

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ВПО «АКАДЕМИЯ СОЦИАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ»**

Кафедра общей психологии и психологии развития

**Учебно-методический комплекс по дисциплине
ФИЗИОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
(НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ Ч1)**

Для специальности:

030301

Психология

АСОУ, 2009 г.

Авторы-составители:

Хлудова Л.К., к.п.н., доцент кафедры общей психологии и психологии развития,
Лапшина Т.Н., к.п.н., ст. преп. кафедры общей психологии и психологии развития.

Учебно-методический комплекс по дисциплине «Физиология центральной нервной системы» составлен в соответствии с требованиями Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования 030301 «Психология».

Дисциплина входит в федеральный компонент цикла естественнонаучных дисциплин и является обязательной для изучения.

Одобрено Методическим советом
Протокол № _____
« _____ » _____ 2009 г.

Рекомендовано кафедрой:
Протокол № _____
« _____ » _____ 2009 г.
Зав. кафедрой _____

СОГЛАСОВАНИЯ:¹

Автор(ы): _____ Хлудова Л.К. « _____ » _____ 2009 г.
(подпись) (ф.и.о.)

_____ Лапшина Т.Н. « _____ » _____ 2009 г.
(подпись) (ф.и.о.)

Зав. кафедрой общей психологии и психологии развития
Доктор психол. наук, профессор _____ /Иванников В.А./ « _____ » _____ 2009 г.
(подпись) (ф.и.о.)

Смежные кафедры:

Зав. кафедрой практической психологии личности и индивидуального консультирования:
Доктор психол. наук, профессор _____ /Солдатова Г.У./ « _____ » _____ 2009 г.
(подпись) (ф.и.о.)

Декан психологического факультета: _____ /Солдатова Г.У./ « _____ » _____ 2009 г.
(подпись) (ф.и.о.)

Зав. библиотекой : _____ /Крылова И.В./ « _____ » _____ 2009 г.
(подпись) (ф.и.о.)

Учебный отдел:

_____ « _____ » _____ 2009 г.
(должность) (подпись) (ф.и.о.)

© Хлудова Л.К., Лапшина Т.Н., 2009

¹ При тиражировании в текст УМК не включается

СОДЕРЖАНИЕ

	№№ стр.
1. Цели и задачи дисциплины	4
2. Требования к уровню освоения дисциплины	4
3. Объем изучения дисциплины	5
3.1. Объем дисциплины и виды учебной работы	5
3.2. Распределение часов по темам и видам учебной работы	6-7
4. Содержание курса и методические рекомендации по его изучению	7-11
5. План и методические рекомендации по подготовке к семинарским занятиям.....	12-14
6. Технологическая карта самостоятельной работы студентов и методические рекомендации по организации самостоятельной работы ...	15-16
7. Тематика контрольных, самостоятельных работ и методические рекомендации по их выполнению	16-18
8. Вопросы и методические рекомендации по подготовке к экзамену	18-19
9. Учебно-методическое обеспечение дисциплины	20
9.1. Литература	20
9.2. Методическое и информационное обеспечение дисциплины	20
9.3. Материально-техническое обеспечение дисциплины	21
10. Приложения	21
10.1. Терминологический словарь	21-35
10.2. Задания для самостоятельной работы	35
10.3. Тексты для обсуждения	36-84

1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ КУРСА ФИЗИОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Целью курса является введение студентов в функциональную организацию нервной системы, нейронные механизмы организации рефлекторного поведения и принципы системной организации функций мозга.

Задачами курса является ознакомление студентов с основами физиологии нервной ткани и центральной нервной системы человека, обеспечивающей адекватное взаимодействие организма как целого с окружающей средой. Научить студентов использовать данные о функционировании нервной системы в изучении и формировании психических процессов, изменений мотивационно – эмоциональной сферы и сознания человека.

Научить студентов использовать данные об особенностях функционирования различных отделов нервной системы для понимания процессов нервной и эндокринной регуляции физиологических функций в целостной деятельности нервной системы и форм поведения, основанных на биологических мотивациях.

Помочь студенту выработать осознанное понятие об органичной и неразрывной связи между функциями мозга и психической деятельностью. Наряду с другими биологическими дисциплинами этот курс позволяет создать основу для полноценного изучения предметов, составляющих содержание специальности, и как неотъемлемую часть профессионального мировоззрения.

Сформировать у студентов понимание естественного происхождения психических процессов, неразрывного единства функций мозга и психической деятельности. Курс построен на базе данных современных методов исследований нервной системы и ее отдельных элементов с использованием результатов смежных областей науки.

2. Требования к уровню освоения содержания программы

В результате изучения дисциплины студенты должны:

знать	основы деятельности компонентов нервной ткани, механизмов взаимосвязи и взаимодействия нервной и эндокринной регуляции функций отделов центральной нервной системы, рефлекторной основе поведенческих и психических процессов
уметь	соединять психологические и физиологические знания в анализе высших психических функций человека, используя современные научные данные
приобрести навыки	анализа физиологических закономерностей деятельности нервной системы при осуществлении психических функций
владеть	категориальным аппаратом, навыками приобретения и использования физиологических знаний в различных отраслях

	психологии
иметь опыт	обсуждения механизмов работы нервной ткани и отделов ЦНС в целостной деятельности нервной системы и форм поведения, основанных на биологических мотивациях

2. ОБЪЕМ ИЗУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Дисциплина «Физиология центральной нервной системы» общим объемом 36 часов изучается в 1 семестре для специальности «Психология».

Программой дисциплины предусмотрено чтение лекций, проведение семинарских занятий, выполнение самостоятельной работы.

При проведении аудиторных занятий используются следующие методы обучения: опросы, контрольные работы, доклады, экспресс-опросы и т.д.

В процессе самостоятельной работы студенты выполняют 4 самостоятельные работы.

Изучение курса завершается экзаменом в 1 семестре для специальности «Психология».

Объем дисциплины и виды учебной работы

Очная форма обучения

Вид учебной работы в соответствии с учебным планом	030301 Психология
№ семестров	1
Аудиторные занятия (часов):	54
лекции	36
семинарские занятия	18
Самостоятельная работа (часов)	66
Всего часов на дисциплину	120
Текущий контроль	2 контрольные работы, 4 самостоятельные работы
Виды итогового контроля	Тестирование, экзамен

3.2. Распределение часов по темам и видам учебной работы

Очная форма обучения

Названия разделов и тем		Всего часов по учебному плану	Виды учебных занятий		
			аудиторные занятия, из них		Самостоятельная работа
			лекции	семинары	
1	Предмет и методы физиологии центральной нервной системы.	4	2		2
2	Принципы деятельности центральной нервной системы. Классификация нейронов. Функциональная система.	8	2	2	4
3	Физиология нервной ткани. Мембраны нервных клеток: ионные каналы.	8	2	2	4
4	Механизм передачи информации в синапсах. Виды синапсов, их функциональное значение.	10	4	2	4
5	Нейромедиаторы. Медиаторные системы.	12	4	2	6
6	Механизмы возникновения возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов. Механизм генерации потенциалов действия. Пейсмекерные потенциалы.	8	4		4
7	Механизмы пре- и постсинаптического торможения, его функциональное значение.	10	2	2	6
8	Электрическая возбудимость нервного волокна; механизм проведения нервных импульсов; скорости проведения нервных импульсов по разным типам нервных волокон.	8	2		6
9	Рефлекс - форма приспособительных реакций организма; классификация рефлексов. Вегетативные рефлекссы.	8	2	2	4
10	Эффекторные органы.	2			2
1	Двигательная функция центральной нервной	16	6	2	8

1	системы.				
1 2	Вегетативная функция центральной нервной системы. Центры вегетативной регуляции мозга.	10	2	2	6
1 3	Основы нейроэндокринной регуляции функций.	4	2		6
1 4	Интегративные механизмы регуляции поведения, основанного на биологических мотивациях.	8	2	2	4
	Всего часов:	120	36	18	66

4. Содержание курса и методические рекомендации по его изучению

Тема 1. Предмет и методы физиологии центральной нервной системы.

Определение предмета физиологии центральной нервной системы, ее место в структуре других естественных и гуманитарных наук. Методы физиологии центральной нервной системы. Основные этапы развития физиологии центральной нервной системы.

Вопросы для самопроверки:

1. Физиология центральной нервной системы, ее возникновение и исторические этапы развития.
2. Назовите и охарактеризуйте основные методы физиологии центральной нервной системы.
3. Какова роль физиологии ЦНС в формировании естественнонаучных взглядов специалистов - психологов?

Тема 2. Принципы деятельности центральной нервной системы. Классификация нейронов. Функциональная система.

Типы связей в центральной нервной системе; иерархические и локальные сети; нейронный ансамбль, нервный центр; функциональная система.

Вопросы для самопроверки:

1. Принципы функционирования нервной системы.
2. Виды классификации нейронов.
3. Иерархические, локальные и дивергентные связи в нервной системе.
4. Нейронный ансамбль, нервный центр.
5. Структура и свойства функциональной системы.

Тема 3. Физиология нервной ткани. Мембраны нервных клеток: ионные каналы.

Структура мембран нервных клеток; характеристика белковых компонентов мембран; ионные каналы мембраны, воротный механизм; ионный механизм мембранного потенциала; природа нервного импульса.

Вопросы для самопроверки:

1. Жидкостно-мозаичная структура мембран нервных клеток.
2. Белковые компоненты мембран нервных клеток, их характеристика.
3. Виды ионных каналов мембран, их селективность.
4. Воротные механизмы ионных каналов мембран.
5. Ионная природа мембранного потенциала нервных клеток.
6. Механизм генерации нервного импульса.

Тема 4. Механизм передачи информации в синапсах. Виды синапсов, их функциональное значение.

Виды синапсов, особенности их структуры и функционирования.

Вопросы для самопроверки:

1. Структура нервно-мышечного, химического и электрического синапсов.
2. Этапы синаптической передачи.
3. Нарушения синаптической передачи.
4. Функциональное значение передачи информации в синапсах.

Тема 5. Нейромедиаторы. Медиаторные системы.

Происхождение и химическая природа нейромедиаторов; ионотропное и метаботропное управление синапсами; отдельные медиаторные системы.

Вопросы для самопроверки:

1. Критерии выделения медиаторных веществ.
2. Природа нейромедиаторов.
3. Отдельные медиаторные системы.
4. Два способа управления постсинаптическими рецепторами.
5. Блокада действия медиаторов.

Тема 6. Механизмы возникновения возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов. Механизм генерации потенциалов действия. Пейсмекерные потенциалы.

Постсинаптические процессы: возбуждение, ионные механизмы генерации возбуждающих постсинаптических потенциалов. Генерация потенциалов действия (ПД) под влиянием ВПСР. Ионные механизмы генерации тормозных постсинаптических потенциалов. Пейсмекерный потенциал и авторитмическая активность.

Вопросы для самопроверки:

1. Ионный механизм возникновения возбуждающих постсинаптических потенциалов.
2. Генерация ПД после прихода возбуждающих постсинаптических потенциалов.
3. Ионный механизм генерации тормозных постсинаптических потенциалов.
4. Пейсмекерный потенциал, его функциональное значение.

Тема 7. Торможение. Механизмы пре - и постсинаптического торможения, его функциональное значение.

Пресинаптическое торможение. Постсинаптическое торможение. Другие виды торможения в нервной системе. Значение тормозных процессов в передаче информации в нервной системе.

Вопросы для самопроверки:

1. Механизмы пресинаптического торможения.
2. Механизмы постсинаптического торможения.
3. Возвратное, латеральное, нисходящее торможение.
4. Роль тормозных процессов в передаче информации в нервной системе.

Тема 8. Электрическая возбудимость нервного волокна; механизм проведения нервных импульсов по разным типам нервных волокон.

Электрическая возбудимость нервного волокна; механизм проведения нервных импульсов; скорости проведения нервных импульсов по разным типам нервных волокон.

Вопросы для самопроверки:

1. Механизм электрической возбудимости нервного волокна.
2. Механизм проведения нервных импульсов по нервным волокнам.
3. Скорости проведения импульсов по разным типам нервных волокон.

Тема 9. Рефлекс – форма приспособительных реакций организма; классификация рефлексов. Вегетативные рефлексы.

Простые рефлексы двигательной системы: растяжения, сухожильный, напряжения мышц, сгибательный и ритмический. Вегетативные рефлексы.

Вопросы для самопроверки:

1. Рефлекс – универсальная приспособительная реакция организма.
2. Классификация рефлексов.
3. Простые двигательные рефлексы: растяжения, сухожильный, сгибательный, напряжения мышц, ритмический.
4. Особенности вегетативных рефлексов организма.

Тема 10. Эффекторные органы.

Скелетные мышцы, механизм сокращения мышечного волокна; двигательные единицы; регуляция мышечных сокращений. Гладкие мышцы; сердечная мышца. Железы.

Вопросы для самопроверки:

1. Строение мышц организма: скелетных, гладких, сердечной.
2. Понятие двигательной единицы.
3. Механизм мышечного сокращения и регуляция мышечных сокращений.
4. Нервная регуляция желез внешней и внутренней секреции.

Тема 11. Двигательная функция центральной нервной системы.

Иерархия моторных систем; программы спинного мозга и ствола; планирование будущих действий вторичной моторной корой; первичная моторная кора, ее нисходящие пути. Функция мозжечка и базальных ганглиев в организации движений.

Вопросы для самопроверки:

1. Иерархия моторной системы организма.
2. Программы спинного мозга и ствола в исполнении движений.
3. Планирование произвольных действий вторичной моторной корой.
4. Выполнение движений первичной моторной корой, ее нисходящие пути.
5. Взаимодействие нейронов мозжечка и его вклад в поддержание позы и организацию движений.
6. Функция базальных ганглиев в организации движений.

Тема 12. Вегетативная функция центральной нервной системы.

Центры вегетативной регуляции спинного мозга и ствола; роль гипоталамуса в вегетативной функции нервной системы; механизмы регуляции кровообращения и дыхания.

Вопросы для самопроверки:

1. Центры вегетативной регуляции спинного мозга и ствола.
2. Гипоталамус – высший центр вегетативной регуляции мозга.
3. Стволовые механизмы регуляции кровообращения и дыхания организма.

Тема 13. Основы нейроэндокринной регуляции функций.

Роль гипоталамуса в регуляции гормонов передней доли гипофиза и нейрогипофиза; гормоны коры надпочечников, щитовидной, поджелудочной и половых желез. Гормональные изменения при развитии стрессовой реакции.

Вопросы для самопроверки:

1. Регуляция гипоталамусом выделения гормонов передней и задней долями гипофиза.
2. Роль гормонов коры надпочечников, щитовидной, поджелудочной и половых желез в регуляции реакций организма.
3. Гормоны, участвующие в развитии стрессовой реакции.

Тема 14. Интегративные механизмы регуляции поведения, основанного на биологических мотивациях.

Роль гипоталамуса, лимбической системы и миндалин в мотивациях; механизмы пищевого, питьевого и полового поведения.

Вопросы для самопроверки:

1. Участие гипоталамуса, структур лимбической системы и миндалин в мотивациях.
2. Механизмы поведения, обусловленного биологическими мотивациями.

Методические рекомендации по изучению курса

На данном этапе развития психологии как науки квалифицированному исследователю и практику невозможно обойтись без знаний процессов, лежащих в основе психических функций. Поэтому знания естественнонаучных дисциплин таких, как анатомия центральной нервной системы и физиология ЦНС, необходимы для успешного освоения психологических дисциплин. Многие психологические дисциплины, например, «Общая психология: познавательные процессы», «Общая психология: эмоции и мотивация», «Дифференциальная психофизиология и психология», «Клиническая психология», «Нейропсихология», «Возрастная психология и психофизиология» «Зоопсихология и сравнительная психология» опираются на знания естественнонаучных закономерностей строения, развития и функционирования нервной системы.

Подготовка студентов по физиологии центральной нервной системы необходима и для формирования целостного научного мировоззрения. Для полноценного усвоения содержания курса недостаточно просто прослушать курс лекций. Важно заинтересоваться естественнонаучными проблемами, попытаться стать активным участником семинаров, что предполагает самостоятельную, активную, творческую работу студентов.

Целесообразен следующий механизм работы студента:

1. Прежде чем приступить к изучению курса «Физиология центральной нервной системы» внимательно изучите содержание и структуру УМК.
2. Прочтите конспект прослушанной лекции, основную и дополнительную литературу по теме.
3. После ознакомления с материалом ответьте на вопросы для самопроверки.
4. Обсуждение и закрепление материала проводится на семинарских занятиях и в результате самостоятельной работы. Каждая тема курса должна быть «проработана» студентом.

5. Планы и методические рекомендации по подготовке к семинарским занятиям и самостоятельному изучению курса

Планы семинарских занятий

Семинар 1. Физиология ЦНС как наука

1. Предмет физиологии центральной нервной системы. Место этой дисциплины в системе естественных и психологических наук.
2. Методы физиологии центральной нервной системы. Инвазивные и неинвазивные методы.
3. Уровни изучения человека и животного в “neuroscience”.

Литература:

1. Шульговский В.В. «Основы нейрофизиологии». М.,Аспект Пресс, 2008,
Раздел «Введение». С. 1-8

Семинар 2. Физиология нервной ткани (4 часа)

1. Строение нейрона. Функции ядра и органелл клетки.
2. Структура мембран нервных клеток. Белковые компоненты мембран. Виды ионных каналов мембраны, их селективность. Воротный механизм каналов.
3. Ионный механизм мембранного потенциала. Потенциал покоя.
4. Ионный механизм генерации потенциала действия.

Литература:

1. Шульговский В.В. «Основы нейрофизиологии». М.,Аспект Пресс, 2008,
Часть I. Глава 2. с. 14-24
2. «Физиология человека» под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса, Москва «Мир», 1996,Т. 1.
Глава 2

Семинар 3. Механизмы передачи информации в ЦНС

1. Электрическая возбудимость нервного волокна; механизм проведения нервных импульсов; скорости проведения нервных импульсов по разным типам нервных волокон.
2. Виды синапсов. Особенности передачи нервного импульса в электрическом синапсе.
3. Химический синапс. Этапы синаптической передачи.
4. Нервно – мышечный синапс. Особенности структуры и функционирования.

Литература:

1. Шульговский В.В. «Основы нейрофизиологии». М.,Аспект Пресс, 2008, Часть I. Глава 2. с. 22-29.

Семинар 4. Медиаторные системы мозга

1. Нейромедиаторы: происхождение и химическая природа нейромедиаторов.
2. Рецепторы ионных каналов: ионотропное и метаботропное управление.
3. Холинергическая система. Дофаминергическая система.
4. Серотонинергическая система. Норадренергическая система.
5. Опиатная система.
6. Тормозные и возбуждающие аминокислоты: ГАМК, глутамат, глицин и др.

Литература:

1. Шульговский В.В. «Основы нейрофизиологии». М.,Аспект Пресс, 2008, Часть I. Глава 2. с. 29-35

Семинар 5. Возбуждение и торможение в нервной системе

1. Постсинаптические процессы: возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы.
2. Генерация потенциалов действия под влиянием ВПСП.
3. Пресинаптическое и постсинаптическое торможение. Другие виды торможения.
4. Пейсмейкерный потенциал, его функция в деятельности организма.

Литература:

1. «Физиология человека» под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса, Москва «Мир», 1996, Т. 1. Глава 3

Семинар 6. Рефлексы.

1. Понятие рефлекса. Классификация рефлексов. Рефлекторная дуга вегетативного и соматического рефлексов.

2. Простые рефлексы двигательной системы: растяжения, сухожильный, напряжения мышц, сгибательный и ритмический.

Литература:

1. Шульговский В.В. «Основы нейрофизиологии». М.,Аспект Пресс, 2008, Часть I. Глава 4.

2. «Физиология человека» под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса, Москва «Мир», 1996, Т. 2. Главы 16.1-2; 16.5-6; 19.1-2, 21.6

Семинар 7. Двигательная функция ЦНС (4 часа)

1. Скелетные мышцы, механизм сокращения мышечного волокна. Понятие двигательной единицы. Регуляция мышечных сокращений.
2. Двигательная функция центральной нервной системы.
3. Иерархия моторных систем: программы спинного мозга и ствола; планирование будущих действий вторичной моторной корой; первичная моторная кора, ее нисходящие пути.
4. Роль мозжечка и базальных ядер в организации движений.

Литература:

1. Шульговский В.В. «Основы нейрофизиологии». М.,Аспект Пресс, 2008, Часть I. Глава 5.
2. «Физиология человека» под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса, Москва «Мир», 1996, Т. 1. Главы 4-5

Семинар 8. Вегетативная функция ЦНС

1. Вегетативные рефлексы. Центры вегетативной регуляции спинного мозга и ствола.
2. Роль гипоталамуса в вегетативной функции нервной системы и гуморальной регуляции.
3. Автономия и вегетативная регуляция работы сердца. Регуляция дыхания.

Литература:

1. Шульговский В.В. «Основы нейрофизиологии». М.,Аспект Пресс, 2008, Часть I. Глава 5.
2. «Физиология человека» под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса, Москва «Мир», 1996, Т. 2. Главы 16.1-2; 16.5-6; 19.1-2, 21.6

Методические рекомендации по подготовке к семинарским занятиям

При подготовке к семинарским занятиям необходимо:

- внимательно ознакомиться с тематикой семинара;
- прочесть конспект текста лекции по теме, изучить рекомендованную литературу;
- составить краткий план ответа на каждый вопрос семинарского занятия;
- проверить свои знания, отвечая на вопросы для самопроверки;
- если Вам встретились незнакомые термины или имена, обязательно обратитесь к словарю и зафиксируйте их в Вашей тетради.

**6. ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТА САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ
И МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ
РАБОТЫ**

Разделы и темы для самостоятельного изучения	Виды и содержание самостоятельной работы	Формы контроля
Тема 1. Предмет Физиология ЦНС	1. Подготовка к семинару: изучите материал лекции по теме, составьте план ответа на каждый вопрос семинарского занятия, ответьте на вопросы для самопроверки.	1. Выступление на семинаре. 2. Участие в обсуждении темы.
Тема 2. Физиология нервной ткани	1. Изучите материал лекции по теме. 2. Ознакомьтесь с разделами литературы к семинарским занятиям и 9.1 № 1,2,3,4. 3. Ответьте на вопросы для самопроверки.	1.Сформулируйте принципы функционирования нервной системы. 2.Участие в обсуждении темы на семинаре. 3.Самостоятельная работа см. 7 № 1,2,11,22
Тема 3. Мембраны нервных клеток.	1. Изучите материал лекции по теме. 2. Ознакомьтесь с разделами литературы к семинарским занятиям и 9.1 № 1,2,3,4 3. Ответьте на вопросы для самопроверки.	1. Строение мембран нейронов. 2. Механизм образования потенциала покоя мембраны. 3. Механизм генерации потенциала действия. 4. Самостоятельная работа см.7 № 2, 3, 4, 7
Тема 4. Белковые компоненты мембран.	1. Изучите материал лекции по теме. 2. Ознакомьтесь с разделами литературы к семинарским занятиям и 9.1 № 1,2,3,4 3. Ответьте на вопросы для самопроверки.	1. Охарактеризуйте все белковые молекулы мембран и их функции. 2. Ионные каналы мембран. 3. Проведение нервного импульса. 4. Самостоятельная работа см.7 № 5,13
Тема 5. Механизмы синаптической передачи	1. Изучите материал лекции по теме. 2. Ознакомьтесь с разделами литературы к семинарским занятиям и 9.1 № 1,2,3,4,5. 3. Ответьте на вопросы для самопроверки.	1. Этапы синаптической передачи. 2. Виды синапсов, их функциональная роль. 4. Самостоятельная работа см.7 № 4,6,8,12,15

Тема 6. Двигательная функция центральной нервной системы.	1. Изучите материал лекции по теме. 2. Ознакомьтесь с разделами литературы к семинарским занятиям и 9.1 № 2,3,4. 3. Ответьте на вопросы для самопроверки.	1. Механизм мышечного сокращения 2. Двигательная единица. 3. Иерархия и роль отдельных структур моторной системы в организации движений. 4. Самостоятельная работа см.7 № 11,16,19-23
Тема 7. Вегетативная функция и регуляция поведения, основанного на биологических мотивациях	1. Изучите материал лекции по теме. 2. Ознакомьтесь с разделами литературы к семинарским занятиям и 9.1 № 2,3,4. 3. Ответьте на вопросы для самопроверки.	1. Вегетативные рефлексы. 2. Роль гипоталамуса в регуляции поведения. 3. Участие лимбической системы и миндалин в мотивациях и поведении. 4. Самостоятельная работа см.7 № 10, 17,18

Примечание: список используемой литературы может быть расширен использованием Интернет – ресурсов с обязательным внесением их в список использованных источников для самостоятельных работ.

7. Тематика контрольных, самостоятельных работ и методические рекомендации по их выполнению

1. Методы исследования функций центральной нервной системы.
2. Строение и основные свойства мембраны нейрона.
3. Природа и ионный механизм потенциалов действия.
4. Этапы синаптической передачи информации в центральной нервной системе.
5. Функции ионных каналов возбудимых мембран.
6. Возбуждающие и тормозные синапсы. Электрические синапсы.
7. Ионный механизм потенциала покоя, пейсмекерного потенциала.
8. Ионный механизм постсинаптических потенциалов.
9. Типы нервных волокон и скорости проведения по ним возбуждения.
10. Функции вегетативной нервной системы.
11. Рефлекторный принцип функционирования спинного мозга.
12. Нейромедиаторы. Отдельные типы медиаторов.
13. Механизм проведения потенциалов действия.
14. Функциональная роль разных видов торможения в центральной нервной системе.

15. Функциональное значение химических синапсов.
16. Рефлекс – простая приспособительная реакция центральной нервной системы.
17. Основные эффекторы организма: мышцы и железы.
18. Гипоталамус – важнейшая мотивационная структура мозга.
19. Иерархическая организация двигательной системы.
20. Роль мозжечка и базальных ганглиев в двигательной функции.
21. Механизмы организации произвольных движений.
22. Простые рефлексy спинного мозга.
23. Двигательная единица. Механизм мышечного сокращения.

Методические рекомендации по выполнению контрольных и самостоятельных работ

По курсу «Физиология центральной нервной системы» каждый студент выполняет две контрольные работы в аудитории и четыре самостоятельные работы. Темы контрольных работ, выполняемых в аудитории, определяет преподаватель. Поскольку курс предполагает «проработку» каждой темы, то тему самостоятельной работы студент может выбрать из предлагаемого списка тем контрольных работ. Студент может предложить свою авторскую версию темы контрольной работы, которая должна быть согласована с преподавателем. Объем самостоятельной работы составляет 6 - 15 тысяч знаков, что соответствует 2 - 5 листам печатного текста формата А 4, 12 шрифтом Times New Roman с одинарным межстрочным интервалом. На обложке указывается факультет, курс, группа, Ф.И.О. студента и тема самостоятельной работы. Страницы нумеруются и имеют поля. На первой странице пишется план работы (3-5 пунктов) с указанием страниц и приводится список использованной литературы (из 3-8 наименований).

Тема раскрывается студентом самостоятельно на основе прочитанных источников из списка предложенной основной и дополнительной литературы. Дословное переписывание текста должно оформляться как цитата со ссылкой на источник заимствования: например: (1, 15), где 1 – это номер источника в списке использованной литературы, а 15 – номер страницы, на которой находится цитируемый отрывок текста.

Самостоятельную работу нельзя строить на изложении и тем более переписывании одного из источников.

Работа проверяется преподавателем и может быть возвращена автору с замечаниями преподавателя. При этом проверяется самостоятельность выполнения работы, степень знания и понимания автором использованной литературы, в том числе на предмет использования готовых самостоятельных работ из сети Интернет. В случае если

самостоятельная работа выполнена некачественно, ее необходимо переделать. Если студент не выполнил самостоятельные работы в срок, он не допускается к экзамену.

Сроки сдачи самостоятельной работы – на следующем семинаре, после изучения соответствующей темы.

8. ВОПРОСЫ. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ К ЭКЗАМЕНУ

1. Типы управления ионными каналами.
2. Строение и основные свойства мембраны нейрона.
3. Морфофункциональная организация нейроглии.
4. Природа и ионный механизм потенциалов действия.
5. Синаптическая передача информации в центральной нервной системе.
6. Функции ионных каналов возбудимых мембран.
7. Возбуждающие и тормозные синапсы. Электрические синапсы.
8. Ионный механизм потенциала покоя, пейсмекерного потенциала.
9. Ионный механизм постсинаптических потенциалов.
10. Типы нервных волокон и скорости проведения по ним возбуждения.
11. Функции вегетативной нервной системы.
12. Рефлекторный принцип функционирования спинного мозга.
13. Функции симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.
14. Этапы развития и основные черты организации нервной системы.
15. Нейромедиаторы. Отдельные типы медиаторов.
16. Механизм проведения потенциалов действия.
17. Функциональная роль разных видов торможения в центральной нервной системе.
18. Функциональное значение химических синапсов.
19. Простые рефлексы центральной нервной системы.
20. Координация рефлекторной деятельности.
21. Основные эффекторы организма: мышцы и железы.
22. Иерархия двигательной системы.

23. Функции отделов двигательной системы в организации движений.
24. Гипоталамус – важнейшая мотивационная структура мозга.
25. Механизмы пищевого поведения.
26. Механизмы питьевого поведения.
27. Механизмы регуляции температуры тела.
28. Виды рефлексов.
29. Планирование будущих действий и механизм их реализации.
30. Принципы организации функциональных систем мозга.

Обязательным условием допуска студента к экзамену является посещение лекций, систематическая работа на семинарских занятиях, выполнение и представление в срок преподавателю 2 контрольных и 4 самостоятельных работ на положительную оценку. Активная работа студента в семестре и положительная оценка тестирования будет способствовать успешной сдаче экзамена.

Методические рекомендации по подготовке к экзамену

Желательно готовиться к экзамену в группе (2-3 чел).

Внимательно прочтите экзаменационные вопросы.

Распределите темы подготовки по блокам и дням.

Не надо зубурить материал, необходимо выделить ключевые моменты и уловить смысл и логику материала.

Составьте план ответа на каждый вопрос.

Изучив несколько вопросов, обсудите их с однокурсниками, проговорите основные положения ответа вслух.

Положительная оценка на экзамене складывается из умения оперировать понятиями, из знания конкретного материала и способности использовать знания или пользоваться в конкретных примерах. Ответ должен быть развернутым и аргументированным.

9. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

9.1. Литература

Основная:

1. Смирнов В.М. и др. Физиология центральной нервной системы: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. – М.: Академия, 2007.

Дополнительная:

2. Нейрон. Фундаментальное руководство под ред. Е. Н. Соколова, В.А.Филиппова, А.М.Черноризова, ООО «Компания Мир», изд. Тюм. Г У, 2008
3. Шульговский В.В. Основы нейрофизиологии. М.,Аспект Пресс, 2008
4. Физиология центральной нервной системы. Ред. Алейникова Т.В., Думбай В.Н., Кураев Г.А., Фельдман Г.П. Ростов н/Д., Феникс, 2000
5. Николс Дж. Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж.Фукс П.А. От нейрона к мозгу. М., УРСС,2003
6. Антонов В.Ф., Черныш А.М., Пасечник В.И. и др. Биофизика. М., Владос, 2000
7. «Физиология человека» под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса в 3-х томах. Москва «Мир», 1996.
8. Мозг: сборник статей. М., Мир, 1984
9. Шеперд Г. Нейробиология. В 2 томах. М., Мир, 1987
10. Кендел Э. Клеточные основы поведения. М., Мир, 1980
11. Шеррингтон Ч. Интегративная деятельность центральной нервной системы. Л.,Наука, 1989

9.2. Методическое и информационное обеспечение дисциплины

Студентам рекомендуется использовать конспекты лекций, тексты для обсуждения, приведенные в УМК, электронные словари и энциклопедии сети Интернет, в частности Википедия и др.

9.3. Материально - техническое обеспечение дисциплины

В процессе чтения лекций и проведения практических занятий используются мультимедийные технологии, в частности презентации на основе программы Microsoft PowerPoint, которая рекомендована к использованию студентам при подготовке докладов и самостоятельных работ.

10. Приложения

10.1 Терминологический словарь

Автоматия - способность некоторых клеток к самопроизвольной генерации возбуждения без действия внешних раздражителей

Автономная нервная система – см. Вегетативная нервная система

Агонист - вещество, действующее так же, как нейромедиатор или гормон, либо усиливающее действие нейромедиатора или гормона

Адаптация - процесс приспособления организма к меняющимся условиям среды

Адаптация рецепторов - процесс уменьшения активности рецепторов по мере действия раздражителя с постоянными физическими характеристиками

Адекватный раздражитель - специфический стимул, к которому рецепторные клетки наиболее чувствительны

Аденогипофиз - передняя железистая доля гипофиза, в которой образуются белковые гормоны: кортикотропин (АКТГ), тиреотропин (ТТГ), гонадотропины (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны), соматотропин (гормон роста) и пролактин

Аденозинтрифосфат (аденозинтрифосфорная кислота, АТФ) - высокоэнергетическое соединение, служащее универсальным аккумулятором и распределителем энергии в живых организмах, состоит из аденина, рибозы и трех остатков фосфорной кислоты

Аденозин-3', 5'-циклофосфат (цАМФ, циклический аденозинмонофосфат) -универсальный регулятор биохимических процессов в живых клетках, образуется из АТФ при участии фермента аденилатциклазы

Адреналин - гормон мозгового вещества надпочечников с физиологическим влиянием, аналогичным действием симпатических нервов

Адренорецепторы - специализированные участки постсинаптической мембраны, предназначенные для взаимодействия с катехоламинами и дофамином, относятся к метаботропным рецепторам

Аксонный холмик - конически расширенный участок начала аксона, являющийся интегративной или триггерной зоной, в которой постсинаптические потенциалы преобразуются в потенциалы действия

Аксо-аксональный синапс - функциональное соединение между окончанием аксона одного нейрона и аксоном другого нейрона

Аксо-дендритный синапс - функциональное соединение между окончаниями аксона одного нейрона и дендритами другого нейрона

Аксо-соматический синапс - функциональное соединение между окончаниями аксона одного нейрона и телом другого нейрона

Активная зона - специализированный участок цитоплазматической мембраны пресинаптического окончания, через который посредством экзоцитоза выделяется нейромедиатор

Актин - сократительный белок мышечных волокон

Анаболизм - совокупность процессов синтеза тканевых и клеточных структур, а также необходимых для жизнедеятельности соединений

Ангиотензин - биологически активный полипептид, повышающий артериальное давление, образуется в крови под влиянием ренина из синтезированного в печени предшественника - ангиотензиногена

Андрогены - мужские половые гормоны стероидного происхождения секретируемые половыми железами и сетчатой зоной коры надпочечников, наибольшей физиологической активностью среди них обладает тестостерон

Антагонист - вещество, действующее противоположно нейромедиатору или гормону, либо ослабляющее действие нейромедиатора или гормона

Ассоциативная кора - см. Кора ассоциативная

Астроцит - звездчатой формы клетка нейроглии, поддерживающая и защищающая нейроны, а также регулирующая концентрацию ионов во внеклеточном пространстве

Афазия - нарушение способности понимать чужую речь (**сенсорная** афазия Вернике) или конструировать собственную речь (**моторная** афазия Брока) вследствие повреждения определённых структур мозга

Афферентный - приносящий, центостремительный термин используется для характеристики нейронов или проводящих путей, доставляющих сигналы с периферии в ЦНС или к высшему центру переработки информации

Ацетилхолин - низкомолекулярный медиатор, использующийся в нервно-мышечных синапсах, вегетативной нервной системе и ЦНС

Ацетилхолинэстераза - фермент, расщепляющий ацетилхолин на холин и ацетат в после использования медиатора в холинэргических синапсах

Биогенные амины - класс низкомолекулярных нейромедиаторов, включающий серотонин, гистамин и катехоламины

Биоэлектрические потенциалы - электрические потенциалы, возникающие в живых системах в результате физико-химических процессов разделения положительных и отрицательных зарядов. К ним относятся мембранный потенциал покоя, рецепторный и постсинаптические потенциалы (возбуждающий или тормозной), потенциал действия

Бодрствование - уровень активности мозга, достаточно высокий для целенаправленного поведения; важнейшими признаками бодрствования являются сознание и мышление

Боль - неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения

Болевые рецепторы (синоним: **ноцицепторы**) - функционально выделяемая группа высокопороговых тканевых рецепторов, возбуждение которых при действии сильных

раздражителей (температурных, механических, химических) приводит к возникновению боли

Бунгаротоксин - пептид, выделенный из змеиного яда, специфически связывающий N-холинорецепторы нервно-мышечных синапсов

Вазопрессин (синоним: **антидиуретический гормон**) - пептид, секретируемый нейронами супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, накапливающийся в задней доле гипофиза; в высокой концентрации повышает артериальное давление

Вегетативная нервная система (синоним: **автономная нервная система**) - часть нервной системы, иннервирующая гладкие мышцы внутренних органов и кровеносных сосудов, сердце, кожу и внешнесекреторные железы; подразделяется на симпатический и парасимпатический отделы

Вегетативный ганглий - скопление тел постганглионарных нейронов вегетативной нервной системы, а также дивергирующих и конвергирующих к ним волокон преганглионарных нейронов, в качестве медиатора использующих ацетилхолин. Различают **симпатические ганглии** (симпатический ствол, крупные нервные сплетения в грудной и брюшной полости) и **парасимпатические**, которые расположены поблизости от иннервируемых органов или непосредственно в них

Вестибулярные ядра - находящиеся в продолговатом мозгу скопления тел нейронов, получающих информацию от вестибулярных рецепторов. Участвуют в распределении тонуса мышц, поддерживающих позу

Висцерорецепторы - подкласс интерорецепторов, расположенных во внутренних органах, включающий центральные и периферические хемо-, осмо- и барорецепторы

Внешняя секреция - выделение продуктов секреции железы через протоки на поверхность кожи, слизистой оболочки либо в полость (желудок, кишечник, носоглотка). Внешнесекреторной функцией обладают пищеварительные, потовые, слюнные, слезные и половые железы

Внутренняя секреция - выделение специализированными клетками гормонов в межклеточное пространство, а оттуда в кровь. Наряду с компактными эндокринными железами типа надпочечников или аденогипофиза к внутренней секреции способны отдельные диффузно расположенные клетки или группы таких клеток

Водно-солевой обмен - совокупность процессов распределения воды и электролитов между вне- и внутриклеточными пространствами организма, а также между организмом и внешней средой

Возбудимость - способность живых клеток отвечать на изменения внешней среды характерной для них активной реакцией возбуждения - генерацией потенциала действия. Мерой возбудимости является наименьшая сила раздражителя способная возбудить клетку такая сила называется пороговой

Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) - локальная деполяризация постсинаптической мембраны, обусловленная присоединением молекул медиатора к рецепторным участкам хемозависимых каналов, величина ВПСП градуально зависит от количества молекул медиатора, связавшихся с рецепторами

"Все или ничего" закон - эмпирически установленное правило по которому клетка отвечает максимальной реакцией (образование потенциала действия) на действие порогового или надпорогового раздражителя, а на действие подпорогового раздражителя не дает ответа

Вставочный нейрон – см. Интернейрон

Входные сигналы - местные градуальные потенциалы рецепторный или постсинаптический

Выходной сигнал - выделение из пресинаптического окончания аксона химического посредника, предназначенного для постсинаптической клетки

Габитуация (синоним **привыкание**) - постепенное уменьшение ответа на монотонно повторяющийся раздражитель, механизм габитуации связан с инактивацией тока ионов кальция в пресинаптическое окончание

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) - важнейший низкомолекулярный тормозной нейромедиатор в центральной нервной системе, взаимодействующий как с ионотропными, так и с метаботропными рецепторами

Гиперполяризация - увеличение значения мембранного потенциала, обычно приводящее к уменьшению возбудимости клетки

Глицин - аминокислота, которую некоторые тормозные интернейроны спинного и продолговатого мозга синтезируют для использования в качестве нейромедиатора

Глутамат - аминокислота, используемая многими нейронами головного и спинного мозга в качестве возбуждающего нейромедиатора, который может связываться с ионотропными рецепторами (НМДА и не-НМДА) и метаботропными рецепторами для глутамата

Глюкагон - пептидный гормон поджелудочной железы, повышающий уровень глюкозы в крови

Глюкокортикоиды - гормоны коры надпочечников кортизол и кортикостерон

Голубое пятно - небольшое скопление норадренэргических и дофаминэргических нейронов в боковой части ромбовидной ямки (верхний отдел продолговатого мозга и мост)

Гольджи рецепторы - разновидность проприоцепторов, расположенных в сухожилиях мышц и возбуждающихся при повышении мышечного напряжения

Гомеостаз - совокупность процессов, обеспечивающих поддержание или восстановление постоянства внутренней среды организма

Гонада - половая железа (**яичники** у женщин, **семенники** у мужчин); образует половые клетки и секретирует половые гормоны

Гормоны - биологически активные вещества, которые выделяются в кровь железами внутренней секреции, группами клеток или отдельными клетками и специфически действуют на другие клетки

Градуальный ответ - ответная реакция клетки, степень которой изменяется пропорционально силе раздражения

Гуморальная регуляция - регуляция жизнедеятельности органов и систем, осуществляемая биологически активными веществами, растворёнными в жидких средах организма

Давление осмотическое - сила, вызывающая движение растворителя (молекул воды) через полупроницаемую мембрану из области меньшей в область большей концентрации растворённого вещества

Двигательная единица - группа мышечных волокон и мотонейрон, который их иннервирует

Двигательная кора (синоним: **моторная кора**) - включает дорсолатеральную префронтальную область, осуществляющую планирование предстоящих действий; премоторные или вторичные моторные области (премоторная кора и добавочный моторный ареал), создающие конкретный план действий, а также находящиеся в прецентральных

извилинах первичную моторную кору, непосредственно управляющую движениями противоположной стороны тела

Двигательные ядра ствола - совокупности нервных клеток (вестибулярные, красные ядра, ретикулярная формация), модулирующие активность интернейронов и мотонейронов спинного мозга при выборе и сохранении необходимой позы и осуществлении всех видов движений

Деафферентация - прекращение проведения сенсорной информации от периферии к центру в результате нарушения анатомической или физиологической целостности чувствительных нервов

Декортикация - удаление или функциональное выключение коры больших полушарий мозга

Денервация - нарушение иннервации путем перерезки или повреждения нервов, иннервирующих тот или иной орган

Деполаризация - уменьшение величины мембранного потенциала клетки, обусловленное вхождением в неё положительных зарядов

Дивергенция - вариант взаимодействия нейронов, при котором одна пресинаптическая клетка ветвями своего аксона образует синапсы с несколькими постсинаптическими нейронами

Дистальный - расположенный дальше от центра или срединной линии тела

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота: содержащийся в клеточном ядре биополимер, кодирующий информацию о синтезе белка и определяющий наследственную передачу признаков и свойств организма

Доминанта - временно преобладающая над другими функциональная система мозга ("очаг возбуждения")

Дыхательный центр - система взаимосвязанных нейронов, управляющих процессом внешнего дыхания и находящихся в ретикулярной формации ствола

Железа потовая - трубчатая железа, расположенная в толще кожи, потовые железы участвуют в терморегуляции и регуляции водно-солевого обмена, их деятельность контролируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы

Железы слюнные - три пары внешнесекреторных желез (околоушные, подчелюстные, подъязычные), продуцирующие слюну в полость рта

Инсулин - пептидный гормон поджелудочной железы, понижающий уровень сахара в крови, способствующий утилизации глюкозы и синтезу углеводов, жиров и белков в клетках

Интегративная зона - функциональная область нейрона, в которой наиболее вероятна суммация местных потенциалов (постсинаптических или рецепторных) и возникновение потенциала действия, в большинстве нейронов эту область представляет аксонный холмик, в сенсорных нейронах - ближайший от чувствительных окончаний перехват Ранвье

Интернейроны - одна из функциональных разновидностей нейронов, преобладающая в центральной нервной системе

Интерорецепторы - многочисленная группа рецепторов, расположенных во внутренних органах, тканях и сосудистом русле и возбуждающихся при изменениях каких-либо параметров внутренней среды организма

Интрафузальные волокна - специализированные мышечные волокна, находящиеся в веретёнах и содержащие чувствительные нервные окончания - проприоцепторы, которые возбуждаются при сокращении этих волокон и при растяжении мышцы

Калий - концентрация ионов калия в клетках намного выше, чем во внеклеточной жидкости, в связи с их диффузией из клеток по градиенту концентрации возникает мембранный потенциал

Каналы ионные - трансмембранные белки, обеспечивающие пассивный ток ионов через клеточную мембрану; в нервной клетке ток ионов через каналы создаёт мембранный потенциал и приводит к её возбуждению. Большинство каналов различаются избирательной проницаемостью для различных катионов и анионов

Каналы пассивные - открытые в состоянии покоя каналы, через которые осуществляется прежде всего ток ионов калия, что приводит к образованию мембранного потенциала покоя

Каналы потенциалзависимые (синоним электрически управляемые каналы) - каналы, открытое или закрытое состояние которых определяется величиной трансмембранной разности потенциалов; с использованием этих каналов в интегративной зоне связано возникновение потенциалов действия

Каналы, управляемые механически - специализированные каналы механорецепторов, открывающиеся при действии на клетку давления, растяжения или вибрации и преобразующие энергию внешних стимулов в электрический ответ

Каналы хемозависимые - ионные каналы, открытие или закрытие которых определяется присоединением специфических химических соединений - нейромедиаторов

Катаболизм - совокупность процессов распада тканевых и клеточных структур, а также расщепления сложных соединений для энергетического или пластического обеспечения жизнедеятельности

Катехоламины - гормоны мозгового вещества надпочечников, нейромедиаторы симпатического отдела вегетативной нервной системы (адреналин, норадреналин)

Кодирование сенсорное - процесс преобразования информации о внешнем стимуле в последовательность нервных импульсов нейронов сенсорной системы

Конвергенция - способ взаимодействия нейронов, при котором два или несколько пресинаптических нейронов образуют синапсы с одним постсинаптическим нейроном

Коннексон (-ы) - специализированные трансмембранные белки пресинаптической и постсинаптической мембран, участвующие в образовании электрических синапсов

Комиссуротомия - хирургическое разделение полушарий путем перерезки мозолистого тела

Кора первичная моторная - расположена в передних центральных извилинах мозга, организована соматотопически, участвует в создании программы конкретных движений

Кора премоторная - является вторичной моторной корой, разделяется на премоторную область и добавочный моторный ареал, участвует в создании плана предстоящих действий

Корешок спинномозгового нерва - всякий спинномозговой нерв начинается двумя корешками: передним - двигательным и задним - чувствительным, каждый из которых образуют аксоны эфферентных или афферентных нейронов

Кортизол - гормон коры надпочечников стероидного происхождения, относится к глюкокортикоидам, является основным гормоном стресса

Кортикостероиды - стероидные гормоны коры надпочечников, подразделяются на глюкокортикоиды (кортизол и кортикостерон) и минералкортикоиды (альдостерон)

Лабильность - функциональная подвижность клетки, определяемая наибольшей скоростью перехода от покоя к возбуждению и снова к покою, **мерой лабильности** служит максимальное число потенциалов действия, генерируемых в клетке за единицу времени

Либерины - нейросекреты некоторых клеток гипоталамуса, выделяющиеся в кровь и стимулирующие образование гормонов передней доли гипофиза

Лиганд - химическое вещество, связывающееся с рецепторным белком мембраны клетки, лигандами являются нейромедиаторы, гормоны, биологически активные вещества и фармацевтические препараты

Лимбическая система - совокупность функционально связанных друг с другом структур мозга, расположенных в виде кольца в области соединения ствола и полушарий мозга, участвует в формировании мотиваций и эмоций

Липиды - не растворяющиеся в воде жироподобные вещества, входят в состав биологических мембран, образуют энергетический запас, определяют особенности проведения нервных импульсов и т. д.

Локализационизм - теория, объясняющая выполнение специфических функций нервной системы определенными ее частями, специализированными для этих функций

Магнитоэнцефалография - метод регистрации слабых магнитных полей, обусловленных биоэлектрической активностью мозга, позволяет получить динамическое пространственное представление об активности определенных регионов мозга

Медиатор(-ы) (синонимы **нейромедиатор, нейротрансмиттер**) - биологически активные вещества, выделяемые нервными окончаниями в качестве химического посредника для передачи сигнала постсинаптической клетке

Мембрана постсинаптическая - воспринимающая часть синаптического контакта, к которой подходит окончание другой нервной клетки, содержит рецепторные белки со специфической чувствительностью к определенным нейромедиаторам

Мембрана пресинаптическая - участвующая в образовании синапса часть пресинаптической клетки, через активные зоны пресинаптической мембраны происходит выделение молекул медиатора в синаптическую щель

Мембранный потенциал - разность электрических зарядов между наружной и внутренней сторонами клеточной мембраны

Метаболиты - промежуточные или конечные продукты обмена веществ, образующиеся в результате биохимических реакций внутри клетки

Механорецепторы - чувствительные нервные окончания, в которых электрический ответ возникает в результате механического смещения или деформации рецепторного участка

Миозин - сократительный белок мышечных волокон

Модальность - совокупность сходных сенсорных ощущений, обеспечиваемых активацией определенной сенсорной системы

Мотивация - физиологический механизм активирования хранящихся в памяти следов (энграмм) тех внешних объектов, которые способны удовлетворить имеющуюся у организма потребность, и тех действий, которые могут привести к ее удовлетворению

Мотивационная система - функционально связанные области мозга, деятельность которых способна привести к удовлетворению потребности, включает в себя дофаминэргические структуры мозга, от активности которых зависит получение удовольствия

Мотонейрон (-ы) - эфферентные нейроны, переносящие информацию из центральной нервной системы к скелетным мышцам. Подразделяются на **альфа-мотонейроны**,

иннервирующие экстрафузальные мышечные волокна и обеспечивающие сокращения мышцы, и **гамма-мотонейроны**, иннервирующие интрафузальные волокна, являющиеся рецепторами растяжения мышц - с их помощью регулируется длина мышцы

Моторная система - функционально связанные области мозга, обеспечивающие планирование, программирование и регуляцию движений

Мышечное веретено - соединительнотканная капсула, внутри которой находятся видоизмененные мышечные волокна (интрафузальные), соединенные с чувствительными окончаниями и являющиеся рецепторами растяжения мышцы

Мышечное волокно - функциональная единица поперечнополосатой мышцы образованная слиянием многих клеток, содержит большое количество миофибрилл, создающих характерную поперечную исчерченность и обеспечивающих сокращения мышцы

Мышечный тонус - постоянно поддерживаемое небольшое сокращение мышц, определяющее их сопротивление давлению и растяжению, а также способствующее поддержанию определенной позы

Насос натрий-калиевый - трансмембранный белок, переносящий через клеточную мембрану ионы натрия и калия против электрохимических градиентов, за один цикл работы насос выносит из клетки три иона натрия и вносит в клетку два иона калия, используя для этого энергию одной молекулы АТФ

Научение - относительно стойкое изменение поведения, обусловленное сохранением в памяти следов о предшествующем опыте

Нейрогипофиз - задняя доля гипофиза, в которой заканчиваются аксоны ней-росекреторных клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса выделяющие в кровь свои нейрогормоны вазопрессин и окситоцин

Нейромедиатор - см Медиатор

Нейромодулятор (-ы) - химические вещества, обычно относящиеся к нейропептидам, которые усиливают или ослабляют действие нейромедиаторов

Нерв - совокупность нервных волокон проводящих электрические сигналы от рецепторов в центральную нервную систему или от центральной нервной системы к эффекторам

Нервно-мышечный синапс - место иннервации мышцы, образуемое окончаниями аксона мотонейрона и концевой пластинкой, являющейся постсинаптической мембраной

Нервный импульс - потенциал действия, распространяющийся по нервному волокну благодаря возбуждению его мембраны

Нервный центр - сочетание нейронов, связанных друг с другом синапсами и согласованно включающихся в регуляцию определенной функции или в осуществление рефлекторного акта

Нервста потенциал - равновесный потенциал для определенного вида ионов

Норадреналин - низкомолекулярный медиатор симпатического отдела вегетативной нервной системы, наряду с адреналином выделяется мозговым веществом надпочечников в качестве гормона

Ноцицептор (-ы) (синоним болевые рецепторы) - свободные нервные окончания сенсорных нейронов, чувствительные к повреждающим раздражителям, отличаются высоким порогом реакции

Обратная связь - механизм непрерывного слежения за величиной какого-либо параметра, позволяющий точно и своевременно регулировать его в случае отклонения от заданного значения

Общий конечный путь - принцип организации эффекторной реакции, основанный на конвергенции различных проводящих путей к одной и той же эфферентной клетке (мотонейрону)

Ориентировочный рефлекс - ответная реакция на изменения окружающей среды, состоящая из приспособительных действий для наилучшего восприятия раздражителя (поворот головы, глаз, тела в его сторону, прислушивание, принюхивание и т. п.), в терминологии И. П. Павлова "рефлекс что такое"

Осморецептор (-ы) - разновидность интерорецепторов, отличающаяся избирательной чувствительностью к изменениям осмолярности тканевой жидкости и крови

Осмоз - транспорт растворителя из области меньшей концентрации в область большей концентрации растворенного вещества через полупроницаемую мембрану (например, клеточную)

Память - способность живых систем к приобретению и использованию опыта. В зависимости от длительности хранения память подразделяется на **кратковременную и долговременную**

Память имплицитная (синоним процедурная) - хранение информации, которая может использоваться без участия сознания для осуществления какой-либо привычной деятельности, например двигательной, а также хранение информации, приобретенной в результате ассоциативного (условный рефлекс) или неассоциативного (габитация, сенситизация) научения

Память эксплицитная (синоним декларативная) - хранение осознанно извлекаемой информации о людях и окружающем мире, подразделяется на **эпизодическую и семантическую**

Параллельная переработка информации - использование нескольких параллельных нейронных путей для передачи однородной информации или для переработки разных компонентов одной модальности (например, о форме, движении и цвете объекта, воспринимаемого с помощью зрительной сенсорной системы)

Парасимпатическая нервная система - часть вегетативной нервной системы функцией которой является поддержание постоянства внутренней среды организма на протяжении длительного времени, восстановительные процессы и запасание энергии (трофотропная функция)

Перехваты Ранвье - повторяющиеся через регулярные промежутки участки аксона, свободные от миелинового покрытия, служат для быстрого, сальтаторного (скачкообразного) проведения возбуждения

Пластичность - способность нервных элементов к перестройке функциональных свойств под влиянием длительных внешних воздействий или при очаговых повреждениях нервной ткани

Поведение - форма жизнедеятельности человека и животных, которая изменяет вероятность и продолжительность контакта с внешним объектом способным удовлетворить имеющуюся у организма потребность

Поджелудочная железа - железа пищеварительной системы, обладающая одновременно экзокринными и эндокринными функциями, в ее эндокринных клетках образуются гормоны инсулин и глюкагон

Поза - фиксированное положение тела или его отдельных частей в условиях гравитационного поля Земли, служит исходным моментом для движения

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - метод прижизненного исследования активности регионов мозга, основанный на сочетании компьютерной томографии с введением короткоживущих радиоизотопов, которые поглощаются областями мозга с наибольшей метаболической активностью

Полиграфия - одновременная регистрация нескольких физиологических параметров (биоэлектрическая активность мозга, сердца, мышц, частота сокращений сердца и частота дыхания, величина артериального давления, характер потоотделения и т. д.)

Половые железы – см. Гонады

Поляризация мембраны - обусловленное током ионов через каналы неравенство электрических зарядов на разных сторонах мембраны

Порог - минимальная сила раздражителя, вызывающая специфическую ответную реакцию

Пост- - приставка со значением "находящийся позади, за чем-либо, следующий после чего-либо"

Постсинаптический потенциал (ПСП) - локальное градуальное изменение мембранного потенциала клетки, возникающее при действии на нее входного сигнала (нейротрансмиттера), различают возбуждающий ПСП (деполяризующий) и тормозной ПСП (гиперполяризующий)

Потенциал действия - кратковременная деполяризация мембраны, возникающая по принципу "все или ничего", с быстрой последующей реполяризацией, имеет амплитуду около 100 мВ, возникает в интегративной зоне и проводится по аксону до его окончания

Потенциал покоя - трансмембранная разность потенциалов в состоянии физиологического покоя мембраны, преобладание отрицательных зарядов на внутренней стороне клеточной мембраны обусловлено диффузией катионов калия из клетки по концентрационному градиенту, величина потенциала покоя у различных нейронов варьирует от -40 до -80 мВ, в среднем около -65 мВ

Потенциация - увеличение амплитуды постсинаптического потенциала, наблюдающееся при возникновении повторяющихся с малым интервалом потенциалов действия в пресинаптическом нейроне, феномен объясняют накоплением ионов кальция в пресинаптическом окончании

Потребность - специфическая сила живых организмов, обеспечивающая их связь с внешней средой для самосохранения и саморазвития, потребности подразделяются на витальные (биологические), социальные и идеальные

Проводимость - способность живых тканей проводить возбуждение вдоль своих структур

Проводящая система сердца - совокупность образований атипичической мускулатуры (узлов, пучков, волокон), обладающих способностью генерировать возбуждение и проводить его ко всем отделам сердечной мышцы, обеспечивая их координированные сокращения

Проводящие пути центральной нервной системы - тесно расположенные нервные волокна, соединяющие различные отделы ЦНС, объединённые в системы, характеризующиеся общностью морфологического строения и функции

Проксимальный - расположенный ближе к центру или срединной линии тела

Проприоцептор (-ы) - механорецепторы, обеспечивающие получение информации о положении различных частей тела, разделяются на рецепторы мышечных веретён, сухожильные рецепторы Гольджи и суставные рецепторы

Раздражимость - способность живых тканей переходить из состояния физиологического покоя в состояние активности под влиянием определённых факторов внешней или внутренней среды (раздражителей)

Раздражитель (-и) - факторы внешней или внутренней среды и их изменения, которые оказывают на чувствительные окончания (рецепторы) влияние, изменяющее их активность

Разряд - синоним термина "потенциал действия", используемый для описания импульсной активности нейронов

Реакция - ответ организма на те или иные внешние или внутренние раздражения

Резистентность (синоним **сопротивляемость**) - устойчивость организма к действию повреждающих факторов среды; обеспечивается механизмами гомеостатического регулирования

Ренин-ангиотензинная система - гормональная система, участвующая в регуляции артериального давления и содержания натрия в организме. Образующийся в почках ренин выделяется в кровь, где превращает белковую молекулу ангиотензиногена в ангиотензин I, который в лёгких превращается в ангиотензин II, он повышает артериальное давление и стимулирует образование в коре надпочечников альдостерона

Реншоу клетки - интернейроны спинного мозга, возбуждаемые мотонейронами и затем тормозящие активность этих мотонейронов по принципу возвратного торможения

Рефлекс - закономерная целостная стереотипная реакция организма в ответ на изменения внешней или внутренней среды, которая осуществляется при обязательном участии центральной нервной системы, возникает на генетически predetermined взаимодействии афферентных нейронов с интернейронами и эфферентными нейронами, образующими рефлекторную дугу

Рефлекторная дуга - совокупность элементов, необходимых для осуществления рефлекса; состоит из рецепторов, афферентных нейронов, интернейронов, эфферентных нейронов и эффекторов (рабочих органов)

Рефрактерность - возникающее во время возбуждения и следующее за ним кратковременное состояние временной невозбудимости мембраны и инактивации натриевых каналов; в связи с этим возникновение нового потенциала действия невозможно или затруднено

Рецептор (-ы) - 1) высокоспециализированное образование, способное воспринять, трансформировать и передать энергию внешнего стимула в нервную систему и 2) мембранные белки, имеющие участки, специфически связывающие определённые молекулы (нейромедиаторы, гормоны, биологически активные вещества).

Рецепторный потенциал - локальное изменение мембранного потенциала рецепторной клетки (первичного сенсорного нейрона), возникающее при действии раздражителя и распространяющееся пассивно

Секрет - специфический продукт жизнедеятельности клетки, выполняющий определённую функцию и выделяющийся на поверхность эпителия или во внутреннюю среду организма

Секрция - процесс образования в клетке специфического продукта определённого функционального назначения и последующего его выделения из клетки

Сенситизация - усиление обычного ответа на нейтральный раздражитель; повышение чувствительности.

Сенсорная система - совокупность определённых структур центральной нервной системы, связанных нервными путями с рецепторным аппаратом и друг с другом; их функцией является анализ раздражений одинаковой физической природы, который завершается кодированием внешнего сигнала

Серотонин - биологически активное соединение из группы биогенных аминов, служит нейромедиатором, стимулирует перистальтику кишечника, действует на гладкую мускулатуру некоторых сосудов, участвует в развитии аллергических реакций

Симпатическая нервная система - часть вегетативной нервной системы, управляющая реакциями борьбы и бегства; тела преганглионарных нейронов расположены в боковых рогах грудного отдела и 2-3 верхних сегментах поясничного отдела спинного мозга

Синапс - область функционального соединения одного нейрона с другим или нейрона с эффектором, где происходит передача нервных сигналов от одной клетки к другой

Синапс химический - синапс, в котором из окончания пресинаптического нейрона выделяется нейромедиатор, связывающийся со специфическими рецепторами постсинаптической клетки, вследствие этого возникает возбуждающий или тормозной постсинаптический потенциал

Синапс электрический - соединение пресинаптического и постсинаптического нейронов с помощью особой разновидности ионных каналов, через которые происходит ток положительных зарядов, деполяризующих постсинаптическую мембрану

Синаптическая бляшка - утолщение на конце каждой ветви аксона пресинаптической клетки, в нем содержатся секреторные пузырьки с медиатором

Синаптическая щель - узкое пространство между синаптической бляшкой и постсинаптической мембраной, заполненное жидкостью, напоминающей по составу плазму крови, ширина синаптической щели в химических синапсах 20-40 нм, в электрических - 2-4 нм

Стимул – см. Раздражитель

Стресс - совокупность всех неспецифических изменений, возникающих под влиянием любых сильных воздействий (стрессоров) и сопровождающихся перестройкой защитных систем организма, при длительном действии стрессоров развивается адаптационный синдром, характеризующийся увеличенной продукцией гормонов гипофиза и коры надпочечников

Стресс психозэмоциональный - разновидность стресса, возникающая при воздействии факторов информационной природы, связанных с характером деятельности, межличностными отношениями, необходимостью альтернативного выбора

Стрессор (-ы) - факторы, вызывающие стресс: тяжелая работа, охлаждение, перегревание, боль, недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе, лишение пищи, воды, переживание угрозы безопасности, межличностные конфликты, утрата близкого человека и т.п.

Суммация временная (синоним **последовательная суммация**) - увеличение амплитуды постсинаптического потенциала вследствие ритмического возбуждения пресинаптического нейрона через короткие промежутки времени

Суммация пространственная - сложение небольших постсинаптических потенциалов, возникающих в нескольких регионах нейрона и пассивно распространяющихся к интегративной зоне, где общая сумма сдвигов достигает в итоге критического уровня деполяризации, обычно происходит в результате конвергенции афферентных сигналов к одной клетке

Сухожильный рефлекс - рефлекторное сокращение мышцы в ответ на растяжение, обеспечивается моносинаптической рефлекторной дугой

Тактильные рецепторы - расположенные в коже механорецепторы, возбуждающиеся при внешних механических воздействиях (прикосновение, давление)

Тетанус - сильное и длительное сокращение мышцы, наблюдающееся при высокой частотной ритмической активности мотонейронов

Тироксин (синоним- **тетраiodтиронин**) - содержащий йод гормон щитовидной железы, ускоряющий окислительные реакции в организме

Тонус вегетативных нервов - наблюдающаяся у многих вегетативных нейронов фоновая спонтанная активность, способность самопроизвольно генерировать потенциалы действия в условиях покоя

Тонус мышц - состояние частичного сокращения мышцы, при котором ее напряжение не производит движение, обеспечивается активностью нервной системы

Торможение - местный процесс, приводящий к угнетению или предупреждению возбуждения, не может активно распространяться по нервным структурам

Торможение возвратное - нейрон одной из коллатералей своего аксона возбуждает тормозной интернейрон, который действует на дендриты или тело возбуждавшего его нейрона.

Торможение латеральное - наблюдающееся в переключательных ядрах сенсорных систем и опосредованное тормозными интернейронами, угнетающее действие передающих сенсорную информацию клеток на соседние; латеральное торможение создаёт контраст, выделяющий сенсорный сигнал

Торможение нисходящее (синоним; **центральное** торможение) - уменьшение активности нейронов спинного мозга, связанное с активацией действующих на них тормозных интернейронов, активированных, в свою очередь, нисходящими из головного мозга путями

Торможение постсинаптическое - гиперполяризация постсинаптической клетки, вызванная действием тормозных нейронов и уменьшающая вероятность возникновения потенциалов действия в постсинаптической клетке

Торможение пресинаптическое - действие тормозного нейрона на аксон возбуждающего нейрона, приводящее к уменьшению количества выделяющегося из его окончания нейромедиатора

Торможение реципрокное - ограничение возбуждения нейрона (или группы нейронов) тормозными интернейронами, которые активируются другим возбуждённым нейроном (группой нейронов)

Тормозные нейроны - интернейроны, вызывающие гиперполяризацию постсинаптических клеток и осуществляющие постсинаптическое или пресинаптическое торможение

Транспорт через мембрану - перемещение веществ в клетку или из неё; различают осуществляемый за счёт энергии какого-либо градиента пассивный транспорт (диффузия, осмос, фильтрация) и активный транспорт - перенос веществ против градиентов за счёт энергии метаболических процессов

Триггерная зона - см. Интегративная зона

Фермент - биологический катализатор белковой природы, ускоряющий определённую химическую реакцию.

Физиология - наука, изучающая жизнедеятельность организма и его частей (систем, органов, тканей, клеток), выявляющая причины, механизмы и закономерности жизнедеятельности организма и взаимодействия его с окружающей средой

Функциональная система - динамически саморегулирующаяся организация, все составные элементы которой взаимодействуют друг с другом для получения полезного приспособительного результата

Хеморецепция - восприятие какого-либо химического раздражителя и трансформация его воздействия в электрический сигнал, осуществляется периферическими и центральными хеморецепторами

Холинорецепторы - мембранные рецепторы, чувствительные к ацетилхолину подразделяются на ионотропные **Н-холинорецепторы** (никотинчувствительные) и метаботропные **М-холинорецепторы** (мускаринчувствительные)

Холинэстераза – см. Ацетилхолинэстераза

Центр нервной системы - функциональное объединение интернейронов расположенных в разных областях и осуществляющее регуляцию какой-либо специализированной функции организма

Центробежные волокна (синоним **эфферентные**) - нервные волокна, проводящие возбуждение из центральной нервной системы к эффекторам (мышцы, железы)

Центростремительные волокна (синоним **афферентные, чувствительные**) - нервные волокна, проводящие возбуждение от периферических рецепторов в центральную нервную систему, образованы отростками клеток, находящихся в спинальных ганглиях

Циркадианные ритмы - околосуточные биологические ритмы с периодичностью близкой к 24 часам, управляющие ежедневной активностью организма

Цитоплазма - часть клетки за исключением ядра, ограниченная клеточной мембраной

Цитоскелет - сеть микротрубочек, микрофиламентов и нейрофиламентов, а также другие белки, примыкающие к внутренней стороне клеточной мембраны

Чувствительность - способность живых организмов реагировать на различного рода раздражители, исходящие из внешней и внутренней среды, с целью формирования адаптивных поведенческих реакций

Шипик-и - боковые выступы дендритов, служащие для образования синапсов

Эквипотенциализм - господствующая в первой половине XX века теория о равной значимости всех областей коры для осуществления любой деятельности

Экзоцитоз - распространенный механизм внешней и внутренней секреции, при котором секреторные гранулы приближаются к внутренней поверхности клеточной мембраны, сливаются с ней, а затем выбрасывают содержимое гранулы через образующееся отверстие, посредством экзоцитоза выделяются нейромедиаторы и гормоны

Экспрессия генов - механизм включения процесса считывания генетической информации

Экстрафузальные мышечные волокна - основные сократительные элементы мышцы

Электрод - датчик, с помощью которого осуществляется отведение биоэлектрической активности либо стимуляция определенных участков мозга

Электроэнцефалограмма - запись суммарной электрической активности головного мозга

Эмоция - отражение мозгом человека или животного какой-либо актуальной потребности и вероятности (возможности) ее удовлетворения

Энграмма - материальный субстрат, след памяти о предшествующем опыте

Эндокринная железа - железа, вырабатывающая специфические вещества (гормоны) и выделяющая их в кровь

Эндорфины - опиоидные пептиды, выполняющие роль нейромодуляторов

Энергетическое обеспечение функций - снабжение любых функциональных проявлений клеточных структур энергией, освобождаемой при расщеплении макроэргических

фосфатных связей аденозинтрифосфорной кислоты, и перенос химической энергии в фосфатные связи аденозинтрифосфорной кислоты функционирующих клеток

Эстрогены - женские половые гормоны стероидного происхождения (**эстрадиол, эстрон, эстриол**), синтезируемые в яичниках, сетчатой зоне коры надпочечников и в плаценте

Эффекторы - рабочие органы (различные типы мышц, а также железы), функционирующие под управлением нервной системы и позволяющие организму отвечать на раздражители внешней и внутренней среды

Эфферентный - выносящий, центробежный, используется для характеристики нейронов, передающих информацию из центральной нервной системы к эффекторам

10.2 Задания для самостоятельной работы студента.

Задания приведены в п. 7 списка контрольных и самостоятельных работ.

10.3 Тексты для обсуждения

Д. Хьюбел. Мозг

Вступление к выпуску журнала, посвященного нейробиологии и ее центральной проблеме: как работает человеческий мозг? Несмотря на значительные достижения, этот вопрос остается одним из самых трудных в современной науке.

Может ли мозг понять мозг? Может ли он понять разум? Что он такое - гигантский компьютер, или какая-либо иная гигантская машина, или же нечто большее? Эти вопросы задаются постоянно, и было бы полезно избавиться от них. Утверждение, что мозг не может быть понят мозгом, аналогично афоризму, что человек не в состоянии поднять себя сам за уши собственных сапог. Но такая аналогия не бесспорна. Несомненно, даже беглый взгляд на то, что достигнуто на пути к пониманию мозга, убедит любого читателя этого выпуска «Scientific American», что со времен френологии мы ушли далеко вперед. Темп этого движения сейчас очень быстрый. Таким образом, с учетом всех практических задач нейробиологи работают в ожидании того, что смогут понять мозг, и в настоящее время они в этом преуспевают.

Думаю, что трудности, связанные с вопросами подобного рода, носят семантический характер. Они несут на себе груз таких слов, как «понимать» и «разум» - слов для многих целей полезных, но с расплывчатыми очертаниями и неуместных в применении к этим вопросам, которые из-за них становятся бессмысленными или неразрешимыми.

Мозг представляет собой ткань - запутанную, сложно сотканную, сложнее всего, что нам известно во Вселенной, однако, как любая живая ткань, она состоит из клеток. Вместе с тем, хотя это высокоспециализированные клетки, их активность подчинена законам, которые управляют любыми другими клетками. Их электрические и химические сигналы можно обнаружить, зарегистрировать и истолковать; вещества, из которых они состоят, можно определить; связи, образующие густую сеть, можно проследить. Короче говоря, мозг можно изучать совершенно так же, как изучают любой другой орган, скажем почку.

Проблема возникает тогда, когда мы ставим вопрос о понимании, потому что такое слово привносит сложность внезапного откровения или прояснения, предполагает наличие такой минуты, когда можно сказать, что из темного туннеля мы выходим на свет. Но мне не ясно, может ли в данном случае наступить такая минута, и узнаем ли мы о ее наступлении.

Исследование мозга - это древняя область науки, а область спекуляций о мозге — еще древнее. Его изучение сильно ускорилося к концу XIX в.; новые методики, разработанные

после второй мировой войны, привели к значительным успехам, и в последнее десятилетие нейробиология стала одной из самых активных отраслей науки. Следствием этого недавно явился подлинный взрыв открытий и прозрений. Но, тем не менее, изучение мозга только начинается. Констатация невероятной сложности мозга стала штампом, однако же, это факт.

Проблема понимания работы мозга в чем-то сходна с проблемой понимания структуры и функции белков. Каждый организм содержит миллионы сложных изолированных молекулярных комбинаций, причем один человек совершенно отличен от другого. Для того чтобы детально изучить структуру хотя бы одного белка, по-видимому, потребуются годы, не говоря уже о том, чтобы узнать точно, как он работает. Если понять белки — это значит узнать, как все они работают, то перспективы здесь, пожалуй, отнюдь не радужные. Точно так же мозг состоит из очень большого числа (хотя и не миллионов) функциональных подразделений, из которых каждое обладает своей особой архитектурой и своей сетевой схемой; а дать описание одного из них вовсе не значит описать их все. Поэтому понимание пойдет медленно (хотя бы по практическим причинам — в зависимости от времени и числа, занятых этим людей), неуклонно (надо надеяться) и будет развиваться по асимптоте, безусловно, с прорывами, но вряд ли достигнет конечной точки.

Разум — это тоже полезное слово, но (увы!) еще более расплывчатое. Поскольку оно поддается лишь нечеткому определению, говорить о его понимании (не слова, а того, к чему оно относится) - это значит говорить об упражнении в мыслительной гимнастике, которая, по-видимому, лежит за пределами естественных наук. Математик Г. Харди (G. Hardy) будто бы сказал, что математик — это тот, кто не только не знает, о чем говорит, но и не интересуется этим. Тех, кто углубляется в такие вопросы, как физиология разума, вероятно, это занимает, но я не представляю себе, как они когда-либо смогут ответить на эти вопросы.

Число нервных клеток, или нейронов, из которых состоит примерно полтора килограмма человеческого мозга, достигает порядка 10^{11} (сто миллиардов) или же на порядок больше или меньше. Вокруг нейронов лежат, их поддерживают и питают глиальные клетки, которых тоже очень много. Типичный нейрон имеет тело (диаметром от 5 до 100 микрометров), от которого отходит одно крупное волокно, аксон, и множество мелких ветвей, дендритов. Аксон отдает веточки в начале и часто сильно ветвится в конце. Говоря, в общем, дендриты и тело клетки принимают поступающие сигналы; тело клетки комбинирует и интегрирует их (грубо говоря, усредняет) и выдает выходные сигналы; оно также поддерживает общее состояние клетки; аксон проводит выходные сигналы к своим окончаниям, которые передают информацию следующей группе нейронов.

Сигналы бывают двоякими - электрическими и химическими. Сигнал, генерируемый нейроном и проводимый по его аксону, представляет собой электрический импульс, но от клетки к клетке он передается молекулами передатчиков, медиаторов - веществ, которые перемещаются через особый контакт - синапс - между структурой, доставляющей информацию (окончанием аксона или, в отдельных случаях, дендритом), и структурой, воспринимающей ее (дендритом, телом клетки, или, в отдельных случаях, окончанием аксона). К одному нейрону обычно подходят отростки сотни или тысячи других нейронов, и он в свою очередь отдает веточки к сотням или тысячам других нейронов.

Этого, пожалуй, достаточно, чтобы сделать возможной попытку сравнить мозг с компьютером. Большинство нейробиологов при обсуждении этого вопроса согласятся с тем, что мозг можно рассматривать как машину, которая не обладает свойствами, лежащими за пределами возможностей научного исследования. Но верно и то, что с этим согласятся не все нейробиологи. В то же время, несомненно, все будут согласны с тем, что компьютер — это машина и ничего больше. И таким образом, в зависимости от вкусов и убеждений, мозг и компьютер в определенном смысле или сходны по своим основным качествам, или даже совершенно различны. По моему мнению, нельзя решить этот вопрос рассуждениями.

Если считать машинами и мозг и компьютер, то в таком случае как их сравнивать? Такое упражнение представляет интерес. Компьютеры изобретены человеком и поэтому совершенно понятны, если принять, что человеческие существа вообще что-нибудь

понимают; но чего люди не знают, это какими окажутся будущие компьютеры. Мозг создан эволюцией и во многих важных отношениях остается непонятным. Обе машины перерабатывают информацию и обе имеют дело с сигналами, грубо говоря, электрическими. В самых крупных вариантах и та и другая машина содержит множество элементов. Однако в этом между ними имеется интересное различие. Биологическим путем клетки производятся достаточно просто, и нейроны создаются в поистине огромных количествах. Между тем, умножить число элементов в компьютере, по-видимому, не так легко, даже, несмотря на то, что это число быстро растет. Но если принять, что элементами нервной системы являются не нейроны, а синапсы, то я не могу себе представить, что компьютеры могли бы сравняться с ней. Никто не станет гадать, сколько в мозгу синапсов, но число 10^{14} (100 триллионов) не кажется невероятным.

Еще большее значение имеет одно качественное различие. Мозг не подчиняется чему-либо подобному линейной программе, во всяком случае, те его части, о которых нам хоть что-нибудь известно. Он скорее сходен с цепью в радиоприемнике или телевизоре, а может быть, с сотнями или тысячами таких цепей, соединенных последовательно и параллельно, с множеством перекрестных соединений. Мозг, по-видимому, основан на принципе относительно жестко запаянного блока из сложных цепей, элементы которого работают на низких скоростях, измеряемых тысячными долями секунды; компьютер подчиняется программам, содержит гораздо меньше элементов и работает на скоростях, при которых имеют значение миллионные доли секунды. В числе мозговых сетей должно быть много таких, которые служат для поддержания эволюции, связанной с борьбой за существование и половыми инстинктами. Компьютер пока что свободен от всего этого; он эволюционирует другими способами.

Как надо изучать такой орган, как мозг? Основной подход состоит, разумеется, в том, чтобы изучить его составные части, а затем попытаться узнать, как они действуют сообща. Это осуществляется главным образом на животных, а не на человеке. Принципы нейронной функции удивительно сходны у столь далеких друг от друга животных, как улитка и человек; большая часть того, что известно о нервном импульсе, изучена на кальмаре. Даже основные структуры головного мозга так схожи, например, у кошки и человека, что нередко не имеет значения, чей мозг изучать. Наряду с этим нейробиология отличается широким диапазоном привнесенных в нее подходов и методик, от физики и биохимии до психологии и психиатрии. Ни в одной другой области исследования не так важен этот широкий подход, который здесь начали применять в последние годы.

Нейроанатомия и нейрофизиология — две традиционные смыкающиеся ветви нейробиологии. Анатомия стремится описать различные элементы мозга и способы их объединения; физиология занимается изучением того, как эти части работают вместе. Исследователи этих двух областей пошли, было, разными путями и даже обосновались на разных университетских кафедрах, но в действительности они тесно связаны друг с другом. Большинство современных нейроанатомов не довольствуются простым описанием структуры и пространственных отношений как таковых, а идут дальше и задаются вопросом, каково назначение этих структур и связей. В свою очередь физиология невозможна без анатомии.

На всех этапах развития и нейроанатомия, и нейрофизиология вынуждены были выжидать, пока физические науки не снабдят их необходимыми приборами и методиками. Нейрон так мал, что невооруженному глазу представляется лишь в виде точки, и также настолько мал, что его сигналы нельзя зарегистрировать простыми электродами. Для того чтобы выйти за пределы самых примитивных исследований, анатомии потребовался сначала световой, а затем электронный микроскоп, а физиологии — микроэлектрод. Для обеих наук имело значение создание специальных методик избирательного окрашивания нервной ткани.

Главные достижения нейроанатомов начала нашего века состояли в признании нейрона основным элементом нервной ткани и в открытии упорядоченности и специфичности межнейронных связей. Физиологи заложили прочную основу тем, что

поняли, какими электрическими и химическими способами нейрон передает свои сигналы. Эти два вида достижений ни в коей мере не раскрыли, как работает мозг, но они служат совершенно необходимым фундаментом для этого. Один из способов увидеть, как далеко вперед ушла нейробиология (и, безусловно, как невероятно далеко ей еще надо идти), состоит в том, чтобы рассмотреть некоторые исторические этапы на пути к современному пониманию мозга и дать краткий обзор теперешнего состояния исследований в некоторых разделах этой области.

Почему, прежде всего, так трудно было установить, что отдельный нейрон служит основным элементом нервной ткани? Главными препятствиями являлись ничтожные размеры, фантастические формы и огромное разнообразие форм этих клеток, а также тот факт, что ветви, принадлежащие соседним клеткам, тесно переплетаются между собой. Слово «клетка» вызывает в воображении представление о кирпичике или кусочке студня; на самом же деле нейрон выглядит как миниатюрное деревце с разветвленной кроной, ствол которого имеет толщину от 10 до 20 мкм (тысячных долей миллиметра) и длину от 0,1 мм иногда до метра. Для того чтобы увидеть отдельные нейроны, требуется не только микроскоп, но и краситель, выделяющий их из окружения. Обычно нейроны упакованы так плотно, что в любом участке сотни их системами своих ветвей переплетены в густую чашу, в которой соседние веточки разделены пленками жидкости толщиной всего лишь около 0,02 мкм, и таким образом фактически все пространство занято клетками и их разнообразными отростками; а если на данном участке окрашены все клетки, то в световой микроскоп виден лишь плотный мазок.

Поэтому самым важным достижением нейроанатомии (после самого микроскопа) было открытие, сделанное примерно в 1875 г. итальянским анатомом К. Гольджи. Он изобрел метод, при котором одновременно окрашивается, по-видимому, в случайном порядке, лишь очень малая доля всех клеток данного участка, но зато эти клетки окрашиваются целиком. При хорошо выполненном окрашивании по Гольджи вместо невразумительной мази на препарате видны лишь несколько нейронов, но каждый из них полностью, со всеми своими ветвями. Просмотрев много срезов мозга, окрашенных по Гольджи, анатом может дать перечень разных клеток в этой ткани. Доныне никто не знает, как и почему срабатывает метод Гольджи, окрашивая полностью одну из 100 клеток и совершенно не затрагивая все остальные.

Современник Гольджи, испанец С. Рамон-и-Кахал посвятил всю свою поразительно плодотворную жизнь приложению нового метода практически ко всем частям нервной системы. Его гигантская «Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres» («Гистология нервной системы человека и позвоночных животных»), впервые опубликованная в 1904 г. на испанском языке, до сих пор остается самой фундаментальной монографией по нейробиологии. Во времена Кахала шел спор о степени непрерывности между клетками. Отделены ли клетки одна от другой полностью, или же они соединены от аксона к дендриту в непрерывную сеть? Если бы существовала непрерывность протоплазмы, то сигналы, генерируемые одной клеткой, могли бы переходить в соседнюю, не прерываясь; если же непрерывности нет, то тогда должен существовать специальный процесс генерации сигналов заново в каждой клетке.

На препаратах Кахала, окрашенных по Гольджи, выявляется множество обособленных, полностью окрашенных клеток и никогда не было видно ничего похожего на сеть. Таким образом, его первым большим вкладом явилось представление о нервной системе как о совокупности отдельных, обособленных клеток, которые сообщаются друг с другом с помощью синапсов.

Кахал внес второй вклад, пожалуй, еще более значительный. Он собрал множество данных о том, что невероятно сложные связи между нейронами не случайны, как иногда думали, а представляют полную противоположность случайности, т.е. высоко структурированы и специфичны. Он дал исчерпывающее описание архитектоники десятков различных структур мозга и в каждом случае идентифицировал и классифицировал разные

клетки, а иногда показывал, насколько позволяли его методы, как эти клетки связаны между собой. Со времени его трудов стало ясно, что если нейробиолог хочет понять мозг, он должен не только изучить, как построены разные его части, но и раскрыть их назначение и детально исследовать их работу как отдельных структур и в совокупности. Но сначала нужно узнать, как отдельный нейрон генерирует сигналы и передает их следующей клетке. Хотя Кахал, быть может, никогда не формулировал проблемы, связанные с пониманием мозга, с полной четкостью именно в этих выражениях, но, знакомясь с его трудами, нельзя не извлечь из них такого вывода.

Долгое время нейроанатомам приходилось довольствоваться все более подробными описаниями, основанными на световой микроскопии с окрашиванием по Гольджи и по Ниссли (Nissl) (последнее выделяет тела отдельных клеток без дендритов и аксонов). Первым действенным орудием прослеживания связей между разными мозговыми структурами — например, между разными областями коры большого мозга или между корой и стволом мозга и мозжечком - явился метод окрашивания, который предложил в начале пятидесятых годов нашего века в Голландии У. Наута (W. Nauta), который теперь работает в Массачусетском технологическом институте. Этот метод основан на том, что при разрушении нейрона (механическим, электрическим или тепловым воздействием) отходящее от него нервное волокно дегенерирует и, пока оно еще не совсем исчезло, окрашивается иначе, чем соседние нормальные волокна. Если разрушить определенную часть мозга и через несколько дней окрасить мозг методом Науты, а затем исследовать под микроскопом, то наличие избирательно окрашенных волокон в какой-либо другой и, возможно, даже отдаленной его части будет означать, что эта часть получает волокна от разрушенного участка. Такой метод привел к необычайному расширению и детализации карты мозга.

За последнее десятилетие благодаря новейшим эффективным методам нейроанатомия продвинулась вперед больше, чем за предыдущие 50 лет. Успехи достигнуты отчасти благодаря усовершенствованным химическим методикам и лучшему пониманию того, как различные вещества воспринимаются нейронами и передаются в обоих направлениях вдоль нервных волокон. Типичным примером может служить радиоавтография. Радиоактивное вещество вводится в ту или иную структуру мозга; тела клеток поглощают его, пересылают по своим аксонам, и оно накапливается в их окончаниях. Если затем приготовить срез ткани мозга, наложить его на фотоэмульсию и исследовать под микроскопом расположение проявленных зерен серебра, удастся выявить «места назначения» аксонов. Можно вводить другие вещества, которые, наоборот, воспринимаются нервными окончаниями и передаются по аксонам в обратном направлении - к телу клетки, выявляя место возникновения аксона.

Последним в этом ряду достижений явилась методика, разработанная несколько лет назад Л. Соколовым (L. Sokoloff) в Национальном институте охраны психического здоровья. Глюкоза служит «топливом» для нейронов и в активном состоянии клетки потребляют больше глюкозы, чем в покое. Меченая дезоксиглюкоза усваивается клетками, как если бы это была глюкоза. Она расщепляется, как глюкоза, но продукт первого этапа ее метаболизма не подвергается дальнейшим превращениям. Не имея, поэтому возможности выйти из клетки, этот продукт скапливается в ней, и степень радиоактивности в определенных клетках указывает на их функциональную активность. Можно поставить, например, такой опыт: ввести это вещество внутривенно лабораторному животному, а затем предъявить звуковой раздражитель; микроскопическое исследование мозга позволит выявить те его области, которые связаны со слухом. Совсем недавно разработана новая методика - позитронно-эмиссионная томография, которая позволяет обнаруживать с помощью наружных датчиков присутствие дезоксиглюкозы или других веществ, меченных радиоактивными изотопами, испускающими позитроны. Эта перспективная методика делает возможным картирование активных структур мозга *in vivo* у лабораторного животного или у человека.

Применение всех существующих методик для выявления в первом приближении, без деталей, связей в одной только структуре — скажем, в части коры больших полушарий или в мозжечке — может занять у одного - двух анатомов пять или десять лет. Законченных

нейроанатомов, людей особой породы, часто одержимых, а порой даже полупараноиков, во всем мире насчитывается всего несколько десятков. А поскольку мозг состоит из сотен разных структур, становится ясно, что одного только понимания связей в головном мозгу придется ждать еще много лет.

Кроме того, изучить связи данной структуры в мозгу — это еще не значит понять ее физиологию. Для этого надо, прежде всего, узнать, как работают отдельные нейроны. За последние три-четыре десятилетия стало более или менее понятно, как один нейрон генерирует электрические сигналы и передает информацию другим клеткам. Над выяснением этого механизма трудились многие ученые, в их числе: Г. Дэйл (H. Dale), О. Леви (O. Loewi), А. Ходжкин (A. Hodgkin), А. Хаксли (A. Huxley), Б. Катц (B. Katz), Дж. Экклс (J. Eccles) и С. Куффлер (St. Kuffler). Одно из удивительных открытий состояло в том, что все нейроны, несмотря на различия по величине и форме, используют два одинаковых вида электрических сигналов: градуальные потенциалы и потенциалы действия.

Весь нейрон — его тело, длинный аксон и ветвящиеся дендриты — поляризован таким образом, что внутри он заряжен отрицательно приблизительно на 70 мВ по отношению к наружной поверхности. Этот «потенциал покоя» создается двумя свойствами клеточной мембраны. Во-первых, мембрана активно переносит ионы, выводя из клетки, положительно заряженные ионы натрия и пропуская внутрь положительно заряженные ионы калия, вследствие чего концентрации этих двух видов ионов внутри клетки и снаружи совершенно различны. Во-вторых, способность проникать через мембрану у натрия и калия также различна.

Изменения разности потенциалов, которая создается, таким образом, между наружной и внутренней сторонами клетки в состоянии покоя, — это электрические сигналы нервов. Изменение трансмембранного напряжения на любом участке клетки или ее отростков быстро распространяется по мембране во всех направлениях, постепенно затухая; уже на расстоянии нескольких миллиметров сигнал вряд ли удастся обнаружить. Это электрический сигнал первого рода, т.е. градуальный потенциал. Его основная функция состоит в передаче сигналов на очень короткие расстояния.

Сигнал второго типа, потенциал действия, передает информацию на большие расстояния. Если мембрана деполяризована (ее потенциал снижен) до критического уровня — от уровня покоя, равного 70 мВ, до приблизительно 50 мВ, — то наступает внезапное, резкое изменение: на время снимаются существующие препятствия току ионов калия и натрия и возникает локальный поток ионов, достаточный для того, чтобы изменить знак мембранного потенциала, который становится положительным внутри и достигает 50 мВ, а затем полярность снова меняется и восстанавливается нормальный потенциал покоя. Все это занимает около тысячной доли секунды. За это время первое изменение знака (на положительный внутри) создает мощный градуальный потенциал, который распространяется и доводит соседний участок мембраны до критического уровня; это вызывает изменение полярности в следующем участке мембраны, что в свою очередь создает изменение знака в соседнем участке. В результате временное изменение полярности быстро распространяется по нервному волокну.

Этот распространяющийся потенциал действия, «бегущий» по всей длине волокна, не ослабевая, и является нервным импульсом. Любая сигнализация в нервной системе на расстоянии миллиметра и более происходит в форме импульсов. Независимо от типа волокна и от того, связано ли оно с движением, зрением или мышлением, сигналы везде практически одинаковы. Меняется же в данном нервном волокне при определенных условиях просто число импульсов в секунду.

Приход импульса к окончанию аксона сказывается на следующем нейроне в цепи: изменяется его склонность генерировать импульсы. На пресинаптической мембране окончания выделяется медиатор — вещество, которое диффундирует через щель между двумя клетками и оказывает на постсинаптическую мембрану по ту сторону щели одно из двух воздействий. В возбуждательном синапсе медиатор вызывает понижение постсинаптического

мембранного потенциала, и в результате постсинаптическая клетка генерирует импульсы с большей частотой. В тормозном синапсе эффект медиатора состоит в стабилизации постсинаптического мембранного потенциала, из-за чего возбудительным синапсам труднее деполяризовать постсинаптическую клетку, и вследствие этого генерация импульсов либо прекращается, либо идет с меньшей частотой.

Является ли данный синапс возбудительным или тормозным, зависит от того, какой медиатор выделяет пресинаптическая клетка, и от химизма мембраны постсинаптической клетки. Почти к каждому нейрону приходят входы от множества окончаний, обычно от многих сотен, а иногда и тысяч, причем одни из них возбудительные, а другие тормозные. В каждый данный момент одни входы активны, а другие бездействуют, и от суммы возбудительных и тормозных эффектов зависит, будет ли клетка генерировать импульсы, и если будет, то с какой частотой. Иными словами, нейрон — это нечто гораздо большее, чем простой прибор для пересылки импульсов с одного места на другое. Каждый нейрон непрерывно оценивает все сигналы, приходящие к нему от других клеток, и выражает результаты этой оценки частотой своих собственных сигналов.

Таким образом, распространение обоих типов сигналов по мембране нейрона и химические процессы на уровне синапсов в общих чертах изучены. Однако далеко не ясна связь между формой нейрона (форма дерева с разветвленной кроной) и способом суммирования и оценки получаемых сигналов. Два входных сигнала, из которых каждый может быть возбудительным или тормозным, несомненно, суммируются совсем по-разному, в зависимости от того, расположены ли синапсы по соседству (например, на одной и той же дендритной веточке) или один синапс находится на одной веточке, а другой далеко от него (возможно, на веточке другого дендрита) или же один синапс образуется на веточке, а другой на теле клетки. Форма, весьма различная у разных классов нейронов, должна играть важную роль в их функции, но пока это все, что можно сказать с уверенностью.

Близкая к этому группа вопросов касается значения некоторых синапсов (обычного вида синапсов с пресинаптическим и постсинаптическим компонентами), которые соединяют два дендрита или два аксона, а не как обычно — аксон с дендритом или с телом клетки. Мягко выражаясь, никто толком не знает, что о них думать. Наконец, положение еще больше осложняется тем, что некоторые синапсы совершенно отличны от обычного химического типа, так как в них не происходит диффузия медиатора, а течет электрический ток. Их открыли в 50-х годах Э. Фершпан (E. Furshpan) и Д. Поттер (D. Potter) из Лондонского университетского колледжа. Почему в одних синапсах природа применяет передачу химическую, а в других — электрическую, пока что остается загадкой.

Если глубже рассматривать многие еще не получившие ответа вопросы относительно нервных сигналов, то они оказываются связанными с тонкой структурой и функцией нейронной мембраны, потому что на молекулярном уровне точно еще не известно, как ионы проходят через мембраны или как влияют изменения потенциала и медиаторы на проницаемость для отдельных ионов. Особый интерес представляет химизм синаптической передачи, при которой обнаружено уже больше 20 медиаторных веществ, а также те способы, какими нейроны синтезируют, выделяют, поглощают и разрушают эти уже достаточно хорошо известные вещества.

Еще не полное, но в значительной мере уже достигнутое понимание химии синапсов нашло свое отражение в психиатрии и фармакологии. Многие заболевания — от паркинсонизма до депрессии, — по-видимому, связаны с нарушением синаптической передачи, и действие многих лекарств сводится к усилению или ослаблению этой передачи.

Лет через десять основные черты активности отдельных нейронов, надо полагать, будут детально изучены. Теперь же, когда положено известное начало пониманию структуры и работы отдельных клеток, нейробиологи находятся в положении человека, который, немного разбираясь в физических свойствах сопротивлений, конденсаторов и транзисторов, пытается заглянуть в телевизор. Он не поймет, как работает этот прибор в целом, пока не узнает, как соединены его элементы, и пока не получит хоть некоторое представление о

назначении прибора, о его блоках и их взаимодействии. В изучении мозга первую ступень после нейрона и его работы составляет знакомство с тем, как взаимосвязаны более крупные части мозга и как устроена каждая из них. Следующей ступенью явится попытка установить, как нейроны взаимодействуют, и выяснить значение посылаемых ими сигналов.

Один из способов разобраться в общей организации мозга состоит в том, чтобы рассмотреть ее в форме приблизительной схемы. На входе лежат группы рецепторов — видоизмененные нервные клетки, специализированные для преобразования в электрические сигналы разных форм информации, которая приходит к ним из внешнего мира. Одни рецепторы реагируют на свет (зрение), другие на химические воздействия (вкус и обоняние), третьи на механическую деформацию (осязание и слух). Рецепторы образуют контакты с первой группой нейронов, те в свою очередь со следующими, и так далее. На каждом этапе аксоны ветвятся и подходят к следующему нейрону цепи, на котором конвергирует множество аксонов. Каждая воспринимающая клетка интегрирует возбудительные и тормозные импульсы, конвергирующие на ней от клеток низшего порядка. Раньше или позже, после ряда этапов нервные аксоны оканчиваются на клетках железы или мышцы — выходах нервной системы.

Коротко говоря, имеется вход — единственный для человека способ узнавать о внешнем мире. Имеется выход — единственный для человека способ реагировать на внешний мир и воздействовать на него. А между входом и выходом находится все остальное, что должно включать восприятие, эмоции, память, мысль и все прочее, что делает человека человеком.

Вряд ли нужно говорить, что описанный путь от входа к выходу очень упрощен. Хотя главное движение происходит на схеме слева направо, но на любом этапе между клетками часто существуют боковые связи; нередко имеются также связи, идущие в обратном направлении — от выхода к входу, совершенно так же, как имеется обратная связь во многих электронных цепях. От входа к выходу ведет не один только путь; множество разных наборов рецепторов специализированы для разных видов чувствительности и для определенных форм энергии, действующих на каждый орган чувств, и при этом имеются бесчисленные шунты, переключения и обходы. Синапсов между рецепторами и мышцами может быть или очень много, или всего лишь два или три. (Когда число их невелико, цепь обычно называют рефлексом; сужение зрачка в ответ на освещение сетчатки представляет собой рефлекс с участием четырех или пяти синапсов.) При этом следует снова указать, что синапс бывает или возбудительный или тормозный; если в определенный момент клетка испытывает оба этих воздействия, в результате они могут полностью погасить друг друга.

Теперь физиологи имеют некоторое представление о том, какого рода операции нервная система производит на входе и на выходе. На входе система, очевидно, занята главным образом извлечением из внешнего мира информации, которая представляет биологический интерес. Обычно рецепторы реагируют лучше всего на начало или на конец стимула, например давления на кожу. Нам важнее всего узнавать об изменениях; никому не хочется и не нужно, чтобы 16 часов в день ему напоминали, что на ногах у него обувь.

Если в качестве примера взять зрительную систему, то здесь важны контрасты и движения, и на первых двух-трех этапах значительная часть цепей занята усилением эффектов контраста и движения. На последующих уровнях зрительной системы поведение клеток становится сложнее, но оно всегда упорядочено и, к счастью, имеет смысл в применении к восприятию. В настоящее время путь информации, идущей от светочувствительных клеток сетчатки, прослежен в головном мозгу до шестого-седьмого этапа, до роли коры больших полушарий, связанной со зрением.

Хотя в настоящее время зрительная система является одной из лучше всего изученных частей мозга, нейробиологам еще далеко до понимания того, как происходит восприятие или опознание предметов. Правда, объем сведений, приобретенных за несколько лет, прошедших с момента создания микроэлектродов, позволяет думать, что такой отдел головного мозга,

как кора больших полушарий, со временем будет доступен — во всяком случае, в принципе — сравнительно простому объяснению.

На выходе нервной системы механизм, каким нейрон посылает импульс к мышечному волокну, в последнее время стал в основном понятен, и уже более 50 лет нам известны те части головного мозга, которые управляют движением. Однако, что именно делают в действительности эти структуры, когда человек движется или собирается двигаться, все еще во многом неизвестно. Изучение идет медленно главным образом потому, что исследовать произвольные движения надо у бодрствующих и хорошо обученных животных, тогда как изучать сенсорные системы можно у наркотизированных животных. Одно из основных усилий направлено сейчас на то, чтобы проследить за ходом моторного импульса от мотонейрона обратно к таким структурам, как моторная кора и мозжечок, с целью узнать, как на решение совершить движение влияют разные сигналы, идущие от входа нервной системы.

На выходе важно не сокращение отдельного волокна, а координированное сокращение и одновременное расслабление многих мышц; например, при сжатии кисти в кулак или схватывании предмета недостаточно просто согнуть пальцы, сократив сгибатели в предплечье, - надо также сократить разгибатели, чтобы мышцы-сгибатели пальцев не согнули кисть. Это противодействующее разгибание кисти происходит автоматически, без размышлений (это можно проверить, сжав руку в кулак и почувствовав при этом, как сокращаются мышцы-разгибатели на наружной стороне предплечья).

Очевидно, что команда сжать кисть в кулак, идущая от головного мозга, включает в себя импульсацию клеток, удаленных на несколько переключений от выхода нервной системы, — клеток, аксоны которых распределяются по разным мотонейронам и тормозным нейронам, снабжающим в свою очередь все мышцы, участвующие в выполнении команды. При других движениях действуют другие цепи, в которые могут быть включены те же мышцы, но в других комбинациях.

Таким образом, не трудно представить себе ряд такого рода функций, осуществляемых нервной системой, особенно близ ее сенсорного и моторного концов. Недостаёт сведений главным образом относительно обширной промежуточной области — лобная и теменная доли, лимбическая система, мозжечок и так далее, и так далее, — хотя об их анатомии известно немало. В некоторых случаях известна своего рода физиология основной схемы связей, например, установлено, какими нейронами возбуждаются или тормозятся другие нейроны. Для мозжечка не только описана в деталях схема связей, но и ясно, какие синапсы возбуждательные, а какие тормозные; для некоторых видов синапсов с достаточной степенью надежности химически идентифицированы медиаторы. Но как работает мозжечок, известно только самым неопределенным образом. Он, несомненно, участвует в регуляции движений, мышечного тонуса, равновесия, но как такие функции выполняются этой великолепно построенной, упорядоченной и фантастически сложной машиной, совершенно неизвестно.

По общему признанию, работать с мозжечком трудно; он образует водораздел между сенсорными и моторными процессами в совершенно незаполненной части приведенной на рисунке схемы. Виды сигналов, поступающих на его входы — специфическое значение импульсов, приходящих в мозжечок из коры больших полушарий, спинного мозга и так далее, — известны недостаточно; нейронные структуры, к которым направлены его выходы и которые в свою очередь связаны с мышцами, тоже мало изучены. По тем же причинам и другие части мозга в большинстве своем все еще мало понятны. Несмотря на методические успехи последних лет, крайне необходимы новые революционные методы. В качестве одного лишь примера можно указать, что сейчас не существует способа изучать сигналы отдельных клеток у человека, не вскрывая его черепа на операционном столе, последнее же совершенно недопустимо. Тем не менее, достигнуты большие успехи в понимании некоторых высших функций человеческого мозга, но чтобы действительно понять такую

специально человеческую функцию, как речь, нужно разработать способы экстракраниальной регистрации активности отдельных нейронов.

Указать, как соединены между собой нейроны и как они работают в каждый данный момент — это лишь одна из конечных целей нейрофизиологии. Некоторые важные аспекты деятельности мозга лежат за этой гранью. Например, память и обучение, безусловно, представляют собой кумулятивные процессы, связанные с изменением во времени, а о механизмах, лежащих в их основе, известно еще очень мало.

Пожалуй, нейробиология особенно склонна к увлечениям, из-за которых порой она чуть не сходит с рельсов. Несколько лет тому назад возникла мысль, что следы памяти могут откладываться в форме крупных молекул, причем информация кодируется последовательностью мелких молекул подобно тому, как генетическая информация закодирована в ДНК. Мало кто, знакомый с высоко упорядоченной специфичностью связей в головном мозгу, принял эту идею всерьез, и, тем не менее, немало времени было потрачено во многих лабораториях на то, что животных обучали выполнению какой-либо задачи, затем растирали их мозг, а далее находили или химические отличия в их мозге, или «статистически значимое» усиление способности обучаться тем же задачам у животных, которым был введен экстракт мозга обученных животных. Увлечение это угасло, но факт тот, что не всегда нейробиология двигалась вперед или даже стояла на месте — временами она даже откатывалась назад.

В конечном счете, изучение памяти, вероятно, будет касаться двух совсем разных ее компонентов. Первый компонент составляют изменения, которые вероятнее всего происходят в синапсах в результате многократного использования нейронных цепей. Например, возможно повышение эффективности одного синапса за счет других на той же клетке. Определенные комбинации стимулов, повторяясь, могут таким образом усиливать один из многих проводящих путей данной нейронной структуры.

Исследования такого плана трудно осуществимы на высших животных; их гораздо легче производить на малых системах нейронов, которые составляют полностью или частично нервную систему некоторых низших животных. В отдельные клетки этих животных удастся легко ввести микроэлектрод, и, что еще важнее, такие клетки часто обладают индивидуальностью; говоря, например, о клетке №56 в определенном ганглии у рака, можно быть уверенным, что у всех других раков она занимает буквально то же положение и обладает теми же связями. (В этом глубокое различие между мозгом многих беспозвоночных и мозгом человека. Дать номер какому-нибудь нейрону в человеческом мозгу невозможно так же, как невозможно дать номер волосу на голове или pore на коже.) Изящные опыты проводились на уровне отдельных нейронов у беспозвоночных при их обучении. Например, показано даже, что при выработке реакции или ее забывании у животного происходят доступные определению изменения в передаче сигналов через те или иные синапсы. Разумеется, обучение здесь простое, но, по-видимому, истинное. Снова и снова на беспозвоночных делались открытия, которые потом были распространены высшие формы. Поэтому маловероятно, что исследователи откажутся работать на таких животных, убоившись насмешек начетчиков над невероятным звучанием таких тем, как «Решение задачи пиявкой».

Второй компонент, которым придется овладеть при изучении памяти, будет гораздо труднее. Все то, что человек помнит (в любом смысле этого слова, кроме самого рудиментарного), связано с восприятием или с движениями, или с жизненным опытом. Для проникновения в механизм памяти в любом истинном смысле нужно знать, что происходит, когда человек воспринимает, действует, думает и испытывает, для того чтобы понять, что из всего этого воспроизводится, когда он вспоминает что-то или чему-то научается. Из этих двух компонентов первый — синаптический — представляется мне сравнительно легким, а второй невероятно трудным.

Понять работу мозга у взрослого животного — задача достаточно трудная; понять, как мозг становится мозгом, пожалуй, по меньшей мере, так же трудно. Как развивается

нервная система до и после рождения? Центральная задача состоит в том, чтобы раскрыть, как информация, закодированная в молекулах ДНК, трансформируется в связи между клетками внутри структур, в пространственные соотношения этих структур и связи между ними. Зрительный нерв, например, содержит около миллиона волокон, каждое из которых начинается в определенной точке маленького участка сетчатки. В свою очередь, каждое волокно соединено в определенном порядке с плоским латеральным коленчатым телом в головном мозгу, и таким образом на коленчатом теле создается в известном смысле карта сетчатки. Каким образом во время развития волокна выходят из сетчатки, доходят до коленчатого тела и распределяются там с абсолютной топографической точностью? Такие же наборы связей, подобных проводам, смонтированные по своим особым схемам и соединяющие между собой топографически организованные области, имеются по всей нервной системе, а как собираются эти точные схемы, остается одной из важных неразрешенных проблем.

Изучение развития мозга потенциально важно не только потому, что оно проливает свет на работу мозга, но и потому, что о многих нервных болезнях известно точно, а о многих предположительно, что они возникают в период развития. Сюда относятся большинство врожденных аномалий, синдром Дауна, некоторые виды мышечной дистрофии, вероятно, некоторые обычные формы эпилепсии и множество более редких заболеваний.

Остается только гадать о том, сколько пройдет времени, пока можно будет сказать, что мозг — или разум — в общем и целом понят (снова эти расплывчатые слова). Еще недавно, в 1950 г., того, кто предсказал бы, что через 10 лет процессы, лежащие в основе жизни, будут разгаданы, — сочли бы оптимистом, если не чудачком, а между тем, так и случилось. Думаю, что понадобится гораздо более 10 лет, чтобы понять мозг, просто потому, что он так многогранен, — это шкатулка, до краев наполненная остроумными решениями огромного множества задач. Весьма возможно, что человеческие существа никогда не разгадают всех тех отдельных задач, которые задает им мозг. Но можно надеяться, что по мере того, как будут рассмотрены одна за другой все области мозга, станет все яснее и яснее, что функции мозга упорядочены и доступны уразумению в понятиях физики и химии, без привлечения непознаваемых, сверхъестественных процессов.

На этом пути будут отдельные главные вехи. Например, может быть раскрыт некий единый механизм, посредством которого работает память (ее синаптический компонент), или некий единый процесс, который объясняет, как в процессе развития нервные волокна находят места своего назначения. Однако это не значит, что в будущем в какой-то момент будет сделано открытие или ряд открытий, в результате которых мозг станет совершенно понятным. Исследования мозга прогрессируют медленно. Методические усовершенствования нескольких последних десятилетий заметно ускорили этот процесс, но, безусловно, не привели к каким-либо внезапным переворотам, подобно тем, какие были совершены Коперником, Ньютоном, Дарвином, Эйнштейном или Уотсоном и Криком.

Каждая из таких революций отличалась тем, что переводила какой-нибудь очень важный раздел проводимых человеком исследований природы в область рационального и экспериментального анализа, уводя его от сверхъестественного. Если Коперник показал, что Земля не является центром мироздания, а Галилей увидел в небе не ангелов, а звезды и планеты; если Дарвин установил, что человек состоит в родстве со всеми остальными живыми существами; если Эйнштейн ввел новые представления о времени и пространстве, о массе и энергии; если Уотсон и Крик показали, что биологическая наследственность объяснима в физических и химических понятиях, то наряду с этими открытиями, сужающими границы сверхъестественного, главное, что еще остается науке решать, — это, очевидно, проблема мозга и то, представляет ли он собой нечто большее, чем чрезвычайно сложную великолепную машину.

Этот вопрос затрагивает само существо человека, и поэтому принципиальные изменения в наших взглядах на человеческий мозг не могут оказывать глубокого влияния на наши взгляды на нас самих и на окружающий мир. Разумеется, такие достижения

произведут значительное воздействие и на другие области исследования. Будут до некоторой степени захвачены те разделы философии, которые занимаются природой мышления и восприятия, а также, я полагаю, некоторые части психологии, которые пытаются получить ответы на подобные вопросы косвенным путем. Если будут открыты механизмы обучения и памяти, это отразится на всей области воспитания.

В нейробиологии революция истинно коперниковских или дарвиновских масштабов во всяком случае не совершится одним ударом, возможно, никогда не совершится, а если произойдет, то постепенно, в течение многих десятилетий. С каждым ее этапом человеческие существа, несомненно, будут все ближе к пониманию самих себя.

Текст для обсуждения

Ч. Стивенс. Нейрон

Это отдельная нервная клетка, строительный блок мозга. Она передает нервные импульсы по единственному длинному волокну (аксону) и получает их по многочисленным коротким волокнам (дендритам.)

Нейроны, или нервные клетки, являются строительными блоками мозга. Хотя они имеют те же самые гены, то же самое общее строение и тот же самый биохимический аппарат, что и другие клетки, они обладают и уникальными особенностями, которые делают функцию мозга совершенно отличной от функции, скажем печени. Важными особенностями нейронов являются характерная форма, способность наружной мембраны генерировать нервные импульсы и наличие уникальной структуры, синапса, служащего для передачи информации от одного нейрона другому.

Полагают, что мозг человека состоит из 10^{11} нейронов: это приблизительно столько же, сколько звезд в нашей Галактике. Не найдется и двух нейронов, одинаковых по виду. Несмотря на это, их формы обычно укладываются в небольшое число широких категорий, и большинству нейронов присущи определенные структурные особенности, позволяющие выделить три области клетки: клеточное тело, дендриты и аксон. Тело содержит ядро и биохимический аппарат синтеза ферментов и других молекул, необходимых для жизнедеятельности клетки. Обычно тело нейрона имеет приблизительно сферическую или пирамидальную форму. Дендриты представляют собой тонкие трубчатые выросты, которые многократно делятся и образуют ветвистое дерево вокруг тела клетки. Они создают ту основную физическую поверхность, на которую поступают идущие к данному нейрону сигналы. Аксон тянется далеко от тела клетки и служит той линией связи, по которой сигналы, генерируемые в теле данной клетки, могут передаваться на большие расстояния в другие части мозга и остальной нервной системы. Аксон отличается от дендритов, как по строению, так и по свойствам своей наружной мембраны. Большинство аксонов длиннее и тоньше дендритов и имеет отличный от них характер ветвления: если отростки дендритов в основном группируются вокруг клеточного тела, то отростки аксонов располагаются на конце волокна, в том месте, где аксон взаимодействует с другими нейронами.

Функционирование мозга связано с движением потоков информации по сложным цепям, состоящим из нейронных сетей. Информация передается от одной клетки к другой в специализированных местах контакта — синапсах. Типичный нейрон может иметь от 1000 до 10000 синапсов и получать информацию от 1000 других нейронов. Хотя в своем большинстве синапсы образуются между аксонами одной клетки и дендритами другой, существуют и иные типы синаптических контактов: между аксоном и аксоном, между дендритом и дендритом и между аксоном и телом клетки.

В области синапса аксон обычно расширяется, образуя на конце пресинаптическую которая является передающей информацию поверхностью контакта. Концевая бляшка

содержит мелкие сферические образования, называемые синаптическими пузырьками, каждый из которых содержит несколько тысяч молекул химического медиатора. По прибытии в пресинаптическое окончание нервного импульса некоторые из пузырьков выбрасывают свое содержимое в узкую щель, отделяющую бляшку от мембраны дендрита другой клетки, предназначенного для приема таких химических сигналов. Таким образом, информация передается от одного нейрона другому с помощью некоторого посредника, или медиатора. Импульсация нейрона отражает активацию воздействующими нейронами сотен синапсов. Некоторые синапсы являются возбуждающими, т. е. они способствуют генерации импульсов, тогда как другие — тормозные — способны аннулировать действие сигналов, которые в их отсутствие могли бы возбудить разряд нейрона.

Хотя нейроны и являются строительными блоками мозга, это не единственные клетки, которые в нем имеются. Так, кислород и питательные вещества поставляются плотной сетью кровеносных сосудов. Существует потребность и в соединительной ткани, особенно на поверхности мозга. Один из важных классов клеток центральной нервной системы составляют глиальные клетки, или глия. Глия занимает в нервной системе практически все пространство, которое не занято самими нейронами. Хотя функция глии пока не вполне изучена, по-видимому, она обеспечивает структурную и метаболическую опору для сети нейронов.

Еще одним типом клеток, повсеместно встречающихся в нервной системе, являются шванновские клетки. Оказывается, все аксоны заключены в оболочку из шванновских клеток. В некоторых случаях шванновские клетки просто окутывают аксон тонким слоем. Во многих же случаях в ходе эмбриогенеза шванновская клетка закручивается вокруг аксона, образуя несколько плотных слоев изоляции, называемой миелином. Миелиновая оболочка прерывается примерно через каждый миллиметр по длине аксона узкими щелями — так называемыми перехватами Ранвье. В аксонах, имеющих оболочку такого типа, распространение нервного импульса происходит путем его перескакивания от перехвата к перехвату, где внеклеточная жидкость оказывается в непосредственном контакте с клеточной мембраной. Эволюционный смысл миелиновой оболочки, по-видимому, состоит в экономии метаболической энергии нейрона. Как правило, миелинизированные нервные волокна проводят нервные импульсы быстрее, чем немиелинизированные.

Нейроны способны выполнять свою функцию только благодаря тому, что их наружная мембрана обладает особыми свойствами. Мембрана аксона по всей его длине специализирована для проведения электрического импульса. Мембрана аксонных окончаний способна выделять медиатор, а мембрана дендритов реагирует на медиатор. Кроме того, мембрана обеспечивает узнавание других клеток в процессе эмбрионального развития, так что каждая клетка отыскивает предназначенное ей место в сети, состоящей из 10^{11} клеток. В связи с этим многие современные исследования сосредоточены на изучении всех тех свойств мембраны, которые ответственны за нервный импульс, за синаптическую передачу, за узнавание клеток и за установление контактов между клетками.

Мембрана нейрона, как и наружная мембрана любой клетки, имеет в толщину около 5 нм и состоит из двух слоев липидных молекул, упорядоченных таким образом, что их гидрофильные концы обращены в сторону водной фазы, находящейся внутри и снаружи клетки, а гидрофобные концы повернуты в сторону от водной фазы и образуют внутреннюю часть мембраны. Липидная часть мембраны приблизительно одинакова у клеток всех типов. Что делает одну мембрану отличной от другой, так это специфические белки, которые связаны с мембраной тем или иным способом. Белки, которые фактически встроены в двойной липидный слой, называются внутренними белками. Другие белки, периферические мембранные белки прикреплены к мембранной поверхности, но не являются неотъемлемой частью ее структуры. В связи с тем, что мембранные липиды — жидкости, даже внутренние белки часто могут свободно перемещаться с места на место путем диффузии. Однако в некоторых случаях белки жестко закрепляются с помощью вспомогательных структур.

Мембранные белки всех клеток распадаются на пять классов: насосы, каналы, рецепторы, ферменты и структурные белки. Насосы расходуют метаболическую энергию для перемещения ионов и молекул против концентрационных градиентов и поддерживают необходимые концентрации этих молекул в клетке. Поскольку заряженные молекулы не могут пройти через сам двойной липидный слой, клетки приобрели в процессе эволюции белковые каналы, обеспечивающие избирательные пути для диффузии специфических ионов. Клеточные мембраны должны узнавать и прикреплять многие типы молекул. Эти функции выполняют рецепторные белки, которые представляют собой центры связывания, обладающие высокой специфичностью и сродством. Ферменты размещаются внутри мембраны или на ней, чем облегчается протекание химических реакций у мембранной поверхности. Наконец, структурные белки обеспечивают соединение клеток в органы и поддержание субклеточной структуры. Эти пять классов мембранных белков, не обязательно взаимно исключают друг друга. Так, например, тот или иной белок может быть одновременно и рецептором, и ферментом, и насосом.

Мембранные белки — это ключ к пониманию функций нейрона, а следовательно, и функций мозга. Поскольку они занимают такое центральное место в современных представлениях о нейроне, я сконцентрирую свое обсуждение вокруг описания ионного насоса, различных типов каналов и ряда других белков, которые в совокупности наделяют нейроны их уникальными свойствами. Общая идея состоит в том, чтобы суммировать важные характеристики мембранных белков и показать, как эти характеристики определяют нервный импульс и другие сложные особенности функций нейрона.

Подобно всем другим клеткам нейрон способен поддерживать постоянство своей внутренней среды, заметно отличающейся по составу от окружающей его жидкости. Особенно поразительны различия в концентрациях ионов натрия и калия. Наружная среда приблизительно в 10 раз богаче натрием, чем внутренняя, а внутренняя среда примерно в 10 раз богаче калием, чем наружная. Как калий, так и натрий способны проникать через поры в клеточной мембране, поэтому некоторый насос должен непрерывно производить обмен вошедших в клетку ионов натрия на ионы калия из наружной среды. Такое выкачивание натрия осуществляется внутренним мембранным белком, называемым Na-K-аденозинтрифосфатным насосом, или, как его чаще называют, натриевым насосом.

Белковая молекула натриевого насоса (или комплекс белковых субъединиц) имеет молекулярный вес около 275000 и размеры порядка 6x8 нанометров, что несколько больше толщины клеточной мембраны. Каждый натриевый насос может использовать энергию, запасенную в форме фосфатной связи в аденозинтрифосфате (АТФ), для того, чтобы обменять три иона натрия внутренней среды клетки на два иона калия наружной среды. Работая с максимальной скоростью, каждый насос способен транспортировать через мембрану около 200 ионов натрия и 130 ионов калия в секунду. Однако фактическая скорость регулируется в соответствии с потребностями клетки. У большинства нейронов имеется от 100 до 200 натриевых насосов на квадратный микрон мембранной поверхности, но в некоторых участках этой поверхности их плотность почти в 10 раз выше. Типичный мелкий нейрон имеет, по-видимому, порядка миллиона натриевых насосов, способных перемещать около 200 миллионов ионов натрия в секунду. Именно трансмембранные градиенты натрия и калия обеспечивают возможность проведения по нейрону нервного импульса.

Мембранные белки, которые служат каналами, существенны для многих сторон деятельности нейрона и, в особенност, для генерации нервного импульса и синаптической передачи. Чтобы представить значение каналов для электрической активности мозга, я коротко опишу механизм нервного импульса, а затем опять вернусь к более систематическому описанию свойств каналов.

Поскольку концентрации ионов натрия и калия по ту и другую сторону мембраны различаются, внутренность аксона имеет отрицательный потенциал примерно в 70 мВ по отношению к наружной среде. Четверть века тому назад в своих классических работах по

изучению передачи нервного импульса вдоль гигантского аксона кальмара английские исследователи А. Ходжкин, А. Хаксли и Б. Катц показали, что распространение нервного импульса сопровождается резкими изменениями проницаемости мембраны аксона для ионов натрия и калия. Когда нервный импульс возникает в основании аксона (в большинстве случаев он генерируется клеточным телом в ответ на активацию дендритных синапсов), трансмембранная разность потенциалов в этом месте локально понижается. Непосредственно впереди области с измененным потенциалом (по направлению распространения нервного импульса) открываются мембранные каналы, пропускающие в клетку ионы натрия.

Этот процесс является самоусиливающимся: поток ионов натрия через мембрану способствует открыванию большего числа каналов и облегчает другим ионам возможность следовать за ними. Проникшие в клетку ионы натрия изменяют отрицательный внутренний потенциал мембраны на положительный. Вскоре после открывания натриевые каналы закрываются, но теперь открывается другая группа каналов, которая позволяет ионам калия выходить наружу. Этот поток восстанавливает потенциал внутри аксона до величины его потенциала покоя, т.е. до -70 мВ. Резкий скачок потенциала сначала в положительную, а затем в отрицательную сторону, который выглядит на экране осциллографа как пик («спайк»), известен под названием *потенциала действия* и является электрическим выражением нервного импульса. Волна изменения потенциала стремительно пронесется по аксону до самого его конца во многом подобно тому, как бежит пламя по бикфордову шнуру.

Это краткое описание нервного импульса иллюстрирует важность каналов для электрической активности нейронов и подчеркивает два фундаментальных свойства каналов: избирательность и наличие воротных механизмов. Каналы проницаемы избирательно, и степень избирательности варьирует в широких пределах. Так, каналы одного типа позволяют проходить ионам натрия, но сильно препятствуют прохождению ионов калия, тогда как каналы другого типа делают обратное. Однако избирательность редко бывает абсолютной. Канал одного типа, который практически не обладает избирательностью, позволяет проходить примерно 85 ионам натрия на каждые 100 ионов калия; другой канал, с большей избирательностью, пропускает только около 7 ионов натрия на каждые 100 ионов калия. Канал первого типа, известный как активируемый ацетилхолином, имеет пору диаметром около 0,8 нм, которая заполнена водой. У канала второго типа, известного как калиевый канал, пора значительно меньше и содержит меньше воды.

Ион натрия приблизительно на 30% меньше иона калия. Точная молекулярная структура, позволяющая более крупным ионам проходить через клеточную мембрану легче, чем более мелким, неизвестна. Однако общие принципы, лежащие в основе такой дискриминации, понятны. Они включают взаимодействия между ионами и участками канальной структуры, сочетающиеся со специфическим упорядочением молекул воды внутри поры.

Воротные механизмы, регулирующие открывание и закрывание мембранных каналов, представлены двумя основными типами. Канал одного типа, упоминавшийся выше при описании нервного импульса, открывается и закрывается в ответ на изменения потенциала клеточной мембраны, поэтому говорят, что он управляется электрически. Второй тип каналов управляется химически. Такие каналы реагируют лишь слабо, если вообще реагируют, на изменения потенциала, но открываются, когда особая молекула — медиатор — связывается с некоторой рецепторной областью на белке канала. Химически управляемые каналы обнаружены в рецептивной мембране синапсов: они ответственны за перевод химических сигналов, посылаемых окончаниями аксона в процессе синаптической передачи, в изменения ионной проницаемости. Химически управляемые каналы обычно именуют в соответствии с их специфическим медиатором. Так, например, говорят об АХ-активируемых каналах или о ГАМК-активируемых каналах (АХ — ацетилхолин, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота). Электрически управляемые каналы принято называть по иону, наиболее легко проходящему через данный канал.

Функционируя, белки обычно изменяют свою форму. Такие изменения формы, называемые конформационными, особенно ярко выражены у сократимых белков, ответственных за движение клеток, но они не менее важны и для многих ферментов и других белков. Конформационные изменения канальных белков составляют основу воротных механизмов, поскольку они обеспечивают открывание и закрывание канала за счет малых перемещений частей молекулы, расположенных в критическом месте и позволяющих блокировать или освободить пору.

Когда электрически или химически управляемые каналы открываются и пропускают ионы, возникает электрический ток, который можно измерить. Совсем недавно в нескольких случаях удалось зарегистрировать ток, проходящий через одиночный канал, так что его открывание и закрывание можно было исследовать непосредственно. Обнаружилось, что время, на протяжении которого канал остается открытым, варьирует случайным образом, так как открывание и закрывание канала есть результат некоторых конформационных изменений белковой молекулы, встроенной в мембрану. Наличие случайности в воротных процессах происходит из случайных столкновений молекул воды и других молекул со структурными элементами канала.

Кроме ионных насосов и каналов для выполнения основных функций нервной системы нейронам требуются и другие мембранные белки.

Одним из таких необходимых белков является фермент аденилатциклаза, который регулирует внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата (циклического АМФ). Циклические нуклеотиды, такие, как циклический АМФ, существенны для ряда клеточных функций, механизмы которых в деталях еще не изучены. Мембранный фермент аденилатциклаза, по-видимому, состоит из двух основных субъединиц — каталитической и регуляторной. Каталитическая субъединица способствует образованию циклического АМФ. Различные регуляторные субъединицы, которые, как полагают, физически обособлены от каталитических, могут связывать специфические молекулы (включая медиаторы, открывающие и закрывающие каналы) и тем самым контролировать содержание циклического АМФ в клетке. Регуляторные субъединицы разных типов называются в соответствии с теми молекулами, которые в физиологических условиях с ними связываются; одна из них, например, названа серотонинактивируемой аденилатциклазой. Известно, что аденилатциклаза и родственные ей мембранные ферменты выполняют в нейронах ряд регуляторных функций, и точный механизм их действия является сейчас объектом интенсивного исследования.

В процессе эмбриогенеза нервной системы клетка должна уметь узнавать другие клетки, чтобы рост каждой из них происходил в «правильном» направлении и заканчивался образованием «правильных» связей. Процесс узнавания клетки клеткой и формирования на основе этого соответствующей структуры определяется мембранными белками специального класса, связанными с особыми углеводами. Изучение белково-углеводных комплексов, ответственных за узнавание клеток, находится пока на ранней стадии.

Внутренние мембранные белки, о которых я здесь рассказываю, не распределяются по всей клеточной мембране однородно и не присутствуют в равных количествах во всех нейронах. Плотность и тип белка определяются потребностями клетки и различны для разных нейронов и для разных частей одного и того же нейрона. Так, плотность каналов определенного типа варьирует от 0 до 10000 на квадратный микрон. Аксоны обычно не имеют химически управляемых каналов, тогда как в постсинаптических мембранах дендритов плотность таких каналов лимитируется лишь упаковкой канальных молекул. В то же время мембраны дендритов обычно имеют мало электрически управляемых каналов, тогда как в мембранах аксонов их плотность может достигать в некоторых местах до 1000 каналов на квадратный микрон.

Внутренние мембранные белки синтезируются первоначально в теле нейрона и хранятся в мембране в небольших пузырьках. Для перемещения таких пузырьков от места их синтеза к месту их функционирования нейроны имеют специальную транспортную систему.

Эта система, по-видимому, перемещает пузырьки небольшими скачками с помощью сократимых белков. Достигнув места своего назначения, белки встраиваются в поверхностную мембрану, где и функционируют до тех пор, пока не будут удалены оттуда и не распадутся внутри клетки. Точно не известно, каким образом клетки решают, куда какой мембранный белок поместить. Также неизвестен и механизм, который регулирует синтез, встраивание и разрушение мембранных белков. Метаболизм мембранных белков составляет одну из центральных проблем биологии клетки.

Каким образом свойства различных мембранных белков, которые я здесь обсуждаю, связаны с функцией нейрона? Чтобы ответить на этот вопрос, вернемся к рассмотрению нервного импульса и проанализируем более детально те молекулярные процессы, которые лежат в основе его генерации и распространения. Как мы видели, внутренность нейрона имеет отрицательный потенциал в 70 мВ относительно наружной среды. Этот «потенциал покоя» является следствием ионных градиентов, создаваемых натриевым насосом, и присутствием в клеточной мембране некоторого класса постоянно открытых каналов, избирательно проницаемых для ионов калия. Насос выталкивает наружу ионы натрия, обменивая их на ионы калия, и делает внутриклеточную среду в 10 раз богаче ионами калия по сравнению с наружной средой. Калиевые каналы мембраны позволяют ионам калия, находящимся в непосредственной близости от мембраны, выходить из клетки совершенно свободно. В состоянии покоя проницаемость мембраны для ионов натрия низка, так что не существует почти никакого встречного потока ионов натрия из внешней среды во внутреннюю, несмотря на то что внешняя среда в 10 раз богаче ионами натрия, чем внутренняя. В связи с этим поток калия создает дефицит положительных зарядов на внутренней поверхности клеточной мембраны и избыток положительных зарядов на ее наружной поверхности. В результате возникает разность потенциалов в 70 мВ, причем внутренность клетки имеет отрицательный потенциал по отношению к наружной среде.

Распространение нервного импульса определяется присутствием в мембране нейрона электрически управляемых натриевых каналов, открывание и закрывание которых ответственно за потенциал действия. Каковы характеристики этих важных канальных молекул? Хотя с химической точки зрения натриевый канал еще не достаточно хорошо изучен, известно, что он является белком с молекулярным весом в диапазоне от 250000 до 300000. Диаметр поры этого канала составляет 0,4-0,6 нм; через такую пору могут проходить ионы натрия, связанные с молекулами воды. На поверхности канала имеется много заряженных групп, размещенных в критических точках. Эти заряды обуславливают наличие большого электрического дипольного момента, который меняется по направлению и по величине в соответствии с конформационными изменениями канала, сопровождающими переход из закрытого состояния в открытое.

Поскольку поверхностная мембрана клетки очень тонка, трансмембранная разность потенциалов в 70 мВ создает внутри покоящейся мембраны сильное электрическое поле порядка 100 кВ/см. Подобно тому, как магнитные диполи имеют тенденцию ориентироваться вдоль силовых линий магнитного поля, электрические диполи белка натриевого канала стремятся встать параллельно линиям электрического поля мембраны. Изменения напряженности электрического поля могут переводить канал из закрытого состояния в открытое. По мере того как под влиянием входящих ионов натрия внутренняя поверхность мембраны становится все более положительной, натриевые каналы все дольше находятся в открытом состоянии. Процесс открывания натриевых каналов под влиянием изменения потенциала мембраны называют активацией натриевых каналов.

Этот процесс останавливается благодаря развитию другого процесса, названного натриевой инактивацией. Трансмембранная разность потенциалов, явившаяся причиной открывания натриевых каналов, затем переводит их в особое закрытое конформационное состояние, отличное от состояния, характерного для канала в покое. Второе закрытое состояние, названное состоянием инактивации, развивается медленнее, чем процесс активации, так что до того, как каналы закроются под влиянием инактивации, они остаются

короткое время открытыми. В состоянии инактивации каналы пребывают несколько миллисекунд, а затем возвращаются в нормальное состояние покоя.

Полный цикл активации и инактивации в норме включает в себя открывание и закрывание тысяч натриевых каналов. Как можно узнать, с чем связано увеличение общей мембранной проницаемости: с открыванием и закрыванием некоторого числа каналов по закону «все или ничего» или с работой каналов, у каждого из которых проницаемость может меняться градуально? Частичный ответ на этот вопрос был получен с помощью новой методики, которая соотносит флуктуации мембранной проницаемости с вероятностным характером конформационных изменений канальных белков. Можно много раз вызывать открывание канала и вычислить среднюю проницаемость за какое-то время, а также точные ее значения в каждом испытании. Флуктуации точных значений проницаемости относительно среднего значения укладываются в 10% или около того. Анализ этих флуктуации показывает, что натриевые каналы работают по закону «все или ничего» и что открывание каждого канала увеличивает проводимость мембраны на $8-10^{-12}$ Ом⁻¹. Одним из принципиальных моментов для понимания работы нейрона является необходимость развития сколько-нибудь полной теории, которая опишет поведение натриевых каналов и свяжет его с молекулярной структурой канального белка.

Как я уже кратко отметил выше, аксоны также имеют электрически управляемые калиевые каналы, которые помогают прекращать нервный импульс, позволяя ионам калия выходить из аксона, противодействуя тем самым входящему потоку ионов натрия. В теле нейрона ситуация еще более сложная, поскольку мембрана там пронизана каналами пяти типов. Различные каналы открываются с различными скоростями, остаются открытыми на протяжении разных интервалов времени и являются избирательно проницаемыми для разных ионов (натрия, калия и кальция).

Наличие в теле нейрона каналов пяти типов (в аксоне их только два) приводит к более сложным законам генерации нервных импульсов. Если на аксон подается некоторый постоянный стимул, аксон генерирует только одиночный импульс в ответ на начало стимуляции. Тело же клетки генерирует в таком случае целый ряд импульсов, частота которых определяется интенсивностью стимула.

Нейроны способны генерировать нервные импульсы в широком диапазоне частот: от одного или менее до нескольких сотен в секунду. Все нервные импульсы имеют одну и ту же амплитуду, так что информация, которую они несут, представлена числом импульсов, генерируемых в единицу времени: такой способ кодирования известен под названием частотного кодирования. Чем больше величина сигнала, который должен быть передан, тем выше частота разряда.

Когда нервный импульс проходит по всей длине аксона и прибывает к его окончанию, из пресинаптической мембраны высвобождается один из видов медиаторов. Этот медиатор диффундирует к постсинаптической мембране, где индуцирует открывание химически управляемых каналов. Ионы, проходящие через открытые каналы, вызывают изменения потенциала, известные под названием синаптических потенциалов.

Большая часть того, что известно о синаптических механизмах, получена в экспериментах на определенном синапсе: нервно-мышечном соединении, управляющем сокращением мышц лягушки. Аксон мотонейрона лягушки проходит на протяжении нескольких сотен микрон вдоль поверхности мышечной клетки, образуя несколько сотен синаптических контактов на расстояниях порядка микрона друг от друга. В каждой пресинаптической области легко обнаружить характерные синаптические пузырьки.

В синаптическом пузырьке содержится около 10000 молекул медиатора — ацетилхолина. Когда нервный импульс достигает синапса, запускается цепь событий, кульминацией которых являются слияние пузырька с пресинаптической мембраной и происходящее благодаря этому высвобождение ацетилхолина в щель между пресинаптической и постсинаптической мембранами; этот процесс называют экзоцитозом.

Слившийся с мембраной пузырек в дальнейшем отделяется от нее и быстро вновь наполняется ацетилхолином, чтобы затем вновь опорожниться.

В последнее время были вскрыты многие детали событий, приводящих к экзоцитозу. Выяснилось, что слияние пузырьков с пресинаптической мембраной, по всей видимости, запускается быстрым, но кратковременным увеличением концентрации кальция в окончании аксона. Прибытие в окончание нервного импульса приводит к открыванию химически управляемых кальциевых каналов и появлению потока кальция внутрь окончания. Однако наблюдающееся вследствие этого увеличение концентрации кальция бывает лишь кратковременным, поскольку в окончании содержится специальный механизм, который быстро устраняет свободный кальций и восстанавливает его концентрацию до нормального, очень низкого уровня. Кратковременный резкий подъем уровня свободного кальция приводит к слиянию заполненных медиатором пузырьков с пресинаптической мембраной, но точный механизм этого важного процесса еще не совсем понятен.

Интересные детали структуры пресинаптической мембраны были выявлены методом криоскальвания, который позволяет разъединить слои двуслойной мембраны и делает внутренние мембранные белки доступными для исследования методом электронной микроскопии. В нервно-мышечном соединении лягушки на ширине каждого синапса тянется двойной ряд крупных мембранных белков. К этим белкам или вблизи них прикрепляются синаптические пузырьки. Только такие пузырьки могут сливаться с мембраной и выделять медиатор; другие пузырьки, по-видимому, остаются в резерве на некотором расстоянии от мембраны. Слияние пузырька с мембраной является случайным процессом, и каждый пузырек ведет себя при этом независимо от других.

Менее чем за 100 микросекунд ацетилхолин высвобождается из слившихся с мембраной пузырьков, пересекает синаптическую щель и связывается с ацетилхолиновым рецептором — внутренним мембранным белком, встроенным в постсинаптическую мембрану. Рецептор одновременно является каналным белком, химически управляемым ацетилхолином. Когда к каналу прикрепляются две молекулы ацетилхолина, они снижают энергетический уровень молекулы белка в конформации, соответствующей открытому состоянию, и тем самым увеличивают вероятность того, что канал будет открыт. Переход канала в открытое состояние является случайным событием; среднее время пребывания в этом состоянии около миллисекунды. Каждый пакет из 10000 ацетилхолиновых молекул приводит к открыванию примерно 2000 каналов.

За тот короткий период, в течение которого канал остается открытым, через него проходит около 20000 ионов натрия и приблизительно столько же ионов калия. В результате этих ионных потоков трансмембранная разность потенциалов уменьшается почти до нуля. Насколько близко она подходит к нулю, зависит от того, как много каналов было открыто и как долго они оставались открытыми. Ацетилхолин, высвобожденный типичным нервным импульсом, приводит к возникновению постсинаптического потенциала, или изменению напряжения, длящегося всего около пяти миллисекунд. Поскольку постсинаптические потенциалы обусловлены работой каналов, управляемых химически, а не электрически, их параметры сильно отличаются от параметров нервного импульса. Они обычно меньше по амплитуде, имеют большую длительность и могут плавно меняться по величине в зависимости от количества выделенного медиатора и, следовательно, от числа открытых каналов.

Различные типы химически управляемых каналов демонстрируют разную избирательность. Некоторые из них сходны с ацетилхолиновым каналом, пропускающим ионы натрия и калия почти без предпочтения. Другие каналы высоко избирательны. Изменение потенциала, возникающее на данном синапсе, зависит от избирательности открывающихся каналов. Если в клетку входят положительные ионы, происходит изменение потенциала в положительном направлении. Сдвиги потенциала в положительную сторону имеют тенденцию открывать электрически управляемые каналы и способствовать генерации нервных импульсов; в связи с этим они получили название возбуждающих

постсинаптических потенциалов. Если положительные ионы (обычно калий) выходят из клетки, происходит изменение потенциала в отрицательном направлении, что способствует закрыванию электрически управляемых каналов. Такие постсинаптические потенциалы противодействуют возникновению нервных импульсов, и поэтому они названы тормозными. И возбуждающие, и тормозные постсинаптические потенциалы обычны для нейронов мозга.

Синапсы мозга отличаются от синапсов нервно-мышечного соединения в нескольких аспектах. В то время как в нервно-мышечных соединениях ацетилхолин всегда действует возбуждающе, действие того же самого вещества в мозгу в одних синапсах является возбуждающим, а в других тормозным. И если в нервно-мышечных соединениях медиатором обычно служит именно ацетилхолин, то каналы мозговых синапсов регулируются самыми различными медиаторами. Однако каждое данное синаптическое окончание выделяет только один тип медиатора, и в соответствующей постсинаптической мембране имеются каналы, управляемые этим медиатором. В противоположность активируемым ацетилхолином каналам нервно-мышечного синапса, всегда открывающимся примерно на одну миллисекунду, в некоторых типах мозговых синапсов имеются каналы, открывающиеся на доли миллисекунды, а в некоторых других каналы могут оставаться открытыми сотни миллисекунд. Последнее большое различие состоит в том, что в области нервно-мышечного соединения лягушки аксон образует сотни синаптических контактов с мышечной клеткой, а в мозгу аксоны обычно устанавливают только один - два синаптических контакта с данным нейроном. Как и можно было ожидать, такие различия в функциональных свойствах коррелируют со значительными различиями в структуре.

Как мы видели, интенсивность стимула кодируется частотой импульсов. В синапсе декодирование производится с помощью двух процессов: временной суммации и пространственной суммации. В процессе временной суммации каждый постсинаптический потенциал добавляется к суммарному потенциалу предшественников, вызывая, таким образом, изменение потенциала, средняя амплитуда которого отражает частоту поступающих импульсов. Другими словами, нейрон, который разряжается с высокой частотой, выделяет из своих синаптических окончаний больше молекул медиатора, чем нейрон, разряжающийся с меньшей частотой. А чем больше молекул медиатора выделяется за данное время, тем больше каналов открывается в постсинаптической мембране и, следовательно, тем выше постсинаптический потенциал. Пространственная суммация — это в некотором смысле эквивалентный процесс, только он отражает интеграцию нервных импульсов, прибывающих от всех нейронов, находящихся в синаптическом контакте с данным нейроном. Итоговое изменение потенциала, получившееся в результате временной и пространственной суммации, кодируется частотой нервных импульсов для передачи в другие клетки, расположенные в нейронной сети «ниже по течению».

Я описал здесь то, что обычно понимают под нормальной передачей информации в нервных сетях, при которой изменения постсинаптического потенциала кодируются частотой нервных импульсов и передаются по аксону другим нервным клеткам. Однако в последние годы было обнаружено, что в некоторых случаях постсинаптический потенциал не трансформируется в нервный импульс. Так, изменение напряжения, связанное с синаптическим потенциалом, может непосредственно вызвать выделение медиатора из соседней зоны без возникновения импульса. Полагают, что такое непосредственное воздействие может играть роль в синаптических контактах между дендритами, а также в некоторых цепях с обратной связью, где один дендрит вступает как пресинаптический в контакт с другим дендритом, а тот в свою очередь, тоже как пресинаптический, вступает в контакт с первым. Такие короткие цепи обратной связи, по-видимому, обычны для мозга, но их роль в переработке информации пока еще не выяснена.

Большинство современных исследований нейрона сосредоточено на мембранных белках, наделяющих двухслойную клеточную мембрану, которая сама по себе лишена каких-нибудь особенностей, специфическими свойствами, определяющими функционирование мозга. Что касается канальных белков, то имеется еще много нерешенных вопросов,

касающихся механизма открывания, избирательности и регуляции. В последующие 5—10 лет, возможно, удастся связать физические процессы открывания и избирательность с молекулярной структурой каналов. Основы регуляции каналов меньше всего изучены, но сейчас начинают интенсивно исследоваться. Как теперь становится понятно, в регуляции каналов определенную роль могут играть гормоны и другие вещества. К центральным проблемам синаптического взаимодействия нужно отнести экзоцитоз и другие процессы, связанные с метаболизмом и выделением медиаторов. Можно ожидать, что усиленное внимание будет сконцентрировано на роли поверхностной мембраны в процессе роста и развития нейронов и образования синаптических связей, т.е. на тех удивительных процессах, которые закладывают фундамент интеграции нервной системы.

Текст для обсуждения

Л. Иверсен Химия мозга

Сигналы передаются от нейрона к нейрону разными химическими медиаторами. Эти химические системы, наложенные на нейронные цепи головного мозга, добавляют к его функции еще одно измерение.

Нейроны имеют биохимический аппарат, общий со всеми остальными живыми клетками, в том числе способность генерировать химическую энергию путем окисления пищевых веществ, а также восстанавливать и сохранять свою целостность. Нейроны обладают, кроме того, специфическими свойствами, которых лишены другие клетки и которые связаны с особой функцией нейронов как передатчиков нервных импульсов; сюда относятся необходимость в поддержании ионных градиентов, что требует большой затраты энергии, и свойства, связанные со способностью нейронов производить и выделять набор химических передатчиков, называемых нейромедиаторами. В синапсах - микроскопических участках, где тесно соприкасаются окончание одного нейрона и воспринимающая поверхность другого, приход импульса вызывает внезапное выделение молекул медиатора из окончания. Затем эти молекулы диффундируют через заполненную жидкостью щель между двумя клетками и воздействуют на специфические рецепторы постсинаптической мембраны, изменяя при этом электрическую активность воспринимающего нейрона.

Известно около 30 разных веществ, относительно которых доказано или подозревается, что они играют роль медиаторов в головном мозгу, и каждое из них оказывает на нейроны характерный возбуждающий или тормозный эффект. Медиаторы распределены в мозгу не в случайном порядке, а локализованы в особых группах нейронов, аксоны которых идут к другим высокоспециализированным областям мозга. Наложение этих разнообразных химически закодированных систем на нейронные сети наделяет головной мозг еще одним измерением модуляции и специфичности.

За последние годы достигнуты значительные успехи в изучении различных медиаторных веществ (хотя многие из них, несомненно, еще не открыты), в составлении карт их распределения по мозгу и в выяснении молекулярных процессов синаптической передачи. Такими исследованиями установлено, что действие многих лекарственных веществ и нейротоксинов на поведение основано на их способности прерывать или модифицировать химическую передачу от нейрона к нейрону. В них есть также указания на то, что причинами психических болезней, возможно, окажутся, в конечном счете, нарушения функции специфических медиаторных систем мозга.

Что касается общего энергетического обмена, то из всех органов тела головной мозг является самым активным потребителем энергии, что отражается в его обильном кровоснабжении и интенсивном потреблении кислорода. Мозг настолько интенсивно использует кислород (50 миллилитров в минуту), что, составляя всего 2% общего веса тела,

поглощает примерно 20% поступающего в организм кислорода. Такое огромное потребление энергии, как полагают, объясняется необходимостью поддерживать ионные градиенты по обе стороны нейронной мембраны, от чего зависит проведение импульсов в миллиардах нейронов мозга. Кроме того, это потребление энергии идет непрерывно: интенсивность метаболизма в мозгу относительно постоянна днем и ночью и иногда даже несколько возрастает во время фазы сна со сновидениями. Однако, чтобы не создалось ошибочного представления, следует сказать, что весь энергетический эквивалент метаболизма мозга составляет всего около 20 ватт.

Важным шагом вперед в исследовании энергетического обмена мозга является метод, разработанный Л. Соколовым (L. Sokoloff) с сотрудниками в Национальном институте охраны психического здоровья. Этот метод позволяет визуально определять интенсивность энергетического обмена в клетках мозга. Нейроны приспособливают потребление глюкозы к удовлетворению своих метаболических потребностей в данный момент. Следовательно, в активном состоянии они поглощают ее быстрее, чем в покое. Поглощенная глюкоза обычно претерпевает быстрые превращения; ее химический аналог, 2-дезоксиглюкоза, поглощается клетками точно так же, но не подвергается метаболизму. Если ввести в кровь дезоксиглюкозу с радиоактивной меткой, то она накопится в нейронах, и скорость накопления послужит показателем метаболической активности клетки. Накопление радиоактивной дезоксиглюкозы можно установить и измерить, накладывая тонкие срезы замороженного мозга на радиочувствительную пленку. На проявленной пленке выявляются участки, богатые меченым веществом. Эта методика открыла совершенно новую область исследований мозга, поскольку она позволяет установить, какие клетки в головном мозгу были активны во время данного эксперимента. Например, воздействуя световым стимулом (вспышка) на правый или левый глаз, можно определить, какие именно области мозга получают зрительную афферентацию от того или другого глаза.

В отличие от других органов тела, способных использовать разные виды «топлива» (сахара, жиры и аминокислоты), нейроны используют только глюкозу крови. Кроме того, в отличие от таких тканей, как мышцы, способных кратковременно функционировать в отсутствие кислорода, головной мозг полностью зависит от окислительного метаболизма. Если приток окисленной крови к мозгу прекратится, то через 10 секунд наступит потеря сознания, а затем появятся стойкие нарушения. Подобный же эффект вызывает любое состояние, сопровождающееся понижением содержания глюкозы в крови, например гипогликемия у больного диабетом, вызванная передозировкой инсулина. Хотя тонкие регуляционные механизмы обеспечивают постоянство кровяного давления и постоянный уровень кислорода и глюкозы в крови, очевидно, что чрезвычайная гибкость поведения, ставшая возможной благодаря большим размерам и емкости головного мозга млекопитающих, приобретена в процессе эволюции ценой высоких метаболических затрат.

Что касается клеток, то нейроны чрезвычайно чувствительны: их активность нарушается токсическими веществами, попавшими в кровоток, а также мелкими молекулами, обычно присутствующими в крови, например аминокислотами. Такая чувствительность, возможно, служит причиной того, почему головной мозг отделен от общего кровообращения избирательной фильтрационной системой, называемой гематоэнцефалическим барьером. Эффективность этого барьера объясняется относительной непроницаемостью кровеносных сосудов головного мозга и наличием плотного слоя глиальных клеток (опорных мозговых клеток) вокруг них. Хотя такие мелкие молекулы, как молекулы кислорода, легко проникают сквозь барьер, большинство более крупных молекул, необходимых клеткам мозга, например молекулы глюкозы, должны захватываться активно с помощью специальных транспортных механизмов. О гематоэнцефалическом барьере следует помнить при создании лекарственных средств, действующих непосредственно на мозг: для того чтобы такие вещества проходили через барьер, они должны состоять из очень малых молекул или быть легко растворимыми в жировых мембранах глиальных клеток. Несколько участков мозга не защищены гематоэнцефалическим барьером; к ним относятся такие

структуры, которые специфически реактивны в отношении содержащихся в крови гормонов, и такие, функция которых состоит в регуляции химического состава крови.

Внутри отдельных нейронов существуют свои транспортные проблемы, связанные с тем, что клетка частично состоит из длинных, тонких волокон. Длина аксона, проводящего нервный импульс от тела нейрона, может исчисляться в миллиметрах или сантиметрах. Нейроны в мозгу взрослого животного незаменимы, сохраняются на протяжении всей жизни; поэтому должны существовать механизмы возобновления всех их компонентов. Для выполнения этого требования клетка должна синтезировать ферменты и другие сложные молекулы, а такой синтез возможен только в районе клеточного ядра, т. е. в теле нейрона. Поэтому для возобновления своих компонентов аксону необходимо средство транспортировки их внутри клетки на значительные расстояния. И действительно, от тела клетки по всей длине аксона непрерывно движутся белки и другие составные части.

Феномен аксонного транспорта был открыт более 30 лет назад П. Вейсом (P. Weiss) и его сотрудниками из Чикагского университета. До этого все считали, что аксоплазма - желеобразная жидкость внутри аксона - служит лишь неподвижной механической опорой для возбудимой мембраны, по которой распространяется нервный импульс. Но когда Вейс пережал аксон в определенной точке, он отметил, что через несколько дней волокно разбухло около места сжатия со стороны тела клетки и сузилось с противоположной стороны. Когда же он устранил сжатие, задержанная аксоплазма возобновила свое течение.

Известно, что аксоплазма служит артерией для оживленного движения молекул в обе стороны между телом нервной клетки и окончаниями ее аксона. В этом принимают участие несколько разных систем, в том числе система медленного транспорта, когда вещество течет от тела клетки со скоростью около одного миллиметра в сутки, и система быстрого транспорта, когда вещество движется в обе стороны со скоростью от 10 до 20 сантиметров в сутки. Система медленного транспорта - это течение основной массы аксоплазмы с переносом компонентов, играющих важную роль в росте и регенерации аксона; система быстрого транспорта охватывает движение более специализированных компонентов клетки, к которым относится ряд ферментов, участвующих в выработке медиаторов.

Пока еще не ясно, как достигаются эти разные скорости транспорта, но, по-видимому, и в медленном и в быстром механизмах участвуют многочисленные фибриллярные белки аксона, видимые на электронных микрофотографиях. Прослеживая транспорт белков с радиоактивной меткой вдоль аксона, удалось точно установить анатомические связи между нейронами в головном мозгу. При помощи фермента пероксидазы хрена, который обладает особым свойством быстро передвигаться по аксону в ретроградном направлении, можно составить карту связей между окончаниями нейрона в одном участке мозга и телом клетки — в другом.

Исследовать функциональный химизм головного мозга чрезвычайно трудно. Дело не только в том, что медиаторные вещества содержатся в нем в ничтожно малых количествах, но и в том, что ткань мозга структурно и химически очень сложна, и выделить для исследования определенную медиаторную систему не легко. Однако для преодоления этих устрашающих препятствий разработаны новые методики. Большой шаг вперед был сделан в начале 1960-х годов благодаря открытию В. Уиттейкера (V. Whittaker) из Кембриджского университета и Э. де Робертиса (E. de Robertis) из Университета в Буэнос-Айресе. Оно заключается в том, что при осторожном разрушении ткани мозга путем гомогенизации в растворе сахарозы многие нервные окончания отрываются от своих аксонов и образуют особые замкнутые частицы, названные «синаптосомами». Синаптосомы содержат механизмы синтеза, хранения, высвобождения и инактивации медиатора, связанные с нервным окончанием; центрифугированием их можно очистить от других компонентов нейрона. Эта методика дала нейрохимикам возможность изучать механизмы синаптической передачи в пробирке.

Пожалуй, самым плодотворным методическим достижением явилась разработка приемов, позволяющих избирательно окрашивать нейроны, содержащие определенный

медиатор. Один из подходов к этому состоит в том, что естественный медиатор преобразуется в его флуоресцирующее производное, которое светится в ультрафиолетовых лучах флуоресцентного микроскопа. Другой подход состоит в том, что в головной мозг подопытного животного вводят молекулы медиатора с радиоактивной меткой, которые избирательно захватываются нейронными окончаниями, выделяющими этот медиатор; такие содержащие метку окончания можно затем обнаружить, поместив тонкие срезы ткани на чувствительную пленку. Третий подход использует высокую специфичность антител. Фермент, участвующий в синтезе данного медиатора, выделяют из ткани мозга и вводят в организм животного, где он вызывает образование антител, способных специфически реагировать с данным ферментом. Затем антитела подвергают очистке, метят флуоресцирующим красителем или используют какую-либо другую метку и применяют для избирательного окрашивания нейронов, содержащих данный фермент.

Эти методики избирательного окрашивания позволили получить поток сведений о детальном анатомическом распределении отдельных медиаторов в сложных нейронных цепях головного мозга. Они показали, что медиаторы распределены не диффузно по всей ткани мозга, а в высшей степени локально в ограниченных центрах и путях. Из всех медиаторов наиболее полно составлены карты для моноаминов - норадреналина, дофамина и серотонина (названных так, потому что все они содержат по одной аминокислоте). Б. Фальк (B. Falck) из Лундского университета и Н. Хилларп (N. Hillarp) из Каролинского института в Швеции впервые показали, что, воздействуя формальдегидом или глиоксиловой кислотой, можно превратить эти медиаторы в их флуоресцирующие производные, и тогда нейроны, содержащие моноамины, дают зеленую или желтую флуоресценцию. Такие работы показали, что многие содержащие норадреналин клетки мозга сосредоточены в стволе и образуют скопление, известное как *locus coeruleus*. Аксоны этих нейронов сильно ветвятся и проецируются в различные области — гипоталамус, мозжечок и передний мозг. Норадреналиновые нейроны оказались причастными к поддержанию бодрствования, к системе поощрения (центр удовольствия), к сновидениям и к регуляции настроения.

Нейроны, содержащие моноамин дофамин, сосредоточены в областях среднего мозга, известных под названиями *substantia nigra* и вентральной покрышки. Многие содержащие дофамин нейроны посылают свои аксоны в передний мозг, где, как предполагают, участвуют в регуляции эмоциональных реакций. Другие дофаминовые волокна оканчиваются в головном мозгу, в области полосатого тела. Здесь дофамин, очевидно, играет решающую роль в регуляции сложных движений. Дегенерация приходящих в эту область дофаминовых волокон приводит к ригидности мышц и тремору, столь характерным для болезни Паркинсона.

Моноаминовый медиатор серотонин сосредоточен в области ствола мозга, где находятся так называемые «ядра шва». Нейроны этого центра проецируются в гипоталамус, таламус и многие другие области мозга. Как полагают, серотонин участвует в терморегуляции, сенсорном восприятии и засыпании.

Идентифицировано еще много других медиаторов, часть из них считаются «предполагаемыми», поскольку их причастность к синаптической передаче в мозгу еще не доказана. Так, например, некоторые аминокислоты - блоки, из которых построены белки, - по-видимому, действуют как медиаторы. Обычно содержащиеся в организме в большом количестве аминокислоты - глутаминовая и аспарагиновая - оказывают сильное возбуждающее действие на большинство нейронов, и весьма возможно, что они являются наиболее распространенными возбуждающими медиаторами в синапсах головного мозга. Известно, что самая простая из всех аминокислот, глицин, служит тормозным медиатором в спинном мозгу.

К обычным тормозным медиаторам головного мозга относится гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), которая не входит в состав белков. ГАМК занимает среди кислот особое место — она вырабатывается почти исключительно в головном и спинном мозгу. Вычислено, что не менее трети синапсов головного мозга используют в качестве медиатора

ГАМК. Содержащие ее нейроны можно идентифицировать двумя способами: пометив их либо радиоактивной ГАМК, либо с помощью антител, специфичных в отношении глутаматдекарбоксилазы - фермента, который катализирует синтез ГАМК. Интересно отметить, что глутаминовая кислота считается кандидатом в возбуждательные медиаторы, тогда как ГАМК, которая отличается от нее лишь на одну химическую группу, служит тормозным медиатором. Ясно, что небольшие различия в молекулярном строении медиаторов могут давать совершенно разные физиологические эффекты.

Исследование механизмов действия ГАМК в головном мозгу было стимулировано в последние годы открытием, сделанным недавно Т. Перри (Т. Perry) из Университета Британской Колумбии. Оно состоит в том, что для хорей Гентингтона - наследственного неврологического синдрома — характерен специфический дефицит ГАМК в мозгу. Возникающие при этой болезни произвольные движения связаны с наступающим в среднем возрасте постепенным разрушением полосатого тела. Посмертные исследования показали, что поражение мозга состоит в гибели тормозных нейронов, которые в норме содержат ГАМК; можно предположить, что в основе болезни лежит дефицит этого медиатора. К сожалению, попытка лечить больных заменой недостающей ГАМК пока неосуществима, поскольку еще не созданы аналоги ГАМК, способные проходить сквозь гематоэнцефалический барьер.

Недавно было высказано предположение, что на ГАМК направлено действие таких транквилизаторов, как диазепам и другие производные бензодиазепа. Из всех психотропных препаратов врачи предпочитают прописывать бензодиазепины, но механизм их действия до сих пор неизвестен. Имеющиеся данные позволяют думать, что эти препараты повышают эффективность ГАМК на уровне ее рецепторов в головном мозгу. Хотя в мозгу идентифицированы специфические центры связывания диазепама, явно отличные от рецепторов ГАМК, оба типа рецепторов, по-видимому, взаимодействуют друг с другом. Заманчиво предположить, что в головном мозгу содержится некое еще не открытое вещество, которое в норме действует на рецепторы диазепама; возможно, это естественное соединение, вызывающее или ослабляющее состояние тревоги.

Нейрохимики не только выяснили молекулярную структуру и анатомическое распределение разных медиаторов, но и достигли больших успехов в понимании точной последовательности биохимических явлений, участвующих в синаптической передаче. Процесс химической передачи проходит через ряд этапов: синтез медиатора, его накопление, высвобождение, взаимодействие с рецептором и прекращение действия медиатора. Каждый из этих этапов детально охарактеризован, и найдены препараты, которые избирательно усиливают или блокируют конкретный этап. Эти исследования позволили проникнуть в механизм действия психотропных лекарственных средств, а также выявить связь некоторых нервных и психических болезней со специфическими нарушениями синаптических механизмов.

Первым этапом химической передачи является синтез молекул медиатора в нервных окончаниях. Каждый нейрон обычно обладает только таким биохимическим аппаратом, какой ему нужен для синтеза медиатора одного типа, который выделяется из всех окончаний его аксона. Молекулы медиатора не синтезируются *de novo*, а изготавливаются путем переработки предшественника — обычно аминокислоты — в результате ряда ферментативных реакций.

Создание медиатора требует или одного этапа ферментативного катализа (как в случае ацетилхолина), или до трех этапов (как адреналина). При синтезе норадреналина исходным веществом служит аминокислота тирозин, которая поступает в нервное окончание из крови. Тирозин сначала превращается в промежуточное соединение L-ДОФА; затем второй фермент превращает L-ДОФА в дофамин («полноправный» медиатор); а третий фермент превращает дофамин в норадреналин.

После выработки молекул медиатора они хранятся в окончании аксона в маленьких связанных с мембраной мешочках, называемых синаптическими пузырьками. В одном

окончании могут быть тысячи синаптических пузырьков, а каждый пузырек содержит от 10000 до 100000 молекул медиатора. Пузырьки защищают их от разрушения ферментами внутри окончания.

Приход нервного импульса в окончание аксона вызывает высвобождение множества молекул медиатора из окончания в синаптическую щель. Механизм такого выделения остается спорным: одни исследователи полагают, что синаптические пузырьки прямо сливаются с пресинаптической мембраной и выбрасывают свое содержимое в синаптическую щель; другие утверждают, что подвижное скопление молекул медиатора выходит через специальные каналы. Но в любом случае известно, что нервный импульс запускает выход медиатора, повышая проницаемость нервного окончания для ионов кальция, которые устремляются в него и активируют механизм высвобождения молекул.

Вышедшие молекулы медиатора быстро проходят через наполненную жидкостью щель между окончанием аксона и мембраной воспринимающего нейрона. Здесь они взаимодействуют со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны. Рецепторы фактически представляют собой крупные белковые молекулы, погруженные в полужидкую матрицу клеточной мембраны: части их торчат над и под мембраной подобно айсбергам. Выходящий на поверхность участок рецепторного белка и молекула медиатора имеют одинаковые очертания; они соответствуют друг другу наподобие ключа и замка.

Взаимодействие медиатора с его рецептором меняет трехмерную форму рецепторного белка, инициируя этим определенную последовательность событий. Это взаимодействие может вызвать возбуждение или торможение нейрона, сокращение мышечной клетки, а также образование и выделение гормона клеткой железы. Во всех этих случаях рецептор переводит сообщение, закодированное в молекулярной структуре медиатора, в специфическую физиологическую реакцию. Одни реакции, например, сокращение произвольной мышцы, происходят за долю секунды; другие, например секреция гормона, занимают минуты, а иногда часы.

Многие рецепторы медиаторов имеют два функциональных компонента: центр связывания молекулы медиатора и пору, пронизывающую мембрану, избирательно проницаемую для определенных ионов. Связываясь с рецептором, медиатор меняет его форму так, что пора открывается и ионы, находящиеся внутри и снаружи клеточной мембраны, перемещаются вдоль градиента концентрации, оказывая этим возбуждающий или тормозный эффект на частоту импульсации нейрона. Будет ли электрический потенциал, создаваемый медиатором, возбуждательным или тормозным, зависит от того, какие именно ионы перемещаются, и от направления их движения. Ацетилхолин является возбуждающим медиатором в синапсе между нервом и мышцей, потому что он заставляет положительно заряженные ионы натрия входить в клетку и понижать ее отрицательный потенциал покоя. ГАМК, напротив, соответствует рецептор, у которого пора избирательно проницаема для отрицательно заряженных ионов хлора. Когда эти ионы входят через открытые поры в воспринимающую клетку, они повышают трансмембранный потенциал и на время инактивируют клетку.

Другие медиаторы, например дофамин и норадреналин, по-видимому, действуют посредством более тонкого механизма. В середине 50-х годов И. Сьюзерленд мл. (E. Sutherland, Jr.) и его коллеги по Университету Кейса Западной резервной территории показали, что эти и другие медиаторы повышают или снижают концентрацию «второго посредника» в воспринимающих клетках. Затем второй посредник передает электрические или биохимические эффекты медиатора, или «первого посредника». Позднее в работе, которая в 1971 г. принесла Сьюзерленду Нобелевскую премию по физиологии и медицине, он установил, что второй посредник представляет собой небольшую молекулу циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Согласно гипотезе Сьюзерленда, белковый рецептор норадреналина (и многих других медиаторов) соединяется в мембране клетки-мишени с ферментом аденилатциклазой, которая катализирует превращение в клетке богатой энергией молекулы

аденозинтрифосфата (АТФ) в цАМФ. Аденилатциклаза обычно неактивна, но, когда норадреналин связывается с постсинаптическим рецептором, фермент автоматически включается и внутри клетки начинается быстрое превращение АТФ в цАМФ. Затем цАМФ действует на биохимический аппарат клетки, вызывая физиологическую реакцию, характерную для данного медиатора.

Система второго посредника сходна, поэтому с эстафетой, в которой медиатор передает свое сообщение циклическому АМФ в мембране клетки. Разумеется, сигнал передается не одной, а многим тысячам молекул цАМФ, которые генерируются активированной аденилатциклазой, связанной с каждым занятым рецептором. В результате очень слабый сигнал, создаваемый взаимодействием медиатора с рецептором, усиливается внутри клетки в несколько тысяч раз благодаря интенсивному образованию цАМФ.

Приложение теории Сьюзерленда о втором посреднике к функции головного мозга является одной из самых увлекательных областей современной биохимии. В 1971 г. Ф. Блум (F. Bloom) с сотрудниками в Национальных институтах здравоохранения показали, что цАМФ способен влиять на генерацию сигналов в нейронах. Позднее П. Грингард (P. Greengard) и его группа в Медицинской школе Йельского университета пришли к заключению, что цАМФ участвует в синаптическом действии нескольких медиаторов, в том числе норадреналина, дофамина, серотонина и гистамина. Грингард предложил обобщающую гипотезу, согласно которой цАМФ активирует специфические ферменты в постсинаптической клетке, именуемые белковыми киназами; затем эти ферменты катализируют внедрение фосфатных групп в специальные белки в мембране нейрона, изменяя проницаемость мембраны для ионов и тем самым, изменяя уровень возбудимости клетки-мишени. Поскольку система второго посредника работает сравнительно медленно по шкале времени нейронных событий, она больше всего пригодна для участия в более длительных эффектах медиаторов мозга, таких, как медленные сдвиги мембранного потенциала и, возможно, образовании следов долговременной памяти. Как только цАМФ передал свое сообщение дальше, он инактивируется в клетке под действием фермента фосфодиэстеразы. Поэтому препараты, ингибирующие этот фермент, повышают уровень цАМФ в постсинаптических клетках и усиливают действие медиатора.

Итак, по-видимому, существуют два основных типа медиаторных рецепторов: быстро действующие рецепторы, которые осуществляют передачу информации, регулируя проницаемость ионной поры, и медленно действующие рецепторы, которые вызывают образование второго посредника; последний, в свою очередь, опосредует эффекты, производимые медиатором в постсинаптическом нейроне. Для многих медиаторов имеется по два и более типов рецепторов. Например, реакция на ацетилхолин в синапсе между мотонейроном и мышечной клеткой осуществляется простым током ионов натрия через мембрану. Но в головном мозгу эффекты ацетилхолина в большинстве своем опосредуются, по-видимому, молекулой еще одного второго посредника, циклического гуанозинмонофосфата, или цГМФ. Точно так же недавно полученные данные позволяют думать, что дофамин действует на уровне двух разных типов рецепторов в головном мозгу: рецептора D1, который связан с системой второго посредника цАМФ, и рецептора D2, который с ней не связан.

Как только молекула медиатора свяжется со своим рецептором, она должна быть быстро инактивирована во избежание слишком длительного ее действия и нарушения точного контроля передачи. Нервные волокна способны проводить несколько сот импульсов в секунду только при условии, что постсинаптическая мембрана восстанавливает свой потенциал покоя за долю миллисекунды. Некоторые медиаторы инактивируются ферментами, находящимися в синаптической щели. Ацетилхолин, например, разрушается ферментом ацетилхолинэстеразой, которая за секунду расщепляет 25000 молекул медиатора. Норадреналин инактивируется в синапсе по совсем иному механизму.

Ю. Аксельрод (J. Axelrod) с сотрудниками из Национальных институтов здравоохранения установили, что выделившийся из аксонного окончания норадреналин

снова быстро всасывается в окончание. Затем поглощенные молекулы норадреналина либо разрушаются ферментами - катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) и моноаминоксидазой (МАО), которые содержатся в нервном окончании, либо возвращаются обратно в синаптические пузырьки. Позднее такие же механизмы возврата были найдены и для других медиаторов — дофамина, серотонина и ГАМК. Возврат имеет то очевидное преимущество перед разрушением фермента, что молекулы медиатора сохраняются в течение нескольких циклов выделения и поглощения.

Выяснение этапов синаптической передачи пролило свет на способ действия психотропных препаратов. Некоторые из них действуют, либо, усиливая, либо ослабляя высвобождение данного медиатора из аксонных окончаний. Например, под действием сильного стимулятора амфетамина в мозгу из нервных окончаний выделяется дофамин - медиатор, связанный с системами бодрствования и удовольствия. Чрезмерное применение амфетамина может привести к расстройствам мышления, галлюцинациям и мании преследования, т.е. к симптомам, очень сходным с теми, какие возникают при некоторых формах шизофрении. Эти и другие данные послужили основанием для предположения о том, что в основе симптомов шизофрении, возможно, лежит повышенная активность дофаминовых систем мозга.

Вызывает интерес также тот факт, что разнообразные лекарственные средства, созданные для лечения шизофрении, например хлорпромазин (торазин) и галоперидол (галдол), обладают общим свойством — они тесно связываются с дофаминовыми рецепторами головного мозга, тем самым, мешая естественному медиатору активировать их. Это открытие оказалось одним из самых многообещающих в современном исследовании шизофрении. Последние данные позволяют думать, что шизофрения связана с избыточным образованием дофамина или с чрезмерной реактивностью в отношении медиатора в определенных участках головного мозга. Работами моей лаборатории в Отделе нейрохимической фармакологии Британского совета медицинских исследований и работами Т. Кроу (Т. Crow) в Центре клинических исследований Британского совета медицинских исследований в Лондоне, а также исследованиями Ф. Симена (Ph. Seeman) из Торонтского университета обнаружены необычно высокие концентрации дофамина в дофаминовых рецепторах в головном мозгу умерших больных шизофренией; это особенно относится к лимбической системе, т. е. тем областям мозга, которые ответственны за эмоциональное поведение. Поэтому возможно, что главной мишенью антипсихотических препаратов служат, прежде всего, пути дофамина в этих областях.

Многие психотропные препараты, возможно, действуют на уровне постсинаптических рецепторов, имитируя естественные медиаторы. Например, многие галлюциногены сходны по своей структуре с истинными медиаторами: мескалин похож на норадреналин и дофамин, а LSD и псилоцибин сходны с серотонином. Поэтому возможно, что перечисленные препараты действуют на моноаминовые механизмы, хотя способ их действия точно еще неизвестен. LSD выделяется своей необычайно высокой активностью: всего 75 микрограммов (едва видимой пылинки) достаточно чтобы вызвать галлюцинации.

Производные метилксантина кофеин и теофиллин, как полагают, действуют через систему второго посредника. Они специфически ингибируют фермент фосфодиэстеразу, который разрушает цАМФ, и таким образом, в конечном счете, увеличивают количество цАМФ, образующегося в ответ на действие медиатора. В результате эти препараты оказывают на головной мозг общее мягкое стимулирующее действие. Кофеин является главным действующим началом кофе и чая; более слабый стимулятор теофиллин содержится преимущественно в чае. Ежегодное потребление кофе и чая составляет миллиарды фунтов в год, так что метилксантины являются самыми широко потребляемыми препаратами.

Наконец, некоторые препараты потенцируют действие медиатора, блокируя его разрушение в синапсе. Одна из таких групп препаратов представлена ипрониазидом (марсилидом) и другими соединениями, ингибирующими фермент моноаминоксидазу, который разрушает норадреналин, дофамин и серотонин. Вследствие блокады этого

фермента эффекты перечисленных моноаминов усиливаются, чем объясняется антидепрессивное действие таких лекарств. Вторая группа антидепрессантов - трициклические соединения - также усиливает действие норадреналина и серотонина в головном мозгу. Эти лекарственные средства, из которых лучше всего известны имипрамин (тофранил) и амитриптилин (элавил), блокируют обратный захват норадреналина и серотонина из синаптической щели; стимулятор кокаин, по-видимому, действует по тому же механизму. Указанные наблюдения говорят о том, что депрессия, по-видимому, связана с низким уровнем этих медиаторов.

За последние годы, после того как в мозгу был обнаружен новый класс химических соединений нейропептиды, число известных систем химических посредников в головном мозгу резко возросло. Эти молекулы представляют собой цепочки из аминокислотных остатков (от двух до 39); они обнаружены в нейронах и предположительно являются медиаторами. Некоторые из них были вначале идентифицированы как гормоны, выделяемые гипофизом (АКТГ, вазопрессин), как локальные гормоны кишечника (гастрин, холецистокинин) или как гормоны, выделяемые гипоталамусом для регуляции выделения других гормонов гипофизом — люлиберина (гормона, стимулирующего выделение лютеинизирующего гормона), соматостатина.

Самыми новыми и вызывающими наибольший интерес нейропептидами являются энкефалины и эндорфины — вещества, встречающиеся в головном мозгу в норме и удивительно сходные с морфием — наркотиком, извлекаемым из снотворного мака. Вслед за открытием этих пептидов последовало осознание того факта, что некоторые области головного мозга с высокой степенью сродства связывают препараты группы опия. Рецепторы опия обнаружены путем определения связывания меченых его соединений с частицами нейронных мембран. Такие методики нанесения радиоактивных меток на рецепторы разработаны тремя группами исследователей, руководимыми С. Снайдером (S. Snyder) и К. Пертом (C. Pert) в Медицинской школе университета Джонса Гопкинса, Э. Саймоном (E. Simon) из Медицинской школы Ньюйоркского университета и Л. Терениусом (L. Terenius) из Упсальского университета. Эти исследователи установили, что рецепторы опия сосредоточены в тех участках головного и спинного мозга млекопитающих, которые имеют отношение к восприятию и интеграции боли и эмоций.

Затем в 1975 г. Дж. Хьюз (J. Hughes) и Х. Костерлиц (H. Kosterlitz) в Абердинском университете выделили из головного мозга два естественных пептида, которые тесно связываются с рецепторами опия, и назвали их энкефалинами. Оба энкефалина представляют собой цепочки, состоящие из пяти аминокислот в одинаковой последовательности, за исключением последней аминокислоты: в одном случае это метионин, а в другом — лейцин. Позднее из гипофиза были выделены другие морфиноподобные пептиды, названные эндорфинами. Недавно проведенные опыты показали, что некоторые процедуры, применяемые для устранения хронических болей, - иглоукалывание, прямая электрическая стимуляция головного мозга и даже гипноз, — возможно, действуют, вызывая выделение энкефалинов или эндорфинов в головном и спинном мозгу. Эта гипотеза основана на том, что эффективность всех этих процедур сильно снижается налоксаном (нарконом) — препаратом, который избирательно блокирует связывание морфина с рецептором опия.

Показано, что многие нейропептиды, обнаруженные в головном мозгу млекопитающих, сосредоточены в окончаниях особых групп нейронов, и о некоторых из них известно, что выход их из аксонных окончаний зависит от кальция. Такие данные, а также наблюдение, что очень малые количества нейропептидов оказывают значительный эффект на активность нейронов или на поведение экспериментальных животных, в какой-то мере свидетельствуют в пользу того, что эти вещества вполне могут представлять собой новый класс медиаторов. Однако полученные данные еще не настолько убедительны, чтобы можно было считать это доказанным.

Пожалуй, самым первым кандидатом на статус медиатора среди нейропептидов является вещество *P* - цепочка из 11 аминокислот. Оно присутствует во многих

специфических нейронных путях в головном мозгу, а также в первичных сенсорных волокнах периферических нервов. Некоторые из этих сенсорных нейронов, тела которых лежат в сенсорных ганглиях по обе стороны спинного мозга, содержат вещество *P* и выделяют его из своих аксонных окончаний в синапсах со спинальными нейронами. Поскольку вещество *P* возбуждает те спинальные нейроны, которые легче всего реагируют на болевые стимулы, было высказано предположение, что оно служит сенсорным медиатором, специфически связанным с передачей информации о боли от периферических болевых рецепторов в центральную нервную систему.

Морфиноподобный пептид энкефалин тоже в изобилии содержится в мелких нейронах в той части спинного мозга, куда приходят волокна, содержащие вещество *P*. Мы с Т. Джесселом (Т. Jessel) в Отделе нейрохимической фармакологии Британского совета медицинских исследований показали, что энкефалин и препараты опиоидов способны подавлять выделение вещества *P* из сенсорных волокон. Поэтому нейроны, содержащие энкефалин, могут регулировать поступление болевых сигналов в головной мозг, модулируя выделение вещества *P* на уровне первого переключения в центральной нервной системе. Подобные же тормозные взаимодействия возможны и на более высоких уровнях мозга. Вещество *P* - не единственный предполагаемый медиатор, локализующийся, как показано, в сенсорных нейронах; к таким же идентифицированным к настоящему времени веществам относятся ангиотензин, холецистокинин, соматостатин и глутаминовая кислота. Таким образом, по мере того как все больше становится известно о сенсорных медиаторах и их модуляционных механизмах в спинном мозгу, начинает возникать картина поразительной химической сложности.

Замечательное свойство нейропептидов мозга состоит в глобальном характере некоторых их эффектов. Введение очень малых количеств нейропептида (обычно прямо в головной мозг, чтобы обойти гематоэнцефалический барьер) вызывает у экспериментального животного сложное и весьма своеобразное поведение. Например, введение в мозг нескольких наногرامмов нейропептида ангиотензина II приводит к тому, что животные интенсивно и долго пьют, хотя до этого не испытывали жажды. Другой пептид - гормон люлиберин, при введении его в головной мозг самке крысы создает характерное для самки половое поведение. Еще поразительнее, что, как показал Д. де Виед (D. de Wied) с сотрудниками из Утрехтского университета, введение малых количеств нейропептида вазопрессина лабораторным животным заметно улучшает запоминание действий, которым их обучили. Теперь проводятся предварительные клинические испытания этого препарата, чтобы установить, может ли он дать эффект в случаях потери памяти.

Поэтому можно думать, что нейропептиды являются химическими посредниками, отличными от ранее идентифицированных медиаторов: по-видимому, они служат глобальным средством химического кодирования тех форм активности головного мозга, которые связаны с отдельными функциями поддержанием водно-солевого баланса, половым поведением, ощущениями боли или удовольствия. Неожиданным оказалось наблюдение, что биологически активные пептиды, первоначально обнаруженные в желудочно-кишечном тракте - гастрин, вещество *P*, вазоактивный кишечный полипептид и холецистокинин - содержатся также и в центральной нервной системе. И наоборот, некоторые пептиды, сначала найденные в головном мозгу, позднее были обнаружены в кишечнике (соматостатин, нейротензин, энкефалины). Следовательно, можно думать, что эти пептиды выполняют множество ролей, действуя как локальные гормоны или медиаторы в желудочно-кишечном тракте и как глобальные медиаторы в головном мозгу. Р. Гиймен (R. Guillemin) из Института Солка высказал предположение, что разнообразные функции нейропептидов объясняются «оппортунизмом» эволюционного процесса, во время которого молекулу, обслуживающую одну функцию, в другое время и в другом месте можно приспособить для другой функции.

Ряд других веществ, по-видимому, играет роль модуляторов в межнейронных коммуникациях. На высоких уровнях головного мозга в его ткани найдены простагландины,

которые состоят из пятичленного углеродного кольца и двух связанных с ним длинных углеродных цепей; простагландины оказывают разнообразное возбуждающее и тормозное действие на нейроны в зависимости от данной молекулярной структуры простагландина и характера клетки-мишени. В отличие от медиаторов с их быстрыми и кратковременными эффектами простагландины вызывают продолжительные сдвиги в поляризации нейронной мембраны; это говорит скорее об их модулирующей, а не о медиаторной функции. Возможно, что они действуют сообща с медиаторами, эффекты которых они мягко видоизменяют.

Еще одна группа веществ выполняет питательную функцию, а не функцию посредников. Считается, что эти «трофические» вещества выделяются нервными окончаниями и поддерживают жизнеспособность клетки-мишени; другие же трофические вещества захватываются нервными окончаниями, переносятся по аксону в ретроградном направлении и питают этот же нейрон. Хорошо известный факт атрофии мышцы после нарушения ее иннервации, возможно, объясняется тем, что мышечные клетки перестают получать необходимые им трофические вещества. Некоторые дегенеративные заболевания мозга, возможно, возникают от того, что центральные нейроны перестают обмениваться трофическими веществами. В настоящее время из трофических веществ лучше всего описан фактор роста нервов — белок, который необходим для дифференцировки и выживания периферических сенсорных и симпатических нейронов и который, возможно, благоприятствует также поддержанию жизнеспособности центральных моноаминоэргических нейронов.

Наряду с все возрастающим числом химических медиаторов, становится также очевидным многообразие разных механизмов, посредством которых медиаторы производят свои эффекты. Например, вместо того чтобы прямо возбуждать или тормозить клетку-мишень, медиатор, выделяющийся из одного нервного окончания, может воздействовать на соседнее нервное окончание, усиливая или снижая выход медиатора из него. Ясно также, что для данного медиаторного вещества возможны несколько типов рецепторов (на одни из них действуют, а на другие не действуют системы вторых посредников), чем объясняются неодинаковые возбуждающие или тормозные эффекты данного медиатора в разных частях мозга. Даже утвердившееся представление [впервые высказанное Г. Дэйлом (H. Dale)] о том, что из всех своих окончаний нейрон выделяет один и тот же химический медиатор, может утратить свою нерушимость: установлено, что с норадреналином или серотонином в том же нейроне сосуществует ряд нейропептидов. Функциональное значение таких двойных медиаторных систем пока еще не раскрыто. Кроме того, остаются во многом неизвестными те конкретные химические нарушения, которые лежат в основе таких обычных заболеваний, как эпилепсия, старческое слабоумие, алкоголизм, шизофрения и депрессия. Хотя исследование медиаторных систем мозга уже очень много раскрыло в химических механизмах обучения, памяти, сна и настроения, тем не менее, ясно, что самые волнующие открытия еще впереди.

Текст для обсуждения

Э. Эвартс Механизмы головного мозга, управляющие движением

Как головной и спинной мозг управляют движениями тела? Мозг не только посылает команды мышцам, но и получает по обратной связи сигналы, которые помогают ему согласовывать эти команды.

Одно из первых сведений, полученных более ста лет назад, об управлении движением со стороны головного мозга состояло в том, что движения тела могут быть вызваны сигналами, приходящими в спинной мозг из специальной области головного мозга - моторной зоны коры больших полушарий. Движения имеют широкий диапазон - от

мышечных координации, требуемых для грубой ручной работы или быстрого перемещения всего тела, до тонких движений пальцев при хирургических операциях, выполняемых под микроскопом.

Эта выходная активность моторной коры сама является результатом сигналов, поступающих из других пунктов - не только от других областей коры, например тактильной, но и от подкорковых структур мозжечка и базальных ганглиев, которые посылают сигналы в моторную кору еще через одно подкорковое образование — таламус. Основная часть современных исследований мозговых механизмов движения направлена на лучшее понимание того, как сигналы, приходящие от различных корковых и подкорковых структур, объединяются в контроле над конечными выходами из моторной коры к спинному мозгу и оттуда к мышцам. В настоящей статье будет рассмотрен современный уровень наших знаний, которые имеют важное значение по двум причинам. Во-первых, они связаны с фундаментальными проблемами общей организации головного мозга. Во-вторых, они имеют отношение к лечению и, возможно, к предупреждению таких неврологических заболеваний, как болезнь Паркинсона и хорей Гентингтона (две болезни из числа тех, при которых затронуты базальные ганглии), различные проявления инсульта, рассеянного склероза, а также многих других нарушений, возникающих при повреждении мозжечка.

Каковы элементарные условия для выполнения движения? Первое — это мышца, второе — это сигнализирующая система, которая вызывает упорядоченное сокращение мышцы. Если начать с мышц, то надо сказать, что не все они работают одинаково. Рассмотрим мышцы глаза и руки у человека. Глазные мышцы должны работать с высокой скоростью и большой точностью, быстро ориентируя глазное яблоко в пределах нескольких дуговых минут. В то же время глазной мышце не приходится справляться с такими внешними задачами, как поднимание груза. Тонкое управление, требуемое при движении глаза, требует высокого иннервационного индекса — отношения числа нейронов, аксоны которых оканчиваются на наружной мембране мышечных клеток, к числу мышечных клеток.

Для глазной мышцы иннервационный индекс составляет 1:3; это значит, что аксонные окончания одного мотонейрона выделяют свой медиатор не более чем на три отдельные мышечные клетки. (Мотонейрон — это такой нейрон, тело которого лежит в спинном мозгу, а аксон оканчивается на мембране мышечной клетки.) По-иному обстоит дело с мышцами руки: аксонные окончания одного мотонейрона, например иннервирующего бицепс, могут действовать своим медиатором на сотни мышечных волокон, и поэтому у такой мышцы иннервационный индекс составляет всего 1:100. В результате действие одной двигательной единицы мышцы конечности — одно быстрое сокращение (twitch), возникающее под влиянием одного импульса, вызывающего выделение медиатора из окончаний одного мотонейрона, — соответственно оказывается грубым.

Двигательные единицы мышц различаются также по тому, насколько они подвержены утомлению. На одном конце шкалы лежат двигательные единицы медленного сокращения, способные длительно функционировать без утомления. Такие единицы могут быть активными в течение длительного времени, но развивают сравнительно небольшое мышечное напряжение. На другом конце шкалы находятся двигательные единицы быстрого сокращения; они могут создавать высокие пики мышечного напряжения, но быстро утомляются. Такие единицы обычно иннервируются мотонейронами с диаметром аксонов и скоростью проведения нервного импульса выше средних.

В одной и той же мышце содержатся волокна и быстрых и медленных двигательных единиц. В 1968 г. шведские исследователи Э. Кугельберг (E. Kugelberg) и Л. Эдстром (L. Edstrom) нашли способ определять, какие отдельные моторные волокна относятся к данной двигательной единице. Длительной стимуляцией аксона одного мотонейрона эти исследователи вызывали продолжительное сокращение мышечных волокон одной двигательной единицы. Сокращение приводило к истощению в отдельных мышечных волокнах запаса гликогена, который является источником энергии. При специальном

окрашивании ткани на гликоген волокна истощенной двигательной единицы принимали вид белых «теней», рассеянных среди розовых волокон с нормальным запасом гликогена.

Такой гистохимический эффект представляет собой демонстрацию биохимической реакции в живой микроанатомической структуре. Так, применив подход Кугельберга и Эдстрома, Р. Берк (R. Burke) с сотрудниками из Национальных институтов здравоохранения показал с помощью гистохимического окрашивания, что «быстрые» мышечные единицы, используя в качестве источника энергии аденозинтрифосфат (АТФ), расщепляют его ферментативным путем быстрее, чем это происходит в «медленных» двигательных единицах. Это ферментативное расщепление считается одним из важных факторов, определяющих присущую мышце скорость сокращения. Таким образом, гистохимические данные помогают объяснить различия в скорости сокращения. Равным образом, гистохимическое исследование других ферментов — тех, которые расщепляют сахара и жиры, — помогает объяснить весьма существенные различия в утомляемости между двумя видами двигательных единиц.

Каково значение этих противоположных свойств двигательных единиц для организации движения? Посмотрим, как двигательные единицы мышцы последовательно «вовлекаются» в процесс движения. В общем, мышечное напряжение регулируется двумя путями. Первый состоит в контроле над числом двигательных единиц, вовлекаемых в активность. Второй — в регуляции частоты импульсации вовлеченных единиц. Первыми вовлекаются единицы медленного сокращения, не склонные к утомлению и развивающие сравнительно слабое напряжение. Последними вовлекаются двигательные единицы быстрого сокращения, т. е. те, которые дают высокие пики напряжения, но быстро утомляются.

Э. Хеннемен (E. Henneman) из Гарвардской медицинской школы внес важный вклад в общее понимание порядка вовлечения в активность отдельных двигательных единиц. Он отметил, что напряжение мелких мышц создается и точно контролируется избирательной мобилизацией разного числа мелких двигательных единиц. Между мелкими и более крупными единицами существует немалая разница. Например, самая крупная двигательная единица в икроножной мышце человека развивает напряжение в 200 раз больше, чем самая мелкая. Когда требуется общее усиление работы мышц, то, как установил Хеннемен, в активность вовлекаются более крупные двигательные единицы, что создает большие элементарные приросты напряжения. Это означает, что по мере увеличения общего напряжения оно создается меньшим числом дополнительных единиц. Разумеется, когда обстоятельства требуют резкого повышения общего напряжения мышцы, двигательные единицы вовлекаются не последовательно, а активируются практически одновременно.

Так обстоит дело с разными видами мышц и их двигательными единицами. Теперь посмотрим, что заставляет эти единицы сокращаться. Мышечные сокращения совершаются благодаря тому, что медиатор ацетилхолин, который выделяется в нервно-мышечном соединении при каждом импульсе, исходящем от мотонейрона, способен вызвать импульс в мышечной клетке. Блокирование передачи на уровне соединения, например при помощи алкалоида кураре, препятствует мышечному сокращению. Такую блокаду воспроизводили и у людей. Испытуемым вводили кураре в условиях искусственного дыхания. Во время паралича, вызванного кураре, выделение ацетилхолина аксонами мотонейронов продолжается, но блокируется взаимодействие медиатора с соответствующими рецепторами на мембране мышечной клетки; в результате мышцы перестают реагировать на команды, поступающие от коры больших полушарий. Испытуемые продолжали мыслить и чувствовать, но внешние проявления деятельности мозга исчезали. Речь, выражение лица, способность направлять взор — все эти формы поведения зависят от сокращения мышц.

Многие современные представления о механизмах движения возникли на основе трудов английского физиолога Шеррингтона, который в начале века занимался изучением функции мотонейронов в некоторых рефлекторных формах двигательной активности, таких, как чесание и ходьба. Сигналы, идущие от многих различных областей головного мозга, часто воздействуют на несколько одних и тех же мотонейронов спинного мозга. Установив

этот факт, Шеррингтон охарактеризовал мотонейроны как «общий конечный путь», связывающий головной мозг с мышечным актом. Он изучал движение мышц у животных после перерезки спинного мозга, т.е. после нарушения связи мотонейронов с головным мозгом.

Шеррингтон установил, что через несколько месяцев после такой перерезки у собаки удавались вызвать чесательный рефлекс механическими стимулами - щекотанием кожи или легким потягиванием за волосок где-нибудь на обширной поверхности спины. Описывая эти реакции, он указал, что такие движения «происходили без видимого нарушения направления или ритма». Работа Шеррингтона по чесательному рефлексу привела к современной концепции о «запускаемом движении», основанной на представлении о «центральной программе» с участием спинального генератора ритма. Вскоре после Шеррингтона другой английский физиолог Г. Браун (G. Brown) показал, что у собак, лишенных связей между головным и спинным мозгом, возможны также ритмические движения конечностей, подобные тем, какие происходят при ходьбе. Очевидно, для ходьбы, так же как и для чесания, существуют спинальные генераторы ритма.

Многие теперешние исследования по нейрофизиологии локомоции направлены на выяснение взаимодействия между тем, что можно назвать центральными программами, исходящими от головного мозга, и сенсорными обратными связями. Действительно, работа Шеррингтона особенно касалась того, какими способами активность мотонейронов регулируется сенсорными обратными связями. Он ввел термин «проприоцепция» для обозначения сенсорных входов, которые возникают в процессе вызываемых из центра движений, когда «стимулы, действующие на рецепторы, возникают в самом организме». Шеррингтон избрал приставку «проприо» (от латинского «proprius - «свой собственный»), так как он считал, что главная функция проприоцепторов состоит в том, чтобы по механизму обратной связи давать информацию о собственных движениях организма.

Мышечные проприоцепторы делятся на два вида. Один вид реагирует на удлинение, другой - на напряжение. Мышечные рецепторы длины посылают волокна в спинной мозг и образуют там синапсы на мотонейронах, которые оканчиваются на тех же мышцах. Поэтому любое усиление активности рецептора длины, происходящее при удлинении мышцы, активирует мотонейроны удлинённой мышцы. А это вызывает ее сокращение, противодействующее удлинению.

Рецепторы напряжения - второй вид проприоцепторов - чувствительны не к удлинению, а к силе; их активация ведет к торможению связанных с ними мотонейронов. Таким образом, когда прирост напряжения мышцы активирует эти рецепторы, в ответ они действуют на связанные с ними мотонейроны, и это приводит к снижению силы. Поэтому как рецепторы длины, так и рецепторы напряжения можно считать тем, что инженер назвал бы системой управления с помощью отрицательной обратной связи. Данная система поддерживает свою стабильность, противодействуя изменениям длины и напряжения мышцы.

Работа такого сервомеханизма с отрицательной обратной связью станет яснее, если рассмотреть в качестве примера какую-либо такую систему в действии. Представим себе человека, который пытается без наличия внешних помех удерживать свою руку неподвижно вытянутой в сторону. Разумеется, рука при этом произвольно слегка колеблется, особенно когда устанет. Например, случайное невольное ослабление напряжения в мышцах, сопротивляющихся силе тяжести, приведет к удлинению этих мышц. А вследствие этого усилится активность одних проприоцепторов - рецепторов длины - и в то же время (вследствие снижения напряжения в мышце) уменьшится активность других проприоцепторов - рецепторов напряжения.

Несмотря на то, что эти изменения идут в противоположных направлениях, их центральные эффекты не вычитаются один из другого, а суммируются: усиленная импульсация рецепторов длины возбуждает мотонейроны, действующие на мышцы, а ослабление импульсации рецепторов напряжения снимает торможение с тех же самых

нейронов. Это синергическое действие двух видов проприоцепторов вступает в силу, когда изменения длины мышцы происходят вследствие произвольных изменений в ее напряжении, вызываемых внутренними причинами, но оно не возникнет, если изменения длины и напряжения произойдут вследствие приложения или удаления внешней силы. Например, удлинение мышцы, вызванное увеличением внешней нагрузки, приводит к усилению активности рецептора длины, связанному не с понижением, а с повышением активности рецепторов напряжения. Создавая термин «проприоцептор», Шеррингтон привлек внимание к существенным различиям в нейронной организации, лежащей в основе активного и пассивного движений. В данном контексте «активные» означает собственные движения испытуемого, а «пассивные» — перемещения, производимые внешними силами.

Концепция Шеррингтона о связи между рецепторами длины в мышце и движением вообще получила яркое воплощение, когда шведский физиолог Л. Лекселл (L. Leksell) обнаружил, какую роль играют специальные нейроны, называемые гамма-мотонейронами. В отличие от обычных, или альфа-мотонейронов, которые действуют на мышечные волокна, производящие мощное сокращение, гамма-мотонейроны действуют на особые мелкие мышечные волокна, которые регулируют чувствительность рецепторов длины. Следовательно, мотонейроны также бывают двух видов. Один вид действует на мышцы, производящие движения тела (альфа), а второй служит для оптимизации работы рецепторов длины (гамма).

Итак, разные виды мышц, разные виды мотонейронов и связанные с ними системы управления образуют элементарные компоненты механизмов, осуществляющих произвольные и рефлекторные движения. Соотношения между этими компонентами можно изучать в лаборатории на самых разнообразных животных. Например, многие исследования управления движением производятся теперь на моллюсках, а также на членистоногих - насекомых и ракообразных. Простота нервной системы у этих беспозвоночных представляет для исследователя заметные выгоды. Однако эти животные лишены коры большого мозга и связанных с ней структур. Для того чтобы узнать, как головной мозг посылает сигналы мотонейронам и таким образом управляет движениями человека, нужны данные, получаемые на животных, которые обладают не только корой большого мозга, но и ее специализированным отделом — моторной корой, управляющей движением.

Моторная кора была открыта в 1870 г., когда обнаружили, что электрическим раздражением коры большого мозга можно вызвать движения тела. Опыты с такой стимуляцией подтвердили вывод, к которому уже до этого пришел английский невропатолог Дж. Джексон (J. Jackson) на основании клинических наблюдений. Он заметил, что раздражающий очаг повреждения в коре одного полушария большого мозга может вызывать эпилептические движения противоположной стороны тела. Результаты первых опытов по стимуляции, произведенных на собаках, были подтверждены в 1873 г. английским невропатологом Д. Ферье (D. Ferrier) на обезьянах.

Эти исследования моторной коры оказали большое влияние на неврологическое мышление. Чтобы оценить это полностью, надо учесть, что до 1870 г. думали, будто кора больших полушарий служит только для мышления. Джексон выразил тогдашнее общее мнение в следующих словах: «Идея о том, что большие полушария служат для движения, видимо, встречает непреодолимые возражения... Причина этого, как я думаю, лежит в том, что по существующему представлению, извилины [коры] существуют *не для движений, а для мыслей*».

Следующий шаг был сделан в 1874 г. Он состоял в открытии особой группы гигантских нейронов, которые образуют проводящий путь между моторной корой и спинным мозгом. В этом году русский анатом В. Беца обнаружил в двигательной коре обезьяны и человека необычайно крупные нейроны. Теперь их называют клетками Беца. Было установлено, что аксоны этих клеток спускаются по головному мозгу и образуют прямые связи со спинномозговыми мотонейронами, в частности с нейронами, управляющими теми мышцами, которые служат человеку для точных движений пальцев и

речи. Дальнейшее исследование показало, что, казалось бы, непропорционально большая часть моторной коры управляет очень малой долей всей мускулатуры человеческого тела; это наглядно показано на знаменитых «гомункулусах» - картах моторной коры, составленных У. Пенфилдом (W. Penfield) и его сотрудниками из Монреальского неврологического института. Теперь найдены некоторые прямые связи между нейронами моторной коры и мотонейронами грудного отдела спинного мозга, где множество мотонейронов приводит в действие межреберные дыхательные мышцы.

На первый взгляд кажется странным, *что* нейроны моторной коры, управляющие главным образом точными движениями, оканчиваются на мотонейронах, которые контролируют такое автоматическое и примитивное действие, как дыхание. Но, как указывает английский физиолог Ч. Филиппе (Ch. Phillips), эти связи головного мозга со спинным, вероятно, имеют отношение не к дыханию, а к использованию дыхательных мышц в таких искусных актах, как речь и пение. Таким образом, проекция от моторной коры создает новую регуляцию мышц, предназначенных для старых рефлекторных актов. Как установил сто лет назад Джексон, сама по себе утрата кортико-спинальных связей не парализует мышцы, она препятствует использованию их в некоторых движениях. В частности, разрушение кортико-спинальных путей к грудным мотонейронам не сказывается на использовании дыхательных мышц для дыхания, хотя эти мышцы становятся непригодными для речи.

За последнее десятилетие многое стало известно о контроле над произвольным движением со стороны моторной коры. Новые данные получены в значительной степени благодаря хитроумным методикам, позволяющим вводить микроэлектроды в головной мозг подопытного животного (обычно обезьяны), способного выполнять искусные движения. Пользуясь этими методиками, мы с К. Фроммом (C. Fromm) из Дюссельдорфского университета провели в Национальном институте охраны психического здоровья исследование свойств двигательной коры, лежащих в основе ее решающей роли в точном управлении движениями кисти. Это того же рода точное управление, какое дает возможность хирургу, глядя в микроскоп, передвигать хирургический инструмент с точностью до малых долей миллиметра.

Нам с Фроммом казалось, что если точные мелкие движения управляются выходными сигналами из моторной коры, то тогда ее нейроны должны сильно модулироваться даже мельчайшими флуктуациями мышечной активности. Кроме того, точное управление кистью очень зависит от сенсорной обратной связи, и поэтому мы склонялись к той точке зрения, что активность моторной коры при точно контролируемых движениях кисти должна быть под непрерывным контролем отрицательной обратной связи по замкнутой петле.

Для проверки наших предположений мы начали с того, что обучали обезьян точно передвигать рукоятку прибора. Вращение рукоятки управляло панелью со световыми сигналами; за точные движения обезьяна получала вознаграждение. При каждом тесте регистрировалась импульсация клеток Беца в моторной коре животного. Мы установили, что малейшее перемещение рукоятки сопровождалось поразительным усилением активности этих клеток. Так, доля нейронов моторной коры, которые разряжались при управлении этими тонкими движениями, была гораздо больше доли участвующих в них спинальных мотонейронов.

Была отмечена еще одна особенность в основе той роли, какую играет моторная кора в управлении точными движениями. Это система отрицательной обратной связи, автоматически регулирующая выходную активность моторной коры. Система была сосредоточена преимущественно на тех корковых нейронах, которые контролируют самые точные мелкие движения. Анатомические пути возврата в двигательную кору в системе отрицательной обратной связи детально еще не прослежены. Во всяком случае, одним источником сигналов является соматосенсорная область коры, лежащая непосредственно позади моторной и соединенная с ней множеством связей. Участки соматосенсорной коры,

получающие сигналы от кисти, очевидно передают сигналы в моторную кору, замыкая петлю (хотя, вероятно, не единственную) в этой системе обратной связи.

Осуществляемый моторной корой контроль, о котором шла речь выше, имеет решающее значение для возникновения и стабилизации самых точных движений человека. Что происходит, когда человек хочет совершить движение, которое направлено против нормальной рефлекторной реакции? Для исследования этого вопроса мы с Дз. Тандзи (J. Tanji) из Университета Хоккайдо изучали активность нейронов двигательной коры у обезьян, которые были обучены реагировать на произвольное движение своей руки. Это обучение иногда требовало мышечной реакции, полностью противоположной нормальному рефлекторному движению. Воспользуемся аналогией с человеком и представим себе испытуемого, который стоит прямо. Он получил инструкцию: когда экспериментатор толкает его, он должен наклониться вперед, не переставляя ног. Испытуемый сначала подготовится к движению вперед, а затем будет ждать толчка. Если толчок последует сзади, то для сохранения равновесия испытуемый рефлекторно отогнется назад. Для осуществления центрально запрограммированного движения, направленного вперед в соответствии с инструкцией, он должен теперь выйти из способа реагирования по замкнутой петле, который сохраняет ему равновесие, и перейти к реакции по открытой петле, которая приведет к тому, что он качнется вперед (в данном случае упадет в сетку или на руки к тому, кто стоит наготове, чтобы поймать его).

Мы с Тандзи обучали обезьян отвечать на такую же последовательность событий. Животные начинали с того, что точно устанавливали рукоятку и удерживали ее в неподвижности в течение нескольких секунд. Во время этого короткого периода выход сигналов из их моторной коры к мышцам руки регулировался отрицательной обратной связью по замкнутой петле. Затем включалась цветная лампа. Ее цвет показывал обезьяне, как реагировать на предстоящее перемещение рукоятки извне. Если свет был красный, обезьяна должна была тянуть рукоятку назад, если зеленый - толкать вперед. Обезьяны получали вознаграждение за правильные ответы на движения рукояток после получения обоих сигналов. Подготовка к реакции на эти сигналы занимала около 200 миллисекунд.

Регистрируя импульсацию нейронов моторной коры, мы отметили, что после подготовки к движению животному нужно было всего 40 миллисекунд, чтобы правильно реагировать на движения рукоятки. В коротком интервале, следующем за движением, корковый контроль резко переходил от обратной связи по замкнутой петле (которая рефлекторно обеспечивает устойчивость позы) к связи по открытой петле, которая была нужна, чтобы совершить запрограммированное движение.

Итак, соматосенсорная область коры больших полушарий выполняет функцию передачи сигналов, контролирующей выходную активность моторной коры по принципу замкнутой петли. Но соматосенсорная область не посылает тех сигналов, которые лежат в основе запрограммированных движений, осуществляемых по принципу открытой петли, несмотря на (а не вследствие) рефлекторные эффекты соматосенсорной входной активности. Сигналы, связанные с запрограммированными движениями, приходят в двигательную кору из подкорковых структур, в особенности из мозжечка через таламус. П. Стрик (P. Strick) из Национальных институтов здравоохранения поставил опыты, которые показали, что в центрально запрограммированном управлении по открытой петле участвует путь, идущий от мозжечка через таламус в кору. Проводя опыты в основном по тому же плану, что и мы с Тандзи, Стрик регистрировал активность отдельных нейронов в определенных структурах мозжечка.

Он обучал своих обезьян двигать рукой в ответ на поданный знак, состоявший в перемещении руки посредством производимого извне передвижения рукоятки, которую держала обезьяна. Стрик обнаружил, что если предварительно у обезьян при помощи системы красных и зеленых сигналов было запрограммировано перемещение рукоятки в том или другом направлении, то эта программа оказывала сильное влияние на реакции определенных, так называемых зубчатых нейронов мозжечка: эти нейроны разряжались в

пределах 30 миллисекунд после того, как был подан знак в виде перемещения руки. Тем самым у активности зубчатого нейрона было 10 миллисекунд на то, чтобы пройти через таламус и вызвать, центрально запрограммированную активность моторной коры (проявляющуюся через 40 миллисекунд после подачи знака).

Факты, полученные Стриком, согласуются с данными У. Тэтча мл. (W. Thatch, Jr.) из Вашингтонского университета. Работая в Национальном институте охраны психического здоровья, Тэтч показал, что импульсация нейронов мозжечка намного опережала мышечную активность у обезьяны, обученной отвечать на световой стимул. Роль сигналов, идущих от мозжечка, в генерации активности моторной коры была также экспериментально показана В. Бруксом (V. Brooks) с сотрудниками из Университета Западного Онтарио. Они искусственно понижали температуру мозжечка у обезьян, а затем давали ей вернуться к норме. Активность нейронов двигательной коры измерялась до, во время и после охлаждения мозжечка. Было установлено, что во время охлаждения импульсация нейронов моторной коры и соответствующее запрограммированное движение запаздывали.

Кроме проведения сигналов от мозжечка в моторную кору таламус передает сигналы еще от одной подкорковой структуры, а именно от большой совокупности клеточных групп, объединяемых общим названием базальных ганглиев. Во время своей работы в Национальном институте охраны психического здоровья М. Де-Лонг (M. DeLong) из Университета Джонса Гопкинса показал, что клетки базальных ганглиев разряжаются задолго до произвольных движений, совершаемых животным в ответ на сигналы. Этот факт согласуется с результатами наблюдений, сделанных в неврологических отделениях; согласно этим наблюдениям, базальные ганглии имеют решающее значение для самых ранних стадий инициации движения - стадий, когда в результате еще не разгаданных процессов абстрактная мысль переводится в конкретный двигательный акт.

Рефлексы и произвольные движения не противоположны друг другу. Это признал еще сто лет назад Джексон, когда писал, что произвольные движения подчиняются законам, управляющим рефлекторными актами. Однако если произвольным движениям нельзя дать определение путем исключения, т. е. определить их как нечто такое, что не является рефлексом, то в таком случае как же их определить? Самое сжатое из известных мне определений дал шведский нейрофизиолог Р. Гранит (R. Granit) в своей недавно опубликованной книге «Целенаправленный мозг»: «Произвольным в произвольном движении является его цель». С такой точки зрения произвольные свойства моторного акта надо рассматривать в аспекте цели совершаемого действия. В то же время действительные события, лежащие в основе достижения цели, строятся из разнообразных рефлекторных процессов.

Недавно я обсуждал этот вопрос с русским кибернетиком Виктором Гурфинкелем. Он тоже определяет произвольное движение в связи с его целью. Описывая виды процессов, на которых основано произвольное движение, он рассказал мне о некоторых кинезиологических исследованиях, направленных на оценку характеристик управления движением у лучших стрелков-спортсменов. Гурфинкель указал, что важным свойством меткого стрелка является его способность удерживать пистолет неподвижным. Как показали исследования электромиографических и кинематических характеристик снайперов, при том что многие части их тела двигались, пистолет оставался практически неподвижным. Положение руки стрелка в пространстве стабилизировали всякого рода рефлекторные механизмы; вестибуло-окулярная система, вестибуло-спинальная система и другие. Приведенный Гурфинкелем пример со стрелком вызывает в памяти точку зрения У. Джеймса (W. James) относительно сущности произвольного движения. Почти сто лет назад он писал: «Меткий стрелок в конце концов думает только о точном положении цели, певец — только о совершенстве голоса, эквилибрист — только о конце шеста, колебаниям которого он должен противодействовать».

Здесь мы видим поразительное согласие между учеными самых разных школ, дисциплин и эпох. Гранит разделяет точку зрения Джеймса и Гурфинкеля. Гранит и

Гурфинкель принимают представление Шеррингтона о том, что целенаправленные движения строятся на основе рефлекторных процессов. Так же думал английский невропатолог К. Уилсон (K. Wilson). Он писал в 1928 г., что «большая часть всякого произвольного движения произвольна и лежит вне сознания».

Каковы же в таком случае свойства, которые отличают целенаправленные движения от лишенных цели? Несомненно, существует много видов произвольных движений, например, возникающие при некоторых нервных болезнях. Они наблюдаются при различных поражениях базальных ганглиев. Характерно заметное нарушение произвольных движений: они или не совершаются, когда нужны, или же возникают, когда не нужны. Как указал Уилсон, у больных хореей Гентингтона возникают невольные движения, которые похожи на движения, «выполняемые по велению воли. Кажется, что каждое новое движение направлено на определенную цель, которой оно никогда не достигает». Мышечная деятельность, связанная с невольными движениями, схожа с деятельностью, связанной с произвольными движениями здорового человека. Но при хорее движения лишены цели.

По существу ясно, что законы рефлекторной деятельности, регулируемой на уровне спинальных мотонейронов, действуют также на уровне моторной коры при произвольных движениях. В свою очередь на нейроны моторной коры влияют транскортикальные входы. Таким образом, двигательная кора млекопитающих - филогенетически новая часть головного мозга — подчиняется тем же законам рефлекторной деятельности, которые характерны для его более древних частей. Кроме того, на моторную кору действует вторая мощная группа входов. Эти входы лежат в основе генерируемых изнутри моторных программ, которые создаются в результате активности базальных ганглиев и мозжечка и доходят до моторной коры через таламус.

Таким образом, из двух основных классов входов, которые воздействуют на моторную кору головного мозга и порождают поток импульсов, идущий к спинному мозгу, наиболее понятным представляется класс входов, которые работают автоматически, т. е. транскортикальная петля: она работает в соответствии с шеррингтоновскими принципами рефлекторной деятельности. Второй класс входов, берущих начало в базальных ганглиях и мозжечке и идущих в моторную кору через таламус, составляет более сложную картину. Чтобы понять произвольное движение, нужно понять те виды информации, которые перерабатываются подкорковыми структурами, и установить, как выходы из мозжечка и базальных ганглиев взаимодействуют в таламусе. Для исследователей механизмов головного мозга, управляющих движениями, эти вопросы являются самыми главными.

Текст для обсуждения

Э. Кэндел. Малые системы нейронов

Такие системы представляют собой элементарные единицы мозговой деятельности. Изучение простых животных, например крупного брюхоногого моллюска аплизии, показывает, что Малые системы нейронов способны к некоторым формам обучения и памяти.

По убеждению многих нейробиологов в конце концов будет доказано, что уникальные свойства каждого человека — способность чувствовать, думать, обучаться и помнить — заключены в строго организованных сетях синаптических взаимосвязей между нейронами головного мозга. Поскольку в человеческом мозгу исследовать эти сети трудно, важная задача нейробиологии состояла в том, чтобы создать на животных модели, пригодные для изучения того, как взаимодействующие системы нейронов формируют поведение. Нейронные сети, осуществляющие завершённые поведенческие акты, позволяют исследовать иерархию взаимосвязанных вопросов. В какой мере варьируют свойства разных нейронов? Чем определяется организация взаимосвязей между нейронами? Как разная

организация взаимосвязей создает разные формы поведения? Может ли обучение модифицировать взаимосвязанные нейроны, управляющие определенным видом поведения, а если может, то посредством каких механизмов происходит запоминание?

Среди многих функций, осуществляемых благодаря взаимодействию нейронов, самые интересные те, которые связаны с обучением (способностью изменять поведение под влиянием опыта) и с памятью (способностью сохранять эти изменения в течение некоторого времени). Обучение и память — это, пожалуй, наиболее отличительные черты умственной деятельности высших животных, достигающие наивысшей формы у человека. В самом деле, человек является тем, чем он есть, в значительной мере благодаря тому, чему он обучился. Поэтому чтобы понять обучение и изучить эволюцию поведения, теоретически важно определить, на каком филогенетическом уровне нейронной и поведенческой организации можно распознать начальные проявления процессов обучения и памяти, характерных для человеческого поведения. Такое определение важно также для практики. Исследовать клеточные механизмы памяти в мозгу человека или других млекопитающих трудно потому, что у них мозг невероятно сложен. Кроме того, таким исследованиям на мозге человека препятствуют этические соображения. Поэтому для науки важно было бы эффективно исследовать эти процессы в простых системах.

Могут возразить, что нельзя успешно изучать память и обучение человека на простых нейронных системах. Организация человеческого мозга представляется столь сложной, что попытка изучить обучение человека в упрощенной форме на простых системах обречена на неудачу. Человек обладает интеллектом, весьма развитой речью и абстрактным мышлением, которых нет у низших животных, и которые, возможно, требуют качественно иных типов нейронной организации. Хотя такие возражения существенны, решающим не является вопрос о том, есть ли нечто специфическое в человеческом мозгу. Несомненно, есть. Но вопрос скорее состоит в том, есть ли у человеческого мозга и человеческого поведения что-нибудь общее с мозгом и поведением низших животных. Там, где есть элементы сходства, они могут свидетельствовать об общих принципах организации мозга, которые доступны успешному изучению в простых нервных системах.

Ответ на вопрос о сходстве очевиден. Этологи К. Лоренц (K. Lorenz), Н. Тинберген (N. Tinbergen) и К. Фриш (K. von Frisch) показали, что у людей с низшими животными много общих форм поведения, в том числе элементарное восприятие и координация движений. В особенности широко распространена способность к обучению; она развилась у многих беспозвоночных и у всех позвоночных. Сходство некоторых процессов обучения позволяет думать, что нейронные механизмы данного процесса могут обладать общими свойствами на всем протяжении филогенеза. Например, нет, по-видимому, принципиальной разницы в структуре, химизме или функции между нейронами и синапсами у человека, кальмара, улитки и пиявки. Следовательно, полный и тщательный анализ обучения у такого беспозвоночного, вероятно, способен выявить механизмы, имеющие общее значение.

Примитивные беспозвоночные привлекательны для таких исследований тем, что их нервная система содержит от 10000 до 100000 клеток в отличие от многих миллиардов у более сложных животных. Клетки собраны в отдельные группы, называемые ганглиями, и каждый ганглий обычно содержит от 500 до 1500 нейронов. Такое количественное упрощение позволило связать функцию отдельных нейронов непосредственно с поведением. В результате получен ряд важных фактов, которые приводят к новым представлениям о связи между мозгом и поведением.

Первый важный вопрос, который следует рассмотреть исследователям простых нейронных систем, состоит в том, отличны ли друг от друга разные нейроны одной области. Этот вопрос — центральный для понимания того, как поведение осуществляется нервной системой, был до последнего времени предметом обсуждения. Некоторые нейробиологи считали, что по своим свойствам нейроны мозга достаточно сходны, чтобы можно было считать их идентичными элементами, связи между которыми обладают приблизительно одинаковым весом.

Против этого теперь выдвигаются веские возражения, особенно на основании изучения беспозвоночных, показавшего, что многие нейроны доступны индивидуальной идентификации и инвариантны у каждого члена вида. Представление об индивидуальных свойствах нейронов предложено еще в 1912 г. немецким биологом Р. Гольдшмидтом (R. Goldschmidt) на основании исследования нервной системы у примитивного червя, кишечного паразита аскариды. Мозг этого червя состоит из нескольких ганглиев. Изучая эти ганглии, Гольдшмидт обнаружил, что они содержат точно 162 клетки. Число это никогда не варьировало от животного к животному, и каждая клетка всегда занимала свое характерное положение. Несмотря на такие четкие результаты, работа Гольдшмидта осталась практически незамеченной.

Более 50 лет спустя к этой проблеме вернулись независимо друг от друга две группы исследователей в Гарвардской медицинской школе. М. Оцука (M. Otsuka), Э. Кравиц (E. Kravitz) и Д. Поттер (D. Potter), исследуя омара, и У. Фрезье (W. Frazier), И. Купферман (I. Kupfermann), Р. Вазири (R. Waziri) и Р. Коггсхолл (R. Coggeshall), исследуя крупного морского моллюска аплизия, нашли подобную же, хотя и менее полную инвариантность в более сложных нервных системах этих более развитых беспозвоночных. Сходная инвариантность вскоре была обнаружена у многих беспозвоночных, в том числе у пиявки, рака, саранчи, сверчка и ряда моллюсков. Я ограничусь здесь рассказом об исследованиях аплизии, преимущественно исследованиях отдельного ганглия, а именно абдоминального. Сходные данные получены также на других беспозвоночных.

В абдоминальном ганглии аплизии нейроны варьируют по величине, положению, форме, пигментации, по характеру импульсации и химическим веществам, посредством которых они передают информацию другим клеткам. Такие различия позволяют распознавать и называть индивидуальные клетки (R1, L1, R15 и т.д. R, Right — правый; L, Left — левый). Некоторые из этих различий проявляются в характере импульсации. Одни клетки обычно «молчат», другие спонтанно активны. Среди активных одни генерируют регулярные потенциалы действия, или нервные импульсы, другие выдают повторные краткие залпы или серии импульсов. Теперь известно, что различия в импульсации объясняются разными типами ионных токов, генерируемых мембраной тела нейронов. Мембрана тела нервной клетки совершенно отлична от мембраны ее длинного отростка, аксона. Когда мембрана аксона активна, она, как правило, создает только приток ионов натрия и отставленный по времени выход ионов калия, тогда как мембрана тела клетки может продуцировать шесть или семь разных ионных токов в различных комбинациях.

Пока еще неизвестно, обладает ли большинство клеток в нервной системе млекопитающих такой индивидуальностью. Впрочем, исследования сенсорных систем млекопитающих, описанные Д. Хьюбелом и Т. Визелем в настоящем выпуске, выявили поразительные важные различия между соседними нейронами. Работы по изучению развития головного мозга у позвоночных, описанные У. Коуэном, приводят к такому же выводу.

В связи с тем фактом, что нейроны инвариантны, возникают новые вопросы. Инвариантны ли также синаптические связи между клетками? Всегда ли данная идентифицированная клетка соединена точно с тем же следующим нейроном, а не с другими? Многие физиологи изучали эти вопросы на беспозвоночных и нашли, что действительно клетки всегда образуют одни и те же виды соединений с другими клетками. Инвариантны не только связи, но и «знак», или функциональное выражение, этих связей, т.е. их тормозное или возбуждающее действие.

Поэтому в дальнейшем Фрезье, Дж. Бленкеншип (J. Blankenship), Г. Вахтель (H. Wachtel) и я пользовались идентифицированными клетками, чтобы выявить правила, определяющие функциональные свойства связей между клетками. Отдельный нейрон обладает множеством веточек и образует множество соединений. Мы задались рядом вопросов: все ли связи нейрона специализированы для торможения или возбуждения, или же его импульсация может производить разное действие в его разных ветвях? Чем определяется

возбудительный или тормозный эффект связи? В чем причина того, что связь является возбудительной или тормозной? Определяется ли знак синаптического действия химической структурой медиатора, выделяемого пресинаптическим нейроном, или же определяющим фактором служит природа постсинаптического рецептора? Выделяет ли нейрон на всех своих окончаниях один и тот же медиатор?

Один из путей исследования этих вопросов состоит в том, чтобы проследить за разными связями клетки. Первая же рассмотренная нами клетка дала ясный ответ: по разным своим связям она оказывала разное действие. Она возбуждала одни следующие за ней клетки, тормозила другие и (пожалуй, совершенно неожиданно) образовывала двойственную связь, как возбудительную, так и тормозную, с третьей клеткой. Кроме того, она всегда возбуждала точно одни и те же клетки, всегда тормозила другую определенную группу клеток и всегда имела двойственную связь с третьей группой. Ее синаптическое действие создавалось одним и тем же медиатором ацетилхолином. Будет ли это действие возбудительным или тормозным, зависело от реакции медиатора с разными типами рецепторов на постсинаптических клетках. Рецепторы определяли знак синаптического действия, управляя разными ионными каналами в мембране, в основном натриевыми, для возбуждения и хлорными для торможения. Клетки, к которым приходили связи двойного действия, обладали для одного и того же медиатора рецепторами двух типов: один управлял натриевым каналом, другой — хлорным. Таким образом, функциональное свойство химической синаптической передачи определяется типом рецептора, который находится на данном постсинаптическом участке следующей клетки. [Сходные результаты получила Ж. Кихоу в Эколь Нормаль в Париже, детально проанализировав свойства разных ацетилхолиновых рецепторов.]

Следовательно, как и предположили в свое время Л. Тауц (L. Tauc) и Г. Гершенфельд (H. Gerschenfeld) из Института Маррея в Париже, химический медиатор является лишь разрешающим агентом, а директивным компонентом синаптической передачи служат природа рецептора и ионные каналы, с которыми он взаимодействует. Этот принцип оказался в значительной мере универсальным. Он действует в нейронах позвоночных и беспозвоночных и в нейронах, использующих разные медиаторы: ацетилхолин, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), серотонин, дофамин и гистамин. (Ему подчиняется также действие на нейроны некоторых пептидных гормонов, о чем пойдет речь ниже.)

То, что в ганглиях беспозвоночных животных были открыты идентифицируемые клетки, которые образуют друг с другом строго определенные связи, привело к составлению «монтажных схем» разных поведенческих нейронных цепей и тем самым позволило точно исследовать причинную связь отдельных нейронов с поведением. Термин «поведение» относится к доступным наблюдению действиям организма, начиная от таких сложных актов, как речь или ходьба, и до таких простых, как движение части тела или изменение ритма сердца. К типам поведения, хотя бы отчасти исследованным у пиявок, раков и брюхоногих моллюсков, относятся питание, разные локомоторные действия и различные реакции избегания и защиты.

Первый факт, полученный в этих исследованиях, состоит в том, что отдельные клетки осуществляют над поведением специфичный и часто поразительно мощный контроль. Это можно проиллюстрировать сравнением нервного контроля работы сердца у аплизии и у человека.

Человеческое сердце бьется спонтанно. Присущий ему ритм модулируется тормозным действием холинергических нейронов (медиатором служит ацетилхолин), аксоны, которых идут в составе блуждающего нерва, и возбуждающим действием норадренергических нейронов, аксоны которых образуют ускоряющий нерв. В модуляции участвует несколько тысяч нейронов. У аплизии сердце тоже бьется спонтанно; его ритм модулируется тормозным действием холинергических нейронов и возбуждающим действием серотонинергических нейронов, но в модуляции участвуют всего лишь четыре нейрона! Две клетки возбуждают сердце (по существу, важную роль играет только «главная

возбудительная» клетка), и две клетки тормозят его. Три другие клетки вызывают сокращение кровеносных сосудов и тем самым регулируют кровяное давление. Поскольку отдельные клетки неизменно связаны с одними и теми же следующими за ними клетками и могут производить эффекты разного знака, некоторые из них, расположенные в критических точках нервной системы, способны управлять целой последовательностью поведенческих актов. Еще в 1938 г. К. Вирсма (С. Wiersma) из Калифорнийского технологического института в опытах на раках установил важное значение отдельных клеток для поведения и назвал их «командными клетками». Такие нейроны найдены у многих животных. Некоторые из них оказались нейронами двойного действия. Впоследствии Дж. Кестер (J. Koester), И. Мейери (E. Mayeri) и я, работая на аплизии в Медицинской школе Ньюйоркского университета, установили, что описанный нейрон двойного действия является командной клеткой для нейронной цепи, управляющей кровообращением. Одна эта клетка учащает ритм сердца и увеличивает объем выталкиваемой им крови, возбуждая главную клетку, возбуждающую сердце, и одновременно тормозя клетки, тормозящие сердце, а также клетки, вызывающие сужение крупных кровеносных сосудов. В результате усиленной активности одного этого нейрона сердце бьется быстрее и накачивает больше крови.

Таков лишь один простой пример поведенческих функций командной клетки. У рака и даже у более сложного животного — золотой рыбки — один импульс одного командного нейрона заставляет животное спастись от грозящей ему опасности. Недавно В. Маунткасл (V. Mountcastle) из Медицинской школы Университета Дж. Гопкинса высказал в этой связи предположение, что в головном мозгу приматов небольшие группы клеток, возможно, выполняют подобные командные функции по управлению произвольными движениями.

Следовательно, функциональное назначение клеток двойного действия состоит в том, что они вызывают совокупность разных физиологических эффектов. Подобная же совокупность действий может быть произведена нейроэндокринными клетками — нейронами, которые выделяют гормоны (химические вещества, обычно переносимые кровотоком для действия на больших расстояниях). Абдоминальный ганглий аплизии содержит два скопления нейроэндокринных клеток, которые называются пазушными клетками. Купферман (Kupfermann), работающий в нашем отделе Медико-хирургического колледжа Колумбийского университета, Ст. Арч (St. Arch) из Колледжа Рида, а также Ф. Штрумвассер (F. Strumwasser) с сотрудниками из Калифорнийского технологического института показали, что пазушные клетки выделяют полипептидный гормон, регулирующий яйцекладку. Мейери нашел, что этот гормон оказывает длительное действие на разные клетки абдоминального ганглия, возбуждая одни и тормозя другие.

Одной из клеток, возбуждаемых этим гормоном, является командная клетка двойного действия, управляющая ритмом сердца. При этом ритм ускоряется, и приток крови к тканям усиливается, что необходимо во время яйцекладки. Таким образом, на точное расположение связей, которые служат взаимодействию на близких расстояниях, накладывается столь же точно организованное взаимодействие на больших расстояниях, которое осуществляется гормонами, выделяемыми нейроэндокринными клетками. Строго определенный эффект каждого гормона, по-видимому, зависит, как и синаптические эффекты, от природы рецепторов на клетках-мишенях.

На основании того факта, что поведение управляется инвариантными клетками, связанными друг с другом точно и инвариантно, можно было бы думать, что простые животные отличаются от более сложных стереотипными и фиксированными репертуарами активности. Но это не так. Изучение разных беспозвоночных показало, что поведение простых животных вполне способно видоизменяться посредством обучения.

Мы исследовали этот вопрос весьма детально на примере одного из самых простых видов поведения аплизии — защитном рефлексорном акте, при котором стимул вызывает втягивание жабры. Жабра находится в мантийной полости. Полость покрыта мантийным выступом, который заканчивается мясистым желобом — сифоном. При слабой или умеренной стимуляции сифона жабра сокращается и втягивается в мантийную полость. Этот

рефлекс аналогичен реакциям избавления, присущим почти всем высшим животным, например отдергиванию руки от горячего предмета у человека. У аплии и других животных при таких рефлексах наблюдаются две формы обучения: привыкание (габитуация) и сенситизация.

Привыкание означает ослабление поведенческой реакции при многократном повторении стимула, который вначале был новым. Когда на животное действует новый стимул, оно сначала отвечает комбинацией ориентировочного и защитного рефлексов. При повторении сигнала животное быстро обучается узнавать его. Если за ним не следует награда или он оказывается безвредным, животное ослабляет и, в конце концов, подавляет свои реакции на него. Хотя привыкание удивительно просто, оно, пожалуй, является самой распространенной формой обучения. Путем привыкания животные, включая человека, научаются игнорировать стимулы, утратившие новизну или значение. Привыкание освобождает их для реакций на стимулы, которые влекут за собой награду или имеют значение для выживания. Считается, что привыкание является первым процессом обучения, возникающим у детей; оно обычно используется для изучения развития таких интеллектуальных процессов, как внимание, восприятие и память.

В привыкании у позвоночных интересно то, что оно порождает и кратковременную и долговременную память и поэтому используется для исследования связи между ними. Мы с Т. Кэрю (Т. Carew) и Г. Пинскером (H. Pinsky) нашли подобную связь у аплии. После одного тренировочного опыта, состоящего из 10-15 тактильных раздражений сифона, наступает привыкание рефлекса втягивания. Память на этот стимул кратковременная; через час можно обнаружить частичное восстановление, а через день оно обычно становится почти полным. При таком типе обучения восстановление равнозначно забыванию. Однако при повторении более сложных задач обучения четыре повторных тренировочных опыта, всего лишь по 10 стимулов каждый, вызывают глубокое привыкание и запоминание стимула, которое длится недели.

Первый вопрос, каким задались мы с В. Кастеллучи (V. Castellucci), Купферманом и Пинскером, состоял в следующем: где локализуется кратковременное привыкание и каковы его механизмы? Нейронная цепь, управляющая втягиванием жабры, совсем проста. Стимуляция кожи сифона активирует там 24 сенсорных нейрона; они образуют прямые связи с четырьмя мотонейронами в жабре, а мотонейроны прямо соединены с мышцей. Сенсорные нейроны возбуждают также несколько вставочных, т.е. промежуточных нейронов.

Исследуя эти клетки во время привыкания, мы нашли, что при кратковременном привыкании изменяется сила связи сенсорных нейронов со следующими за ними центральными клетками — вставочными и мотонейронами. Такая локализация была весьма удачной, потому что позволяла исследовать, что происходит при привыкании, путем анализа изменений в обеих клетках — пресинаптическом сенсорном нейроне и постсинаптическом мотонейроне — и в единственной группе связей между ними.

Силу связи можно определять, регистрируя синаптическое действие, вызываемое в мотонейронах отдельным сенсорным нейроном. Можно имитировать опыт по тренировке привыкания, состоящей из 10—15 стимулов, непосредственно стимулируя сенсорный нейрон в той же строгой временной последовательности, какая применяется для целого животного. Стимул можно отрегулировать таким образом, чтобы он вызывал один потенциал действия. Когда нейрон отвечает потенциалом действия впервые, он производит весьма эффективное синаптическое действие, которое выражается крупным возбуждательным постсинаптическим потенциалом в мотонейроне. Последующие потенциалы действия, создаваемые в сенсорном нейроне во время тренировочного опыта, вызывают все меньшие возбуждательные постсинаптические потенциалы. Эта депрессия эффективности связи идет параллельно поведенческому привыканию и определяет его. Как и поведение, синаптическая депрессия, создаваемая одним тренировочным опытом, сохраняется больше часа. После второго такого опыта депрессия синаптического потенциала выражена сильнее, а последующие тренировочные опыты могут подавить синаптический потенциал полностью.

В чем причина изменений силы синаптических связей? Происходит ли изменение в пресинаптическом сенсорном нейроне, которое выражается в пониженном выходе медиатора, или же изменяется постсинаптическая клетка, что выражается в снижении чувствительности рецепторов к медиатору? Ответить на эти вопросы можно, проанализировав изменения амплитуды синаптического потенциала, проявляющиеся в его «квантовых» компонентах.

Как впервые показали Х. дель Кастильо (J. del Castillo) и Б. Катц (B. Katz) в Лондонском университетском колледже, медиатор выделяется не в виде отдельных молекул, а «квантами», или мультимолекулярными пакетами. Все пакеты содержат приблизительно одинаковое количество медиатора (по нескольку тысяч молекул). Как полагают, кванты хранятся в субклеточных органеллах, называемых синаптическими пузырьками, которые во множестве видны в синаптических окончаниях на электронных микрофотографиях. Поскольку число молекул медиатора в каждом кванте обычно не меняется, количество квантов высвобождаемых каждым потенциалом действия, служит достаточно надежным показателем общего количества выделившегося медиатора. Каждый квант в свою очередь вызывает в постсинаптической клетке миниатюрный постсинаптический потенциал характерной величины. Величина эта служит показателем того, насколько чувствительны постсинаптические рецепторы к нескольким тысячам молекул медиатора выделяемым каждым пакетом.

Исследуя аплизию, мы с Кастеллучи, нашли, что снижение амплитуды синаптического потенциала действия по мере привыкания идет параллельно уменьшению числа выделяющихся химических квантов. Напротив, величина миниатюрного постсинаптического потенциала не менялась, что указывало на неизменность чувствительности постсинаптического рецептора. Эти данные говорят о том, что кратковременное привыкание локализуется в пресинаптических окончаниях сенсорных нейронов и что механизм привыкания состоит в постепенном снижении количества медиатора, высвобождаемого окончаниями сенсорного нейрона на центральных клетках-мишенях. Опыты на раке, проведенные Р. Цукером (R. Zucker) из Калифорнийского университета в Беркли и Ф. Красне (F. Krasne) из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, а также опыты на кошке, поставленные П. Фейрелом (P. Farel) и Р. Томпсоном (R. Thompson) из Калифорнийского университета в Эр-вине, показывают, что этот механизм может быть универсальным.

От чего зависит уменьшение числа квантов, высвобождаемых каждым потенциалом действия? Это число в значительной степени определяется концентрацией свободного кальция в пресинаптическом окончании. Кальций является одним из трех ионов, участвующих в генерации каждого потенциала действия в окончании. Деполяризующий эффект потенциала действия создается главным образом притоком ионов натрия в окончание, но он требует также меньшего и более позднего притока ионов кальция. Реполяризационное действие противоположного знака производится преимущественно выходом ионов калия, а приток кальция нужен для выделения медиатора. Как полагают, кальций придает синаптическим пузырькам способность связываться с пресинаптической мембраной в местах выделения медиатора. Это связывание является критическим этапом, предваряющим выход медиатора из пузырьков (процесс называется экзоцитозом). Возможно поэтому, что количество кальция, приходящее в окончания с каждым потенциалом действия, не фиксировано, а меняется и модулируется привыканием.

Наилучшим способом изучать изменения притока кальция в окончания была бы прямая регистрация активности в окончаниях. Нам не удалось осуществить ее из-за очень малых размеров окончаний. Но поскольку свойства кальциевых каналов в окончаниях сходны с их свойствами в теле клетки, один из наших дипломников М. Клейн (M. Klein) занялся исследованием изменений кальциевого тока в теле клетки, которые сопровождают синаптическую депрессию.

Кальциевый ток возникает и медленно нарастает во время потенциала действия; его обычно перекрывает калиевый ток. Для того чтобы демаскировать первый из них, мы действовали на ганглий тетраэтиламмонием (ТЭА) - веществом, которое в некоторой степени избирательно блокирует поздний калиевый ток. Блокируя реполяризующее действие калиевого тока, ТЭА незначительно удлиняет потенциал действия. Удлинение это в большой мере обусловлено беспрепятственным действием кальциевого тока. Вызываемое ТЭА удлинение потенциала действия служит хорошим критерием изменения кальциевого тока.

Затем мы определяли выделение медиатора из окончаний сенсорных нейронов по величине синаптического потенциала в мотонейроне и измеряли одновременно регистрируемые изменения кальциевого тока по критерию длительности потенциала действия. Мы нашли, что многократная стимуляция сенсорного нейрона с частотой, вызывающей привыкание, приводила к постепенному укорочению кальциевого компонента потенциала действия, что происходило параллельно уменьшению выхода медиатора. Спонтанное восстановление синаптического потенциала и поведения сопровождалось усилением кальциевого тока.

То, что мы до сих пор узнали о механизмах кратковременного привыкания, показывает, что этот тип обучения связан с модуляцией силы ранее сформированной синаптической связи. Сила связи определяется количеством выделяемого медиатора, которое в свою очередь зависит от того, насколько потенциал действия в пресинаптическом окончании активирует кальциевый ток. Поэтому сохранение кратковременного привыкания основано на том, что депрессия кальциевого тока в пресинаптическом окончании не прекращается в течение минут и часов.

Каковы пределы этого изменения? Насколько может измениться эффективность данного синапса в результате обучения, и как долго сохраняются такие изменения? Выше я указывал, что многократные тренировочные опыты могут привести к полной депрессии синаптических связей между сенсорными и моторными клетками. Удерживается ли такое состояние? Может ли долговременное привыкание привести к полной и длительной инактивации ранее активного синапса?

В связи с этими вопросами исследователи обучения давно ведут споры о соотношении кратковременной и долговременной памяти. Наиболее принято представление, что эти два вида памяти связаны с разными процессами. Однако оно основано на косвенных данных.

Совместно с Кастеллучи и Кэрю мы предприняли более прямую проверку этой гипотезы путем сравнения эффективности связей, образованных популяцией сенсорных нейронов с идентифицированным мотонейроном жабры L7, в четырех группах аплизий: у нетренированных животных, служивших контролем, и в группах, исследованных соответственно через сутки, неделю и три недели после выработки долговременного привыкания. Было обнаружено, что у контрольных животных около 90% сенсорных нейронов имели чрезвычайно эффективные связи с L7, тогда как у животных, исследованных через сутки и через неделю после долговременного привыкания, их число составляло 30%. Даже через три недели только у 60% клеток можно было обнаружить связи с L7. Таким образом, в результате простого обучения ранее эффективные синаптические связи становятся неактивными и остаются в таком состоянии более недели.

Следовательно, в то время как кратковременное привыкание сопровождается кратким ослаблением эффективности синапса, долговременное привыкание вызывает более продолжительное и глубокое изменение, которое приводит к функциональному нарушению большинства ранее эффективных связей. Эти данные интересны по трем причинам: 1) они служат прямым доказательством того, что специальный случай долговременной памяти может быть объяснен продолжительным изменением эффективности синапса; 2) они показывают, что достаточно поразительно малой тренировки, чтобы вызвать глубокое изменение синаптической передачи в синапсах, играющих решающую роль при обучении, и 3) они ясно показывают, что кратковременное и долговременное привыкание локализуются в одной и той же части нейрона, а именно в синапсах, образованных сенсорными нейронами

на мотонейронах. Кратковременное и долговременное привыкание связаны также с одним и тем же клеточным механизмом — депрессией передачи возбуждения. Теперь нужно определить, является ли долговременная синаптическая депрессия пресинаптической и связана ли она с инактивацией натриевого тока. Если окажется, что это так, то тем самым на более основательном уровне подтвердится представление о едином механизме кратковременной и долговременной памяти.

Сенситизация представляет собой несколько более сложную форму обучения; ее можно обнаружить на рефлексе втягивания жабры. Сенситизация представляет собой длительное усиление ранее существовавшего ответа животного на стимул в результате нанесения другого, ноцицептивного (болевого, повреждающего) стимула. В то время как привыкание требует от животного, чтобы оно научилось игнорировать определенный стимул, потому что его последствия несущественны, сенситизация требует, чтобы животное научилось обращать внимание на стимул, так как он сопровождается потенциально болезненным эффектом или опасными последствиями. Поэтому когда на голову аплизии наносится вредоносный стимул, рефлекс втягивания жабры по многократную стимуляцию сифона очень усиливается. Как и привыкание, сенситизация может длиться от минут до дней и недель в зависимости от длительности тренировки. Здесь будет рассмотрена только ее кратковременная форма.

Мы с Кастеллучи установили, что сенситизация влечет за собой изменение синаптической передачи в том же самом пункте, который участвует в привыкании, а именно в синапсах, образованных сенсорными нейронами на центральных клетках-мишенях. Наши физиологические исследования и последующие морфологические исследования К. Бейли (С. Baily), М. Чен (М. Chen) и Р. Хоукинса (R. Hawkins) показывают, что нейроны, осуществляющие сенситизацию, оканчиваются близ синаптических терминалей сенсорных нейронов и усиливают выход медиатора, увеличивая число квантов, высвобождаемых каждым потенциалом действия в сенсорном нейроне. Поэтому такой процесс называется пресинаптическим облегчением. Эти данные представляют интерес, так как они показывают [как и более ранние данные о пресинаптическом торможении в другой системе, полученные Дж. Дьюделом (J. Dudel) и С. Куфлером (S. Kuffler) из Гарвардской медицинской школы], что нейроны обладают рецепторами для медиаторов в двух совершенно разных участках. От рецепторов на теле клетки и на дендритах зависит, возникнет ли в клетке потенциал действия, а от рецепторов на синаптических окончаниях зависит, сколько медиатора высвободится при каждом потенциале действия.

Поэтому на одни и те же пункты — пресинаптические окончания сенсорных нейронов — могут воздействовать противоположным образом две противоположные формы обучения. Во время привыкания они угнетаются в результате возникающей собственной активности нейрона, а при сенситизации в них наступает облегчение вследствие активности других нейронов, которые образуют на них синапсы. Эти данные, полученные на уровне отдельной клетки, подтверждают наблюдение, сделанное на поведенческом уровне, что привыкание и сенситизация представляют собой независимые друг от друга противоположные формы обучения.

В связи с этими данными возникает интересный вопрос. Сенситизация способна усилить нормальный рефлекс, но может ли она противодействовать глубокой депрессии рефлекса, вызванной долговременным привыканием? Если может, то восстанавливает ли она синаптические связи, полностью инактивированные долговременным привыканием?

Кэрю, Кастеллучи и я изучили этот вопрос и нашли, что сенситизация устраняла депрессию в поведении. Кроме того, за один час сенситизирующая стимуляция головы аплизии восстанавливала функционально инактивированные синапсы (которые оставались бы в таком состоянии в течение недель).

Следовательно, в головном мозгу имеются синаптические пути, которые детерминированы процессами развития, но которые, будучи предрасположены к обучению, могут быть функционально инактивированы или реактивированы опытом. В самом деле, для

этих поддающихся модификации синапсов достаточно небольшой тренировки или приобретенного опыта, чтобы вызвать в них глубокие изменения. Если бы эти данные оказались применимыми к мозгу человека, то это означало бы, что даже при простом социальном акте, например при беседе двух людей, активность нейронной механики в мозгу одного человека способна оказывать прямой и, возможно, длительный эффект на модифицируемые синаптические связи в мозгу другого.

Для экспериментатора особенно привлекательна кратковременная сенситизация, так как она обещает быть доступной биохимическому анализу. В качестве первого шага мы с Хоукинсом и Кастеллучи идентифицировали специальные клетки в абдоминальном ганглии аплизии, которые создают пресинаптическое облегчение. Вводя животному электроноплотную метку, чтобы наполнить ею, нейрон и пометить его синаптические окончания, мы нашли, что последние содержат пузырьки, сходные с обнаруженными у аплизии Л. Школьник (L. Shkolnik) и Дж. Шварцем (J. Schwartz) в нейроне, медиатором которого, как ранее было установлено, является серотонин. В соответствии с возможной серотонинергической природой этой клетки, М. Брунелли (M. Brunelli), Кастеллучи, Т. Томоски-Сайкс (T. Tomosky-Sykes) и я нашли, что серотонин усиливал моносинаптическую связь между сенсорным нейроном и мотонейроном L7, тогда как другие вероятные медиаторы подобного действия не оказывали.

Далее мы обнаружили интересную связь между серотонином и внутриклеточным посредником — циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Со времени классической работы И. Сьюзерленда-мл. (E. Sutherland, Jr.) и его сотрудников в Университете Вандербилта известно, что большинство пептидных гормонов не входят в клетку-мишень, а действуют на рецептор клеточной поверхности и стимулируют фермент, называемый аденилатциклазой; этот фермент катализирует в клетке превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в цАМФ, который затем действует как «второй посредник» («первым посредником» является гормон) в нескольких точках внутри клетки и вызывает ряд соответствующих изменений функции.

Х. Седар (H. Cedar), Шварц и я нашли, что сильная и длительная стимуляция проводящего пути, который идет у аплизии от головы и по которому осуществляется сенситизация, через синапс повышала содержание цАМФ во всем ганглии. Седар и Шварц, а также И. Левитан (I. Levitan) и С. Барондес (S. Barondes) показали, что длительное повышение содержания цАМФ можно вызвать также инкубацией ганглия с серотонином. Для выяснения связи между серотонином и цАМФ Брунелли, Кастеллучи и я вводили цАМФ в тело сенсорного нейрона и установили, что он тоже вызывает пресинаптическое облегчение, тогда как инъекция 5'-АМФ (продукта распада цАМФ) или другого второго посредника — циклического ГМФ — не давала такого эффекта.

Поскольку привыкание связано с уменьшением кальциевого тока, заманчиво было думать, что цАМФ производит свое облегчающее действие, усиливая кальциевый ток. Как было сказано, кальциевый ток обычно маскируется калиевым током. Поэтому мы с Клейном проследили за потенциалами действия в сенсорных нейронах, в которых калиевый ток был ослаблен посредством ТЭА. Стимуляция пути, который идет от головы и по которому осуществляется сенситизация, или же стимуляция одиночного облегчающего нейрона, усиливала кальциевый ток, что было видно по удлинению потенциала действия на фоне ТЭА, и это усиление сохранялось 15 минут или дольше. Оно шло параллельно с увеличением выхода медиатора, и параллельно этим двум синаптическим изменениям возрастал рефлекс на сенситизирующий стимул.

Усиление кальциевого тока, выраженное в продлении кальциевого компонента потенциала действия после стимуляции сенситизирующего пути, можно было создать внеклеточным нанесением серотонина или двух веществ, которые повышают внутриклеточный уровень цАМФ, ингибируя фосфодиэстеразу — фермент, катализирующий расщепление цАМФ. Такие же эффекты наблюдались после прямой внутриклеточной инъекции цАМФ, но не 5'-АМФ.

На основании этих данных Клейн и я предположили, что стимуляция облегчающих нейронов сенситизирующего пути ведет к выходу серотонина, который активирует серотонин-чувствительный фермент (аденилатциклазу) в мембране окончания сенсорного нейрона. Возникающее при этом в окончании увеличение количества цАМФ ведет к усиленной активации кальциевого тока либо непосредственно путем активации кальциевого канала, либо косвенно, снижением противодействующего калиевого тока. С каждым потенциалом действия растет приток кальция и выход медиатора.

Главное, что вначале привлекло к использованию аплии для изучения поведения, было наличие крупных клеток, электрические свойства и связи которых доступны детальному исследованию. А теперь размеры этих клеток могут оказаться еще более выгодными для изучения субклеточных и биохимических механизмов обучения, с одной стороны, и возможных изменений мембранной структуры — с другой. Так, например, интересно узнать поточнее, как повышение уровня цАМФ при сенситизации связано с активацией кальциевого тока, поскольку установление механизма этой связи может послужить первым шагом к пониманию на молекулярном уровне этой простой формы кратковременного обучения.

На память приходит целый ряд механизмов. Как полагают, каналы, по которым ионы проходят через мембрану нейрона, состоят из белковых молекул. Поэтому очевидная возможность состоит в том, что цАМФ активирует одну или более протеинкиназ — ферментов, которые, по предположению П. Грингарда (P. Greengard) из Медицинской школы Йельского университета, могли бы служить общим молекулярным механизмом различных эффектов цАМФ внутри клетки. Протеинкиназы — это ферменты, которые фосфорилируют белки, иначе говоря, присоединяют фосфорильную группу к боковой цепи аминокислот серина или треонина в белковой молекуле и этим придают белкам иной заряд и иную конфигурацию, что меняет их функцию, активируя одни и инактивируя другие. Фосфорилирование могло бы служить эффективным механизмом регуляции памяти. Один из способов, каким могла бы действовать сенситизация, состоит в том, что белок кальциевого канала активируется (или же белок антагонистического калиевого канала инактивируется) при фосфорилировании его протеинкиназой, зависимой от цАМФ.

Сенситизация занимает интересное место в иерархии обучения. Ее часто считают предшественницей классического условного рефлекса. В обеих этих формах рефлекс на стимул усиливается в результате активации другого пути. Сенситизация отличается от условного рефлекса тем, что она не ассоциативна; сенситизирующий стимул повышает рефлекторную реактивность независимо от того, сочетается ли он во времени со стимулом, вызывающим рефлекс. Теперь Э. Гелперин (A. Gelperin) из Принстонского университета, Дж. Мпитсос (G. Mpitso) и С. Коллин (S. Collins) из Университета Кейса Западной резервной территории, а также Т. Кроу (T. Crow) и Д. Олкон (D. Alkon) из Национальных институтов здравоохранения к настоящему времени обнаружили у моллюсков несколько типов ассоциативного обучения. Недавно мы с Т. Уолтерсом (T. Walters) и Кэрю получили доказательства ассоциативного обучения у аплии. Поэтому скоро мы будем в состоянии точно проанализировать, как механизмы сенситизации соотносятся с механизмами ассоциативного обучения.

Другое возможное теперь направление исследования состоит в рассмотрении связи между исходным развитием нейронной цепи у эмбриона и ее последующей модификацией обучением. И при развитии, и при обучении в нервной системе происходят функциональные изменения — меняются эффективность синапсов и другие свойства нейронов. Как соотносятся такие изменения? Основаны ли механизмы обучения на механизмах пластичности, проявляющейся во время развития, или же позднее формируются совершенно новые специализированные для обучения процессы?

Какими бы ни оказались ответы на эти интригующие вопросы, при исследовании беспозвоночных животных возникло поразительное и обнадеживающее обстоятельство: теперь стало возможным точно локализовать и наблюдать на клеточном — а, в конце концов,

возможно, и на молекулярном - уровне простые свойства памяти и обучения. Хотя для сложного головного мозга высших животных характерны некоторые высшие проявления умственной деятельности, теперь стало ясно, что элементарные свойства того, что считается мыслительными процессами, можно обнаружить в активности лишь очень малого числа нейронов. Поэтому и с философской, и с методической точек зрения интересно будет узнать, в какой степени высшие формы мышления можно объяснить действием более простых компонентов и механизмов. В той мере, в какой возможны такие редукционистские объяснения, важно также установить, как единицы этой элементарной азбуки комбинируются для создания языка гораздо более сложных мыслительных процессов.

Тексты опубликованы в сборнике «Мозг», под редакцией П.В.Симонова, Москва, «Мир», 1984 г.