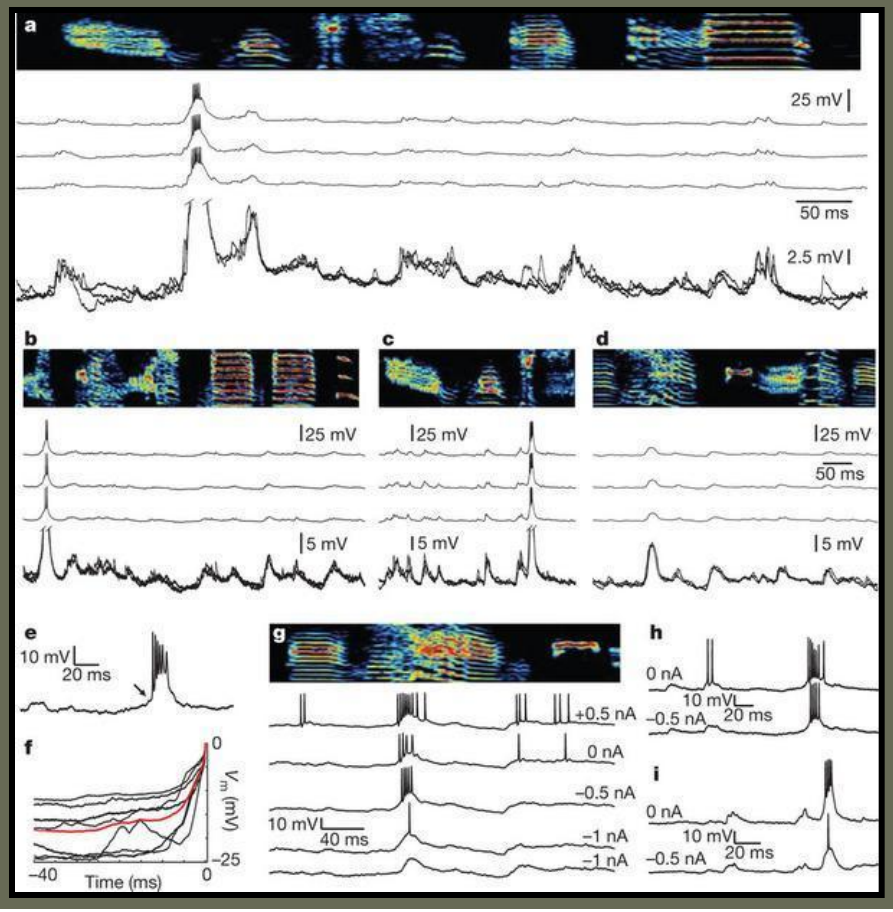
РЕПЕТИТОР И УЧЕНИК

Некоторые птицы учатся петь так же, как люди учатся говорить – подражая примеру старших сородичей.
Молодой самец зебровой амадины слушает песню учителя.
Затем будет пытаться повторить ее (даже во сне!).
СРАВНИВАЯ – С ЧЕМ?
По-видимому, с песней учителя, экспрессируемой **мысленно**.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ЭТОЙ МЫСЛИ
ДОСТУПЕН ИЗУЧЕНИЮ.

Центральный генератор вокализации певчих птиц – продвинутый объект нейроэтологии.





На зебровой амадине достигнут виртуозный уровень клеточного анализа.
Ведущие группы близки к изучению когнитивного аспекта механизмов вокализации.

Рис. из Nature 468, 394–399 (2010)

Общие черты моторных и когнитивных паттернов.

1. **Дискретность.** То есть, дискретнен и биологический субстрат (‘cell assembly’ мысли, по Хеббу, 1949).

2. **Иерархическая организация.**
   Напр., в локомоции: *фаза, цикл, серия циклов*;
   в речи: *фонема, слог, слово, фраза;*

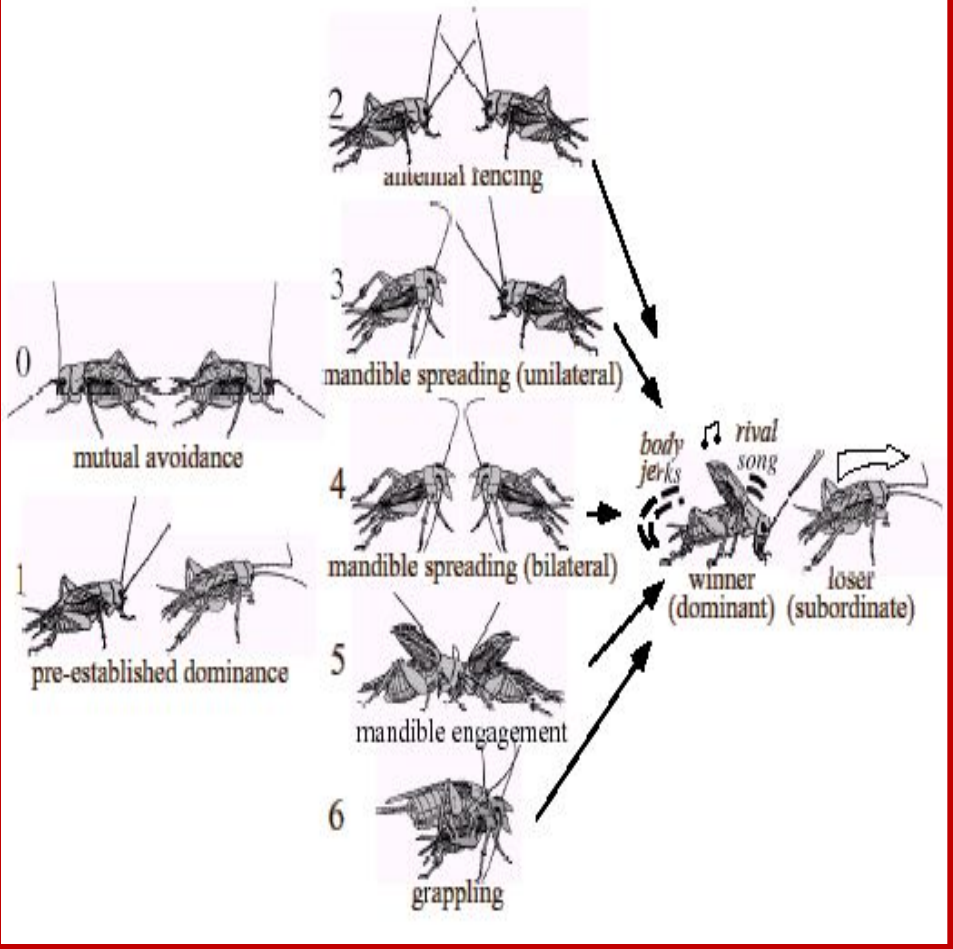
3. **Условия экспрессии**: не стимул, но санкция, разрешение на высвобождение, («санкционирующая афферентация», по П.К.Анохину).

4. **Параллелизмы в расстройствах** психики и моторики, а также **в способе действия антипсихотиков**.

Другой подход: ЭВОЛЮЦИОННАЯ ИСТОРИЯ МОЛЕКУЛ И ГЕНОВ, КОТОРЫМИ РЕГУЛИРУЮТСЯ КОГНИТИВНЫЕ АКТЫ ЧЕЛОВЕКА.

Китайская забава – сверчковые бои.

Зачем хозяин подбрасывает бойца перед боем?



В.Е. Дьяконова

ПОРАЖЕНИЕ В БОЮ повышает уровень эндогенных опиатов и ТЕМ подавляет агрессивность.

В. Дьяконова, серия статей

ПОЛЁТ ПЕРЕД БОЕМ повышает уровень октопамина и ТЕМ повышает агрессивность.

P. Stevenson, V. Dyakonova, et al., Journal of Neuroscience, 2005 • 25(6):1431–1441

АНАЛИЗ СВЕРЧКОВЫХ БОЁВ ПОКАЗАЛ,
что поведенческий контекст влияет на баланс нейроактивных молекул, а тот - на поведенческий статус.

В итоге возникла идея проекта «Эволюционные предпосылки оптимизации когнитивных функций физической нагрузкой»

ЧТО МЕШАЕТ

Инертность профессионального сообщества:
даже продвинутые группы описывают CPG
в понятиях электричества.

Не объяснён феномен метастабильности –
наличие у нейронного ансамбля
нескольких устойчивых состояний .

Мало внимания уделяется
социальному поведению нейронов –
механизмам самоорганизации ансамблей.

Нет математических моделей,
учитывающих гетерохимизм – коренное отличие
естественных ансамблей от искусственных сетей.

ВЧЕРАШНИЙ КОММЕНТАРИЙ (из письма Д.Д. Воронцова)

…Я очень рад вашему согласию выступить у Ушакова, особенно после того, как поглядел программу конференции. Там много модельщиков, и никто из них, кажется, не учитывает гетерохимизма нейронов. Мне кажется очень важным сказать в выступлении, что гетерохимический бульон трудно и, скорее всего, невозможно адекватно смоделировать в представлениях синаптических связей - у него другие свойства и возможности, включая чисто информационную ёмкость.

Мне обычно в этот момент приходят в голову молекулярные компьютеры, про которые много говорили в ранних 2000-х, а именно то, чем они отличаются от традиционных компьютеров.

Обычное возражение, которым традиционные модельщики отмахиваются, - нам, мол, проще задать функциональные отношения между нейронами в виде синаптических связей: не составит никакой проблемы навесить на каждую из них дополнительно по ярлыку типа "серотонин" или "ацетилхолин". А необходимо такое описание гетерохимической системы, когда подобные отмашки перестанут действовать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мозг выполнен биологическими средствами.
Паттерн-генерирующие ансамбли - опытная площадка,
на которой вырабатываются представления о биологическом мозге.

Очевидна необходимость множественности нейронных фенотипов,
сигнальных молекул и способов их действия.

Поведенческие акты не рефлекторны.
Моторная программа считывается с гетерохимического ансамбля
центральных нейронов (Central Pattern Generator).

Правдоподобна гипотеза считывания ментальных актов
с таких же или похожих клеточных матриц («Cognitive Pattern Generator»).

Прогресс рассмотренной области во многом обеспечен отечественной
наукой. Росту молодого учёного вредит модное нынче поветрие -
игнорировать работы соотечественников.

Спасибо за внимание.