

Мигель Николелис
и Сидарта Рибейро

В ПОИСКАХ нейронного кода



Усатая крыса
поможет ученым
понять механизмы
преобразования
нейронных
разрядов
в ощущения

Когда дверца внезапно распахнулась, открыв вход в темное помещение, Эши, наученная изнурительными тренировками, уже прекрасно знала, как ей действовать. Не колеблясь ни секунды, она ринулась в узкий коридор, рассчитывая на вкусное угощение. Испытание началось, едва Эши пересекла оказавшийся на ее пути луч инфракрасного света. Она должна была прошмыгнуть через щель, ограниченную с обеих сторон двумя металлическими Т-образными прутьями, выступавшими с каждой стороны камеры. Стоявшая перед ней задача была далеко не простой: в полной темноте с первой попытки нужно было как можно быстрее оценить диаметр отверстия, который непредсказуемым образом менялся. Не имея возможности видеть металлические прутья, Эши могла достичь цели, пустив в ход свое невероятно тонкое осязание.

Как ни удивительно, даже если диаметр щели изменялся всего на пару миллиметров, в 90% испытаний Эши правильно определяла его размеры всего за 150 мсек простым прикосновением к краям прутьев кончиками своих длинных «усов» по бокам морды. Людям такой фокус казался маленьким чудом. Однако Эши была крысой, а у этих зверьков основания растущих на морде вибрисс снабжены огромным количеством механорецепторов. Эти особые периферические сенсорные органы преобразуют основные характеристики тактильных сигналов в язык, доступный для понимания мозгу (язык электрических импульсов). У крыс, как и у людей, такие электрические сигналы передаются по периферическим нервам в многочисленные структуры головного мозга, образующие соматосенсорную систему, т.е. обширную нервную сеть, ответственную за все громадное разнообразие наших осязательных ощущений.

Но вопрос о том, каким образом мозг преобразует язык электрических сигналов в столь тонкие и разнообразные ощущения, долгое время оставался неразрешимой загадкой. Расшифровка нейронного кода по сути дела означала бы первый шаг на пути познания человеком собственной сути. Ведь все, что мы умеем (разговаривать, любить, ненавидеть, воспринимать окружающий мир), все наши знания, память и мечты) является результатом бесчисленного множества комбинаций мириад слабых электрических разрядов, ежесекундно вспыхивающих в нашем головном мозге.

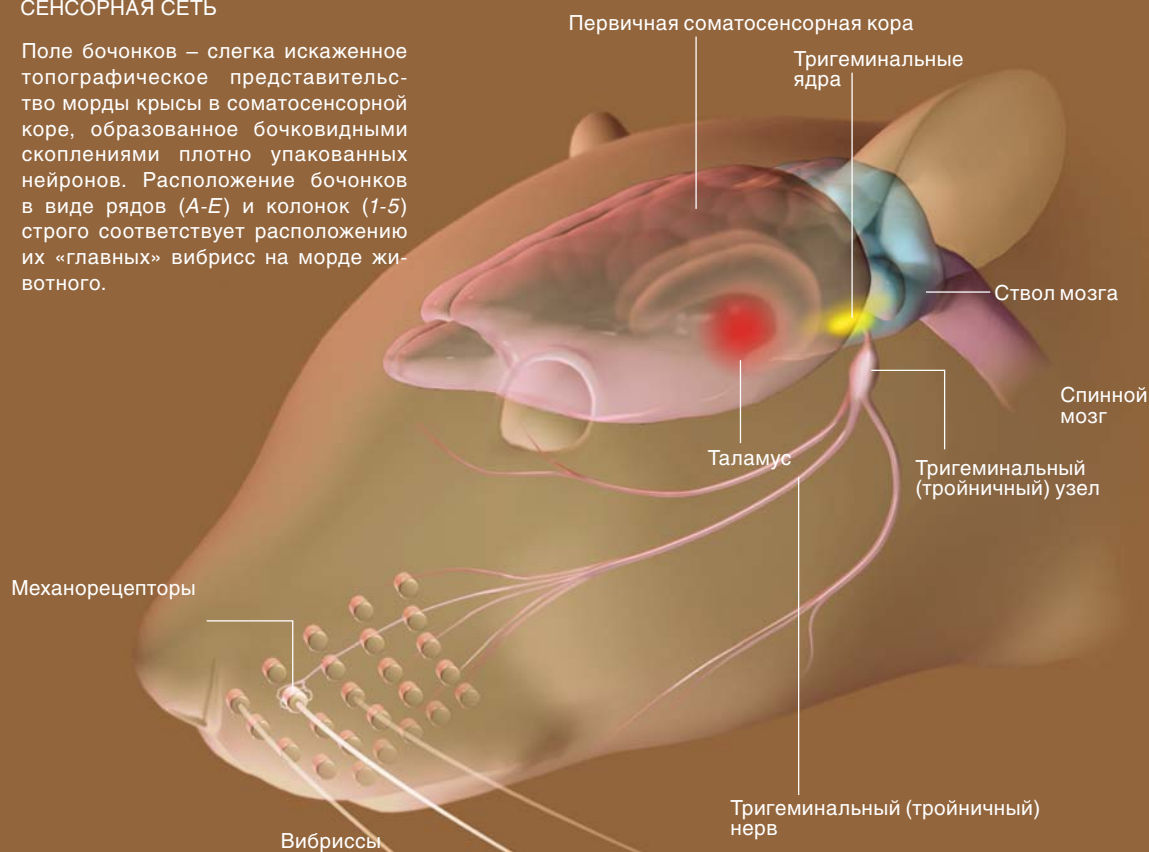
Обманчивые прямые

Намерение Эши воспользоваться вибриссами было вполне естественным, ведь когда крысы спасаются от кошек, протискиваясь в темноте сквозь отверстие неопределенного размера в какой-нибудь стене, на помощь им в первую очередь приходят усы. Механорецепторы преобразуют малейшие механические смещения вибрисс в быстрые серии потенциалов действия (слабых электрических импульсов), несущих в мозг сообщения о месте воздействия, интенсивности и длительности тактильных стимулов (раздражителей). Такие импульсы направляются в мозг по тригеминальной системе — сети нервов, служащей частью соматосенсорной системы, которая ответственна за проведение и переработку тактильных сигналов, поступающих от морды животного. Для того чтобы понять, каким образом грызуны, используя лишь тактильную информацию от усов, способны за долю секунды вычислить размер спасительного отверстия, необходимо изучить взаимодействия крупных популяций нейронов тригеминальной системы в процессе переработки входящей сенсорной информации.

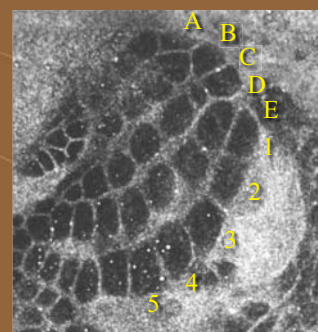
Еще три десятилетия назад наибольшей популярностью среди нейробиологов пользовалась

СЕНСОРНАЯ СЕТЬ

Поле бочонков – слегка искаженное топографическое представление морды крысы в соматосенсорной коре, образованное бочковидными скоплениями плотно упакованных нейронов. Расположение бочонков в виде рядов (A-E) и колонок (1-5) строго соответствует расположению их «главных» вибрисс на морде животного.



Для выяснения механизмов переработки информации в нервной системе нейрофизиологи изучают в качестве модели тригеминальную систему крысы. Она представляет собой нейронную сеть, опосредующую передачу сенсорных сигналов от морды животного и включающую периферические сенсорные рецепторы (например, механорецепторы у основания вибрисс), структуры ствола мозга, подкорки и, наконец, первичную соматосенсорную кору. В 1970-х гг. в ходе экспериментов было показано, что тригеминальная область коры (внизу) и подкорки представляет собой топографическую карту морды крысы



модель маркированных линий (*labeled-line model*), согласно которой сенсорная информация от периферических рецепторов передается в кору головного мозга по множеству параллельных нервных путей. Иными словами, предполагалось, что проведение сенсорной инфор-

мации опосредуется строго определенной цепью прямой связи, соединяющей периферические сенсорные рецепторы (например, рецепторы вибрисс) со структурами головного мозга более высокого уровня.

В 1970-х гг. теория получила подтверждение в работах нейро-

анатомов из Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса Тома Вулси (Tom Woolsey) и Хендрика Ван дер Лооса (Hendrik Van der Loos), обнаруживших в первичной соматосенсорной коре (S1) головного мозга мышей так называемые физические линии связи тригеминальной систе-

мы. Кору головного мозга мыши, как и других млекопитающих, можно разделить на шесть слоев с различной структурой и характером распределения нервных клеток (самый верхний слой обозначается римской цифрой I, а самый глубокий – цифрой VI). Исследователи получали тонкие тангенциальные срезы коры и обрабатывали их красителем, позволявшим выявлять цитохромоксидазу (ЦО) – митохондриальный фермент, связанный с интенсивной активностью нейронов.

В корковом слое IV были неожиданно обнаружены многочисленные, богатые ЦО скопления нейронов, которые располагались четкими рядами и «столбцами» и состояли из многих тысяч плотно упакованных нервных клеток. Скопления за своеобразную форму назвали бочонками, а содержащую их зону коры – полем бочонков. Удивительным было то, что топография этого поля соответствовала слегка искаженной топографической карте мышины морды. Вскоре выяснилось, что аналогичная организация свойственна соматосенсорной коре крысы, а позднее такие же топографические карты были выявлены и в некоторых подкорковых структурах животных (например, мозговом стволе и таламусе). Как показали дальнейшие исследования, наличие бочоночных полей во всех подкорковых релейных структурах тригеминальной системы неслучайно: они связывают периферические сенсорные рецепторы крысы с корой S1.

Рецептивным полем нейрофизиологи называют участок кожи, раздражение которого заставляет нейрон генерировать импульсы. Таким образом, можно предполагать, что рецептивное поле какого-нибудь нейрона, находящегося в одном из бочонков тригеминальной системы, должно быть ограничено только одной «главной» вибриссой. Однако результаты некоторых исследований, проведенных в конце 1980-х гг.,

противоречат данному предположению. Так, нейрофизиолог Майкл Армстронг-Джеймс из Лондонского университета регистрировал активность одиночных нейронов, расположенных в корковых бочонках анестезированных крыс. Он обнаружил, что большинство корковых нейронов действительно реагируют на раздражение какой-то одной вибриссы наиболее интенсивно, однако многие из них отвечали также и на стимуляцию соседних с ней периферических сенсорных рецепторов.

Армстронг-Джеймс предположил, что рецептивные поля нейронов «бочоночной коры» крысы не ограничиваются одними только главными вибриссами, а, вероятно, включают и несколько соседних, стимуляция которых также вызывает тактильные ответы нейронов.

Альтернативная модель

В 1989 г. один из авторов настоящей статьи (М. Николеллис) и Джон Чапин (John K. Chapin) из Даунстейтского Нью-Йоркского государственного университета решили воспользоваться несколько иной техникой изучения электрической активности нейронов – методом одновременной регистрации активности нескольких клеток. Вначале мы исследовали нейроны, локализованные в бочонках вентрального заднего медиального ядра (ВЗМЯ) таламуса, служащего главным «поставщиком» восходящих нервных проекций в бочоночные

области первичной соматосенсорной коры. Первые же исследования показали, что нейроны ВЗМЯ обладают обширными рецептивными полями, включающими множество вибрисс. Каждый нейрон активно реагировал на стимуляцию своей главной вибриссы, расположенной в центре его рецептивного поля, раздражение же соседних сенсорных рецепторов вызывало более слабые и медленные реакции клеток.

По мере того как действие анестезика ослабевало, рецептивные поля нейронов ВЗМЯ увеличивались в размерах. Более того, поскольку реакции таких нейронов на раздражение разных вибрисс возникали с разными латентными периодами (временными задержками), размеры рецептивного поля каждого нейрона изменялись и в зависимости от времени, прошедшего с момента воздействия стимула. Иными словами, определить центр и границы рецептивного поля какого-либо нейрона попросту не представлялось возможным, если, конечно, не фиксировалось время, истекшее с момента стимуляции вибриссы.

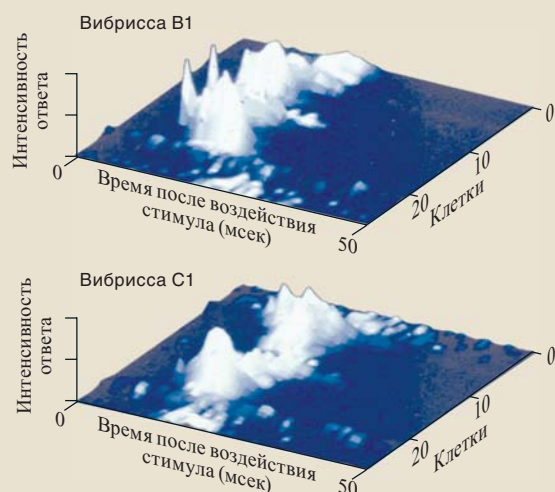
Такая динамичная пространственно-временная конфигурация нейронных ответов позволяла клеткам модифицировать свои реакции сразу же после любого изменения потока тактильной информации с периферии. Так, например, анестезируя небольшой участок кожи на морде крысы, всего через несколько секунд мы могли наблюдать полную реор-

ОБЗОР: ОТ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА К ОЩУЩЕНИЮ

- Мириады электрических импульсов, ежесекундно генерируемых клетками нервной системы, преобразуются в ощущения, эмоции и мысли. Нейробиологи десятилетиями пытаются расшифровать язык нейронов.
- Ранние гипотезы сенсорного восприятия постулировали строго линейную передачу электрических сигналов по нервным путям между рецепторами раздражителей и мозговыми центрами переработки информации более высокого уровня.
- Изучение крупных клеточных популяций сенсорных структур показало, что информация кодируется иначе, чем предполагалось ранее, а именно в виде пространствен-

Ответы нейронной популяции

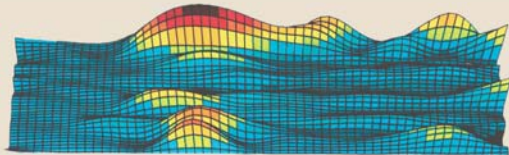
25 нейронов, локализованных в различных колонках корковых бочонков, реагировали на раздражение различных вибрисс строго определенными паттернами импульсов (внизу)



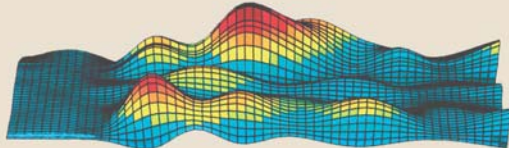
Ответы групп клеток

Стимуляция отдельной вибриссы вызывала волны электрической активности в бочонковидных скоплениях клеток в мозговом стволе (СТЯ и ГТЯ), таламусе (ВЗМЯ) и коре (S1).

Первичная соматосенсорная кора (S1)



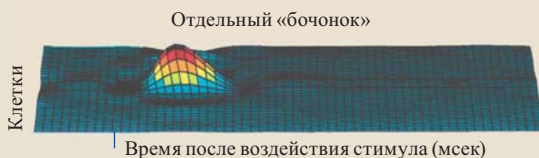
Вентральное заднее медиальное ядро (ВЗМЯ)



Спинальное тригеминальное ядро (СТЯ)



Главное тригеминальное ядро (ГТЯ)

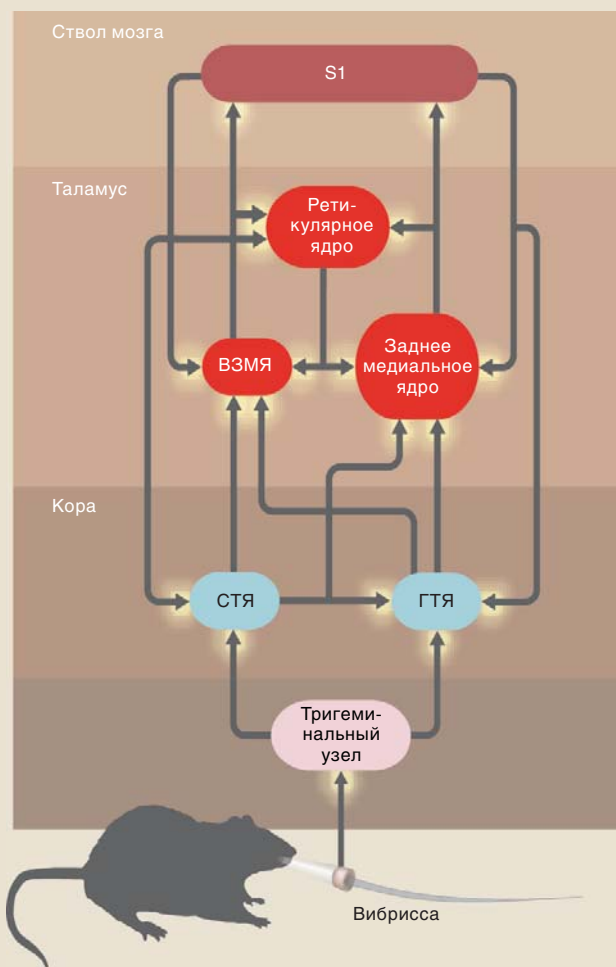


КОНВЕРГИРУЮЩИЕ СИГНАЛЫ

Раздражение отдельных вибрисс на морде крысы вызывает сложный, изменяющийся комплекс ответов нейронных популяций мозга. Сенсорная информация от каждого периферического рецептора кодируется в виде пространственно-временного паттерна реакций множества клеток, локализованных в самых разных отделах тригеминальной системы животного

Тригеминальная система мозга

Входящие тактильные сигналы от вибрисс модулируются нервными сигналами, циркулирующими по латеральным и нисходящим связям между мозговыми структурами



ганизацию рецептивных полей нейронов ВЗМЯ в соответствии с изменившимся паттерном поступающей в мозг тактильной информации.

Затем мы усложнили эксперимент, проведя одновременную регистрацию электрической актив-

системы. Такая картина совсем не напоминала передачу импульсов по обособленным и статичным «маркированным» линиям связи. Напротив, полученные данные позволили нам создать альтернативную модель передачи тактиль-

стимуляции большого количества вибрисс, в компьютерные программы, реализующие алгоритмы распознавания паттернов, известные также под названием искусственных нейронных сетей (ИНС). Сначала Газанфар добился того, чтобы алгоритмы смогли использовать пространственно-временные паттерны импульсации всей популяции корковых нейронов для определения правильной локализации раздражителей отдельных вибрисс. Когда ИНС стали выполнять поставленную задачу достаточно точно, исследователь ввел в программы новый набор данных, а затем проверил, насколько точно они способны предсказывать локализацию раздражаемой вибриссы. Когда в ИНС по отдельности вводились зарегистрированные активности одиночных нейронов, точность предсказаний была чрезвычайно низкой. Но коль скоро в распоряжении программ оказались комбинированные ответы популяций нейронов, они с легкостью указывали правильную локализацию раздражителя вибриссы в каждом конкретном испытании.

Мозг способен извлекать значимую информацию только благодаря комбинированию активности крупных нейронных популяций

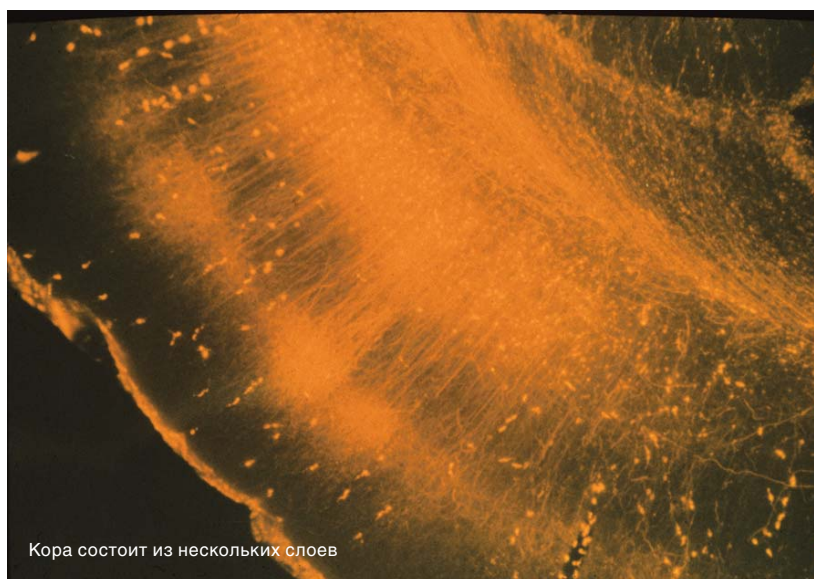
ности еще большего количества отдельных нейронов в многочисленных участках стволовых, таламических и корковых отделов тригеминальной системы крысы. В некоторых опытах проводилась одновременная регистрация активности 48 нервных клеток, расположенных в 5 различных структурах головного мозга. Полученные результаты нас шокировали: раздражение отдельных вибрисс бодрствующих грызунов вызывало сложные волны электрической активности, распространявшиеся по многочисленным бочонковидным скоплениям нейронов во всех изученных нами структурах тригеминальной

ной информации – модель популяционного нейронного кода. (Мозг крысы способен извлекать точную и значимую информацию о непосредственном окружении животного только благодаря комбинированию электрической активности крупных популяций нейронов.)

Для проверки данного предположения аспирант нашей лаборатории Азиф Газанфар (Asif Ghazanfar) попытался «прочитать» закодированные сообщения популяций тригеминальных нейронов крысы. Исследователь вводил данные, полученные при регистрации активности многочисленных корковых нейронов во время механической

Значение контекста

В 1998 г. аспирант нашей лаборатории Эрика Фэнслоу (Erika Fanslow) разработала оригинальный метод, позволяющий оценивать у свободнопредвигающихся крыс реакции нейронов корковой области S1 и ВЗМЯ таламуса в ответ на одинаковую тактильную стимуляцию в различных условиях. Имплантировав крошечный электрод в надглазничный нерв (ветвь тригеминального нерва, отходящая от вибрисс морды), Фэнслоу получила возможность раздражать его определенными сериями электрических импульсов и одновременно оценивать реакции нейронов области S1 и ВЗМЯ. Затем она сравнивала эти реакции при различных формах активности животных. Было показано, что когда крысы энергично шевелили усами, их корковые и таламические нейроны реагировали



Кора состоит из нескольких слоев

на электрическую стимуляцию надглазничного нерва совершенно иначе, чем когда грызуны отдыхали или подвергались анестезии.

У отдохнувших крыс эти нейроны реагировали на раздражение нерва классической короткой серией электрических разрядов, сменяемой продолжительным периодом «молчания», вызванным подавлением импульсной активности в результате изменений в клеточной мембране нейронов. Однако Фэнслоу обнаружила, что когда зверьки шевелили усами, их корковые и таламические нейроны реагировали на стимуляцию нерва более продолжительными и слабыми ответами, к тому же не сменяющимися периодами «молчания».

Тогда Фэнслоу решила стимулировать надглазничный нерв не одним, а двумя разрядами тока. Результат превзошел все ожидания. Когда крысы пребывали в спокойном неподвижном состоянии, их корковые и таламические нейроны реагировали только на первый из двух стимулов. Их реакцию на второй стимул маскировало угнетение активности, развивавшееся после возбуждения. Но когда животные энергично двигали вибриссами, нейроны S1 и ВЗМЯ обнаруживали четкие ответы на оба стимула, даже если интервал между ними составлял всего 25 мксек. Таким образом, движения вибрисс серьезно меняли свойства тригминальных нейронов коры и таламуса, давая им возможность полноценно реагировать на серию тактильных стимулов.

Примерно в то же самое время другой аспирант нашей лаборатории, Дэвид Крупа (David Krupa), начал вырабатывать у крыс навык, которым через несколько лет столь блестяще овладеет и Эши. Благодаря его экспериментам мы могли выяснить, сохраняются ли различия в ответах нейронов и при выполнении грызунами более сложных задач по тактильной дискриминации, например, при использовании вибрисс для оценки постоянно меняющегося диаметра отверстия.

Полученные результаты подтвердили наблюдения Фэнслоу: когда животные активно использовали усы для оценки размеров отверстия, значительная часть нейронов S1 и ВЗМЯ генерировала длительные интенсивные ответы, не сменяемые угнетением элек-

трической активности. Более того, несколько корковых нейронов начали модулировать частоту своей импульсации еще до того, как вибриссы крыс касались краев металлических стержней. Это наводит на мысль, что на свойства нейронов влияло даже поведенческое состояние животных, подготавливая их к выполнению ответственного задания.

Затем Крупа ввел пространственно-временные паттерны импульсации клеточных популяций, зарегистрированные при выполнении крысами задания, в искусственную нейронную сеть. Анализ комбинированных паттернов активности менее чем 50 клеток позволял ИНС с высокой точностью предсказывать, правильно ли животные оценивают диаметр отверстия в каждом отдельном испытании.

Динамичная нейронная сеть

Выбранный нами подход к изучению «языка» нервной системы подтвердил возможность предугадывать поведение животных на основании анализа паттернов импульсации нейронов. Стало очевидно, что исключительные перцептивные способности млекопитающих определяются не активностью отдельных специализированных нейронов и колонок бочонковидных модулей, а зависят от широко рассредоточенных нейронных ансамблей, динамично формируемых «грубо настроенными» клетками.

Роль отдельных нейронов в функционировании таких ансамблей может меняться с течением времени, и каждая нервная клетка способна одновременно участвовать в работе многих из них. Кроме того, импульсация отдельного нейрона

может меняться в зависимости от состояния сенсорной периферии, прошлого поведенческого опыта животного, уровня исследовательской активности и ожидания предстоящих событий.

Основные принципы строения мозга, его физиологии и биологии нейронов и у людей и у крыс отличаются мало. Как и животные, мы управляем своими сенсорными ощущениями с помощью сложных нервных сетей, непрерывно создавая образы окружающего мира и ежеминутно изменяя его восприятие в зависимости от уровня внимания, мотивации, настроения и прошлого опыта. Но как слабые электрические разряды миллиардов нервных клеток порождают все эти побочные процессы? Каким образом, наделив каждого человека уникальными способностями, головной мозг может порой добиваться от нас поразительно одинакового по-

Каким образом слабые электрические разряды нервных клеток порождают ощущения, эмоции и мысли?

ОБ АВТОРАХ

Мигель Николелис (Miguel A. L. Nicolelis) – член совета директоров Центра нейроинженерии Университета Дьюка в Северной Каролине и руководитель одной из лабораторий этого центра. Николелис – пионер в области долгосрочной одновременной регистрации электрической активности большого количества нейронов с помощью вживленных в мозг множественных микроэлектродов. **Сидарта Рибейро** (Sidarta Ribeiro) – сотрудник лаборатории, возглавляемой Николелисом.

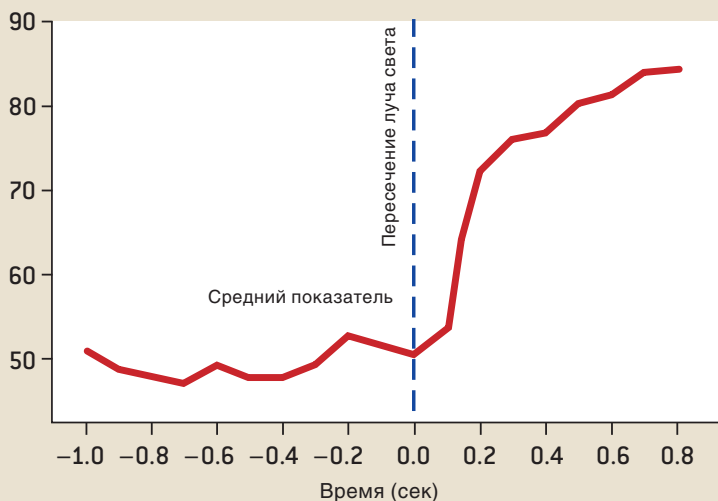
ведения? К сожалению, в ближайшее время ответов на эти вопросы ученые не получат.

Между тем, наши усилия по расшифровке нейронного кода уже дали практические результаты: зарегистрировав электрическую активность нейронов двигательной коры обезьяны, мы преобразовали эту информацию с помощью компьютерных алгоритмов в команды, управлявшие движениями руки робота (см. *Николеллис М., Чапин Дж. Мысль управляет роботом // ВМН, № 1, 2003*). Хотя нейронный код далек от расшифровки, мы уже научились понимать и «произносить» некоторые слова из лексикона нервной системы, что еще десятилетие назад казалось невозможным. Во многом мы обязаны невероятной пластичности, свойственной языку мозга, которая в свою очередь обусловлена спецификой информационного обмена между нейронными ансамблями. Даже если в сообщении пропущены несколько слов, оно все равно будет понято адресатом.

Другим решающим фактором прогресса в расшифровке нейронного кода стало совершенствование технического оснащения. Появление новых гибких материалов для изготовления микроэлектродов сделало возможным вживление регистрирующих устройств в мозг и одновременную длительную регистрацию активности до 500 нервных клеток у бодрствующих, не ограниченных в своих движениях животных. Возможно, что сформулированная 30 лет назад линейная модель нейронной коммуникации явилась следствием технического несовершенства нейрофизиологического оборудования, в лучшем случае позволявшего одновременно регистрировать активность лишь нескольких нервных клеток. Только взаимодействия нейронов, объединенных в крупные и широко рассредоточенные по различным структурам мозга клеточные ансамбли, могут обеспечить точное отражение окружающего мира. ■

РАСШИФРОВКА СЕНСОРНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Возможность прогнозировать поведение крысы свидетельствует о том, что алгоритм распознавания нейронных паттернов способен расшифровывать сенсорную информацию, закодированную в нейронной активности животного. Искусственная нейронная сеть (ИНС), в которую были введены данные регистрации электрической активности мозга крысы (*справа*), могла предсказать, правильно ли животное оценивает диаметр отверстия. Когда грызун находился у входа в экспериментальную камеру и еще не пересекал луч света, предсказания ИНС оставались неопределенными (*график внизу*). После того как животное начинало ощупывать отверстие усами (0,1 – 0,25 сек), точность предсказаний алгоритма резко возросла



Крыса ощупывает вибриссами проем между двумя подвижными металлическими стержнями. О своем умозаключении относительно его диаметра животное сообщает экспериментаторам, направляясь за лакомством к одной из двух кормушек, которые она ассоциирует с узкой или широкой щелью