

УДК [611-018.81/82:611.81].08

САМООРГАНИЗАЦИЯ НЕЙРОННЫХ СИСТЕМ И МОДУЛЬНАЯ АРХИТЕКТОНИКА ГОЛОВНОГО МОЗГА

С.Г. Калиниченко¹, Н.Ю. Матвеева²

¹ Владивостокский государственный университет экономики и сервиса (690990, г. Владивосток, ул. Гоголя, 41),

² Владивостокский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: локальные межнейронные связи, модульная организация, синергетика.

Краткий обзор данных по самоорганизации и морфогенетической неоднородности нейронов, формирующих структурно-функциональные единицы, или модули. Механизмы самоорганизации рассматриваются в контексте синергетических принципов стабилизации межнейронных связей на основе инструктивной функции сигнальных мессенджеров и спонтанной нервной активности на ранних этапах развития центральной нервной системы. Обсуждается ведущая роль этих механизмов в поддержании нейропластичности, памяти и когнитивного кодирования.

Исследования модульной организации нейронов возвращают нас к сороковым годам минувшего столетия, когда Р. Лоренте де Но сформулировал закон множественности и принцип реципрокности (реверберации) межнейронных связей. Уже позже на основе этих закономерностей Я. Сентаготи разделил непрерывные комплексы серого вещества на минимальные функционально независимые участки – локальные межнейронные цепи, Д. Хэбб определил их как ансамбли клеток, реализующие основные механизмы межнейронной интеграции, а М. Шейбел и А. Шейбел предложили понятие «модуль» – элементарной единицы структурно-функциональной организации нервного центра. Опираясь на это понятие, В. Маунткэсл выдвинул концепцию о распределенных системах, формирующих единое информационное пространство мозга [5, 8, 13, 18, 25].

Обоснование модульной парадигмы стало важным этапом в развитии представлений о клеточной анатомии центральной нервной системы (ЦНС). Ее основные положения сводятся к следующему [14, 16, 29]:

1. Крупные структуры мозга, известные как ядра и корковые формации, формируются по принципу повторения одинаковых многоклеточных структурно-функциональных единиц, или модулей;

2. Каждый модуль представляет собой локальную нервную цепь, которая передает информацию со своего входа на выход и при этом подвергает ее трансформации, определяемой общими свойствами цепи и ее внешними связями;

3. Связи между основными образованиями мозга многочисленны, избирательны и специфичны;

4. Тесно и многократно взаимосвязанные подгруппы модулей в разных и часто далеко отстоящих друг от друга структурах образуют реципрокную сеть коммуникаций.

Распределенные системы характеризуются избыточностью потенциальных командных пунктов, и эта их функция может в разное время локализоваться в разных участках системы, особенно там, куда приходит самая срочная информация [19]. Аналитический подход, предпринятый впервые Маунткэслом, позволил выделить дискретную единицу анализа, промежуточную между отдельным нейроном и целой областью мозга и установить наличие известной упорядоченности в сложном строении нейронной сети.

Структурная характеристика модульных ансамблей

Структурную основу каждого модуля составляют локальные связи, однако их анатомические границы не всегда четко обособлены от окружающего нейропиля. Иногда они могут инкапсулироваться глиальными клетками и в этом случае формировать гломерулы. По другим данным границы модулей проходят вдоль сосудов микроциркуляторного русла, обеспечивающих метаболическое обеспечение модульной функции нейронов [2]. В ЦНС описаны разнообразные комбинации модульных ансамблей клеток. Это и «стопки дисков» в нейропиле спинного мозга и ретикулярной формации, стриасомы в стриатуме и «бочонки» в соматосенсорной коре, парасагиттальные зоны Оскарссона–Вугда в мозжечке и «проекционные полосы» в базальных ядрах переднего мозга [21, 26, 29]. Сложно организованные модули – вертикальные (радиальные) колонки – обнаружены в новой коре. Нейроны каждой колонки происходят от поликлона из нескольких стволовых предшественников, различаются по времени своего последнего митотического деления и мигрируют вдоль общего пути, формируя онтогенетическую единицу, или дифферон [22]. Развитие модулей во всех отделах ЦНС контролируют гомеобоксные (селекторные) гены, дублирование которых в эволюции млекопитающих определяет филогенетическое разнообразие и усложнение структур мозга вдоль переднезадней нейральной оси [3, 28].

В 1972 г. Уилсон и Коуэн выдвинули постулат, согласно которому функция каждого модуля определяется взаимодействием возбуждающих и тормозных нейронов, активированных общим входом афферентных волокон [28]. В настоящее время этот принцип признан основополагающим в динамической организации нейронной сети. Даже в том случае, когда нервный центр построен исключительно из тормозных или, наоборот, только из возбуждающих нейронов, соседний взаимосвязанный с ним участок будет неизменно включать смешанную

популяцию клеток или нейроны, противоположные по своей медиаторной и функциональной специализации. Чрезвычайно удачный пример подобной закономерности представляет кора мозжечка: при наличии двух основных типов возбуждающих афферентов – лиановидных и моховидных волокон – выход из коры является исключительно тормозным, а главные функциональные операторы системы определяются комбинацией активных путей входа и выхода.

Повторение модульных ансамблей через определенные интервалы (даже если отростки клеток частично перекрываются) неизбежно ведет к возникновению регулярной структуры, которую определяет строение внутренних связей. Модуль является полифункциональной единицей, принимающей импульсы из различных отделов мозга и обеспечивающей широкие возможности для тонко сбалансированного взаимодействия близкорасположенных нейронов [20].

Наряду с детальным изучением модульной нейроархитектуры шли сравнительные исследования различных афферентных систем, вскрывающие специфические черты функционирования определенных областей мозга уже на самых ранних стадиях морфогенеза. Афферентные входы к модулям носят направленный характер и адресуются ко многим пространственно разделенным участкам коры, а констелляции синергичных и антагонистичных межмодульных отношений обеспечивают динамичность их участия в различных актах сенсомоторного поведения [2].

Анализ популяционной активности нейронов, где можно разделить спайки отдельных элементов, показывает, что ансамбли клеток отвечают на афферентную стимуляцию с явной закономерностью, при которой срабатывают то одни, то другие модули [11]. Более того, формообразование модулей, их конфигурация, а также специфичность локальных межнейронных связей зависят от импульсации, поступающей с афферентных волокон. Отсюда следует одно важное заключение: реальное существование модулей имеет, главным образом, функциональные или динамические координаты, а их морфологические контуры определяются активной зоной возбуждающего влияния афферентных входов, которое дополняется действием тормозящих, растормаживающих и модулирующих синапсов, изолирующих эти ансамбли от окружающей ткани мозга [13]. Такая конструкция повышает надежность и постоянство входного и суммарного выходного сигналов, активно вычленяющих модуль из гомогенной массы нейронов. Следует подчеркнуть, что инструктивная роль нервной активности имеет важное значение в период становления межнейронных связей, в механизмах их самоорганизации и функциональной готовности.

Синергетические принципы структурно-функциональной организации нейронов

Теория самоорганизации в самом широком смысле слова описывает структурирование, появление упорядоченности, периодичности в пространстве или

времени первоначально хаотичных компонентов среды на всех уровнях – от молекулярного до системного. Обоснование этой концепции связано с открытием Пригожиным, Белоусовым и Жаботинским феномена спонтанного возникновения порядка из хаоса и упорядоченных (диссипативных) структур в открытых нелинейных системах. Позже на основе этого проекта сформировалось междисциплинарное направление – синергетика, или наука о самоорганизации [1, 4, 7].

В начале 80-х годов XX века Б. Мандельброт сформулировал основные положения фрактальной геометрии – универсального принципа, позволяющего представить сложную конструкцию биологических систем как неизменный итог процесса самоорганизации [19]. Из блестящей новации автора следует, что фрактальная структура образуется путем бесконечного повторения какой-либо исходной формы по определенному алгоритму, характеризуется дробной размерностью, масштабной инвариантностью или самоподобием. Хотя архитектура нейронов имеет ограниченное число самоповторов, а развитие ее складывается из множества стратегий, она отвечает фрактальной размерности по признаку экономии – максимализации контактов при минимальном заполнении окружающего пространства [21, 24]. Предполагается, что эта квазифрактальная структура способна оптимизировать главную функцию ЦНС – процесс информационного обмена между нейронами [19, 21].

Теоретические проблемы синергетики – тема чрезвычайно широкая и способная породить множество самых различных дискуссионных вопросов. Облегчает положение то обстоятельство, что теоретическое решение многих кардинальных проблем построения ансамблей нейронов уже намечено или просто осуществлено. Важный вклад в принципиальное решение этого вопроса внесли исследования молекулярно-генетических, нейротрофических, адгезивных и кондукторных механизмов нейрогенеза, а также взаимодействия нейронов в период апоптоза и стабилизации специфических контактов. Под влиянием этих качеств каждый нейрон приобретает черты морфологической и функциональной неповторимости, которые, однако, могут меняться при объединении клеток в рабочие группы. Мы остановимся в данной связи лишь на двух моментах, с нашей точки зрения особенно актуальных и требующих дополнительной разработки: на некоторых вопросах, касающихся факторов и форм развития модульной самоорганизации.

Нет никаких сомнений, что явления самоорганизации основаны на способности отдельных элементов мозга (нейронов, синапсов, модулей, ядер или корковых формаций) актуализировать конкретные свойства активности или морфогенеза, которые облегчают их кооперацию. Иначе говоря, это всецело внутренний процесс, не зависящий от каких-либо внешних воздействий. Кооперативные свойства нейронов лежат в основе нейропластичности и синхронизации их активности при сборке отдельных компонентов сети

в функционирующие группы. У. Матурана [4] следующим образом и весьма удачно определил эту способность нервной системы «взаимодействовать со своими собственными внутренними состояниями, как если бы те были независимыми сущностями». И. Пригожин и И. Стенгерс [6] обосновали такую возможность в системах, находящихся в термодинамическом равновесии, представив ее на языке математических моделей. Независимые элементы системы были названы гипнонами (спящими), которые активируются и устанавливают когерентную связь друг с другом при переходе системы в неравновесное состояние. Авторы указывают, что в этой ситуации «система ведет себя как единое целое и как если бы она была вместилищем дальнедействующих сил. Несмотря на то, что силы молекулярного взаимодействия являются короткодействующими (действуют на расстоянии 10^{-8} см), система структурируется так, как если бы каждая молекула была «информирована» о состоянии системы в целом» [6]. Подобные механизмы обнаруживаются в мозге на самых ранних этапах эмбриогенеза и проявляются в течение всей жизни при усвоении опыта в форме памяти и обучения. Внутренняя преформированность нейронов определяется генетической программой, а становление когерентных очагов убедительно показано при дистантном взаимодействии растущих аксонов. Синергетическую концепцию мозга подтверждают данные о множественности форм нейротрансмиттеров с контактным и дистантным (объемным) действием, о независимой природе каждого синапса и хэббовской ассоциации при переводе «молчащих» синапсов в функционирующие [10]. Принцип формирования и поддержания жизни на основе синхронизации-когерентности в равной мере приложим к синергетическим системам всех уровней – от простейших неорганических до сложных биологических структур. Эволюция «обнаружила» этот принцип и закрепила его в виде синхронизирующих аппаратов мозга [15].

Самоорганизация нейронных модулей лишь частично отвечает рефлекторной теории, на основе которой до недавнего времени объясняли все элементарные функции нервных клеток. Твердо установлено, что активность нейронной сети появляется уже на самых ранних стадиях эмбриогенеза и приобретает самостоятельный характер задолго до созревания рецепторного аппарата нейронов и афферентных волокон [15, 30]. Спонтанная активность в виде беспорядочных всплесков возбуждения осуществляет стыковку тормозных и возбуждающих синапсов, оптимизируя самоорганизацию нейронной сети. Этот процесс поддерживают щелевые электротонические контакты, особенно многочисленные среди развивающихся нейронов. При определенных условиях они могут выступать в качестве пейсмекеров или резонаторов, отвечающих за формирование осцилляторных цепей с когерентной ритмичной активностью [16, 17]. Эти особенности детерминированы генетически и практически не зависят от эпигенетических воздействий в период позднего созревания мозга и его

модификации под действием факторов окружающей среды. Однако детерминированность, о которой идет речь, не носит абсолютного характера. Спонтанная активность может индуцировать образование только «случайных» связей, а конкуренция нейронов в процессе развития неизбежно порождает элементы хаоса – вариабельности их контактов на одних и тех же постсинаптических мишенях [23]. Поэтому для целенаправленной реализации функций нервного центра требуется генерация определенного паттерна активности в ответ на специфическую афферентную информацию. Известно, например, что в неокортексе новорожденных крыс спонтанно и синхронно разряжающиеся нейроны образуют вертикальные кластеры диаметром 50–120 мкм, похожие на колончатые модули зрелой коры. Со временем доминирующее влияние таламокортикальных афферентов преобразует кластеры в зрелые колонки, а формообразующая роль спонтанной активности неизбежно отходит на второй план [29].

Проблема взаимодействия внутримодульных и внешних факторов нервной активности при ближайшем рассмотрении оказывается чрезвычайно многогранной и емкой. Осуществляя внутреннюю обработку информации, каждый модуль функционирует как относительно автономная система, однако активность локальной сети модифицируется при взаимодействии с афферентными волокнами и другими модульными ансамблями. Следовательно, система в целом обладает свойствами, отличными от тех, которые можно обнаружить у простого набора модулей, что дает основание говорить об эмерджентности форм функциональных взаимосвязей в пределах локального участка мозга [7]. Отметим, что каждая область мозга является одной из надсистем в ЦНС и для интерпретации основных принципов ее организации требуется выяснение различных петель прямых и обратных связей по уровням взаимодействия от локальных цепей до крупномасштабных сетей. Сущность описанных феноменов состоит в том, что самоорганизация нейронов, как и проявления хаоса в их морфологии, обеспечивает адаптацию мозга к постоянно меняющимся условиям окружающей среды.

Формирование порядка из хаоса путем образования динамических ансамблей может иметь прямое отношение к механизмам памяти и сознания. Принцип направленной самоорганизации в интегрировании нервных центров полностью сопоставим с теорией высших функций мозга, где главным детерминантом процесса рассматривается возврат возбуждения в места первичных проекций через синтез предыдущей и вновь поступившей информации. Согласно Дж. Эдельману [9] в основе субъективных феноменов лежит механизм повторного входа сигналов в одни и те же нейронные модули (reentering) после дополнительной обработки информации в других группах или поступления сигналов из внешней среды, причем обратные связи могут одновременно соединять анатомически близкие

и удаленные структуры. Этот повторный вход дает возможность сравнивать имеющиеся сведения с изменениями, происходящими в системе с течением времени. Компараторные функции и их последствия уже описаны и достаточно детально охарактеризованы для коры мозжечка, гиппокампа и неокортекса [12, 14, 27]. Считается, что субстратом повторного входа выступают модульные распределенные сети с реципрокной системой взаимосвязей и вырожденные популяции нейронов, производящие селекцию афферентов только с определенными параметрами сигналов [12]. Отметим, что гипотеза селекции повторного входа в замкнутых (реверберирующих) цепях нейронов впервые предложена Дж. Экклсом в качестве основного инструмента функционирования коры мозжечка [11].

К окончательному решению вопроса в настоящее время трудно прийти, но несомненно, что, если нейронная функция от простых рефлексов до глобальной деятельности всего организма выстраивается на основе произвольно возникающей спонтанной активности и объединяется путем самоорганизации в разнообразные активные паттерны, целостное понимание законов организации ЦНС будет подвергнуто значительному пересмотру. В своей последней опубликованной статье, целиком посвященной этой проблеме, Я. Сентаготай [26] пишет: «Если рефлекторная парадигма нервной системы будет отвергнута в пользу теории модульной самоорганизации как истинной природы нейронной функции, это неминуемо приведет к коренным изменениям нашего понимания высших функций мозга и философии разума».

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по образованию для проведения научных исследований во Владивостокском государственном университете экономики и сервиса (грант № 01201050711)

Литература

- Исаева В.В., Каретин Ю.А., Чернышев А.В., Шкуратов Д.Ю. Фракталы и хаос в биологическом морфогенезе. Владивосток: Дальнаука, 2004. 162 с.
- Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005. 319 с.
- Корочкин Л.И., Михайлов А.Г. Введение в нейрогенетику. М.: Наука, 2000. 274 с.
- Матурана У. Биология познания // Язык и интеллект. М.: Прогресс, 1996. 95 с.
- Маунткасл В. Организующий принцип функции мозга – элементарный модуль и распределенная система // Маунткасл В., Эдельман Дж. Разумный мозг. М.: Мир, 1981. С. 15–67.
- Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. М.: Прогресс, 1986. 431 с.
- Сперри Р.У. Перспективы менталистической революции и возникновение нового научного мировоззрения // Мозг и разум. М.: Наука, 1994. С. 20–44.
- Шейбел М., Шейбел А. Структурный субстрат интеграции ретикулярной сердцевины ствола мозга // Ретикулярная формация мозга / под. ред. Г.Г. Джаспера. М.: Госиздат, 1962. С. 38–59.
- Эдельман Дж. Селекция групп и фазная повторная сигнализация. Теория высших функций головного мозга // Маунткасл В., Эдельман Дж. Разумный мозг. М.: Мир, 1981. С. 15–67.
- Barbour B. An evaluation of synapse independence // J. Neurosci. 2001. Vol. 21. P. 7969–7984.
- Eccles J.C. An instruction-selection theory of learning in the cerebellar cortex // Brain Res. 1977. Vol. 127. P. 327–352.
- Edelman G. M. Neural darwinism: selection and reentrant signaling in higher brain function // Neuron. 1993. Vol. 10. P. 115–125.
- Hebb D.O. The organization of behaviour. A neuropsychological theory. New York: Wiley, 1949. 335 p.
- Ito M. Historical review of the significance of the cerebellum and the role of Purkinje cells in motor learning // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002. Vol. 978. P. 273–288.
- Katz L.C., Shatz C.J. Synaptic activity and the construction of cortical circuits // Science. 1996. Vol. 274. P. 1133–1138.
- Kiehn O., Tresch M.C. Gap junctions and motor behavior // Trends Neurosci. 2002. Vol. 25. P. 108–115.
- Leise E.M. Modular construction of nervous system: a basic principle of design for invertebrates and vertebrates // Brain Res. Rev. 1990. Vol. 15. P. 1–23.
- Lorente de No R. Cerebral cortex: Architecture, intracortical connections, motor projections // Physiology of the Nervous System / J.F. Fulton, ed., 3rd ed. London: Oxford University Press, 1949. P. 288–313.
- Mandelbrot B.B. The fractal geometry of nature. N.Y.: Freeman, 1983. 468p.
- Mountcastle V. The columnar organization of the neocortex // Brain. 1997. Vol. 120. P. 701–722.
- Oscarsson O. Functional units of the cerebellum – sagittal zones and microzones // Trends Neurosci. 1979. Vol. 2. P. 143–145.
- Rakic P. A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution // Trends Neurosci. 1995. Vol. 18. P. 383–388.
- Schiff S.J., Jerger K., Duong D.H. et al. Controlling chaos in the brain // Nature. 1994. Vol. 370. P. 615–620.
- Smith T.G., Lange G.D. Fractal studies of neuronal and glial cellular morphology // Fractal Geometry in Biological Systems: an analytical approach / Iannaccone P.M., Khoja M. (Eds.). Boca Raton CR Press, 1996. P. 173–186.
- Szentagothai J. The neuron network of the cerebral cortex: A functional interpretation // The Ferrier Lecture. Proc. R. Soc. London. Ser. B. 1978. Vol. 201. P. 219–248.
- Szentagothai J. Self-organization: the basic principle of neural functions // Theor. Med. 1993. Vol. 14. P. 101–116.
- Vinogradova O.S. Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information // Hippocampus. 2001. Vol. 11. P. 578–598.
- Wilson H.R., Cowan J.D. Excitatory and inhibitory interaction in focalized populations of model neurons // Biophys. J. 1972. Vol. 12. P. 1–24.
- Yuste R., Peinado A., Katz L.C. Neuronal domains in developing neocortex // Science. 1992. Vol. 257. P. 665–669.
- Zaborszky L. The modular organization of brain systems. Basal forebrain: the last frontier. Prog. Brain. Res. 2002. Vol. 136. P. 359–372.

Поступила в редакцию 21.04.2010.

SELF-ORGANISATION IN NEURONAL SYSTEMS AND MODULAR ARCHITECTONICS IN BRAIN

S.G. Kalinichenko¹, N.Yu. Matveeva²

¹ Vladivostok State University of Economics and Service (41 Gogolya St. Vladivostok 690990 Russia), Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The authors overview data about self-organisation and morphogenetic inhomogeneity of neurons known to form structure-functional units or modules. The mechanisms of self-organisation are shown in the context of synergetic principles of stabilising interneuronic connections based upon regulatory function of signal messengers and spontaneous neuronal activity at early stages of central nervous system development. The authors discuss the leading role of these mechanisms in supporting neuroplasticity, memory and cognitive encoding.

Key words: local interneuronic connections, modular organisation, synergetics.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 4, p. 8–11.