

КОГНИТИВНАЯ НАУКА В МОСКВЕ  
**НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**



**МАТЕРИАЛЫ  
КОНФЕРЕНЦИИ  
2017**

ПОД РЕД. Е.В. ПЕЧЕНКОВОЙ, М.В. ФАЛИКМАН

УДК 159.9

ББК 81.002

К57

К57 Коллективный

Когнитивная наука в Москве: новые исследования. Материалы конференции 15 июня 2017 г.

Под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман. – М.: ООО «Буки Веди», ИППИП. 2017 г. – 596 стр.

Электронная версия

ISBN 978-5-4465-1509-7

УДК 159.9

ББК 81.002

ISBN 978-5-4465-1509-7

© Авторы статей, 2017

## НИША – БИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ АЛЬТЕРНАТИВНОГО ВЫБОРА

Д. А. Сахаров\* (1), В. Е. Дьяконова (1), Л. Ю. Жилиякова (2)

[dant1930@gmail.com](mailto:dant1930@gmail.com)

1 – Институт биологии развития РАН; 2 – Институт проблем управления РАН

**Аннотация.** В биологии развития нишей называют микроокружение, определяющее судьбу (направление развития) дифференцирующейся эмбриональной клетки. В этой работе мы распространяем понятие ниши на микроокружение центральных генераторов паттерна (CPG) – автономных нейронных ансамблей, продуцирующих стереотипные моторные акты. Согласно правдоподобной гипотезе А. Graybiel, ментальные акты продуцируются CPG-подобными нейронными ансамблями – «генераторами когнитивного паттерна». Твердо установлено, что определенный CPG способен перестраиваться в рамках своего выходного репертуара. В ранней работе на локомоторном генераторе морского ангела мы показали, что выбор аллюра определяется нишей, конкретно – балансом дофамина и серотонина в омывающем растворе. Зависимость поведенческого выбора от баланса нейротрансмиттеров была впоследствии экспериментально подтверждена на нескольких других модельных объектах нейробиологии. Мы предлагаем математическую модель мультитрансмиттерного CPG и его ниши. Модель уделяет первостепенное внимание информационной значимости нейроактивного состава общего внеклеточного пространства и подчеркивает роль несинаптических взаимодействий между нейронами разного трансмиссивного химизма.

**Ключевые слова:** нейробиология, нейротрансмиттеры, центральные генераторы паттерна, генераторы когнитивного паттерна, нервные сети, дискретная динамика

Поддержано грантами РФФИ № 15-07-02488 и № 17-04-01827.

Казалось бы, биология развития не имеет отношения к проблемам когнитивистики. Тем не менее в качестве завязки этого сообщения хотим привлечь внимание участников конференции к механизму клеточной дифференцировки. Находясь в точке бифуркации, эмбриональная клетка делает выбор между доступными ей путями специализации, например, решает, стать ли ей нейроном или клеткой глии. Главную роль в механизме принятия решения играет микроокружение клетки – ее *ниша*. Это она направляет клетку по пути наименьшего сопротивления к одному из устойчивых состояний. Для тех, кто занимается стволовыми клетками, ниша не новость (см. обзоры Li, Xie, 2005; Lawal, Calvi, 2011). Один из специалистов определяет ее так: она – “a basic unit of tissue physiology, integrating signals that mediate the balanced response of stem cells to the needs of organisms” (Scadden, 2006). При небольшом усилии воображения

мы обнаружим, что такое определение идеально приложимо к среде, омывающей паттерн-генерирующий нейронный ансамбль.

В этом нет ничего неожиданного. Ансамбли, собираемые на временной или постоянной основе из нервных клеток, имеют больше общего с другими живыми клетками, чем с формальными или искусственными нервными сетями. Потому вполне естественно, что выбором из доступного ансамбля репертуара стабильных конфигураций управляет ниша. Наглядный пример – выбор локомоторного аллюра. В нашем коллективе было показано, что у морского ангела выбор из репертуара аллюров определяется балансом дофамина и серотонина в среде, омывающей нейронный субстрат (Сахаров, Каботянский, 1986; Korshunova, Zakharov, 2016). Накопилось немало результатов, свидетельствующих о том, что и у других модельных объектов нейробиологии нейротрансмиттерный состав среды, будучи транслятором поведенческого контекста, управляет выбором между альтернативными моторными программами (см. обзоры Palmer, Kristan, 2011; Дьяконова, 2012).

Можно ли извлечь из знаний о нише выводы, значимые для понимания ментальных актов? Согласно правдоподобной гипотезе Энн Грейбил (Graybiel, 1997), «генераторы когнитивных паттернов» устроены подобно central pattern generators (CPGs) – хорошо изученному нейронному субстрату локомоторных и иных двигательных актов (Сахаров, 2012; Балабан и др., 2013).

Обратим внимание на то, что в обоих рассмотренных случаях альтернативного выбора (эмбриональная клетка и локомоторный генератор) ниша не формирует выходного продукта, она лишь выбирает его из предсуществующего ассортимента. Это небольшое «лишь» является вызовом той науке о мозге, которая привыкла связывать формирование выходного продукта с преобразованием входного сигнала.

Ассортимент, естественно, меняется во времени. Стволовая клетка слегка продвинулась в развитии, и у нее возник новый репертуар возможностей. Головастики превращаются в лягушку, студент учит китайский язык – меняются наборы паттернов. Важно понимать, что ниша выбирает из продуктов, вырабатываемых эндогенно – согласно правилам, которые внутренне присущи биологическому субстрату. Нейробиологам хорошо известно, что нейронный субстрат, который отключен от сенсорных входов (например, изолированный фрагмент мозга), способен формировать полноценный выходной продукт – хотя бы тот же локомоторный ритм. Как достигается адаптивность эндогенных выходных программ? Как появляются новые программы?

Ответ на первый вопрос в общей форме понятен, но нуждается в нейрофизиологической расшифровке: транзиттеры сенсорных входов входят в состав ниши и учитываются при выборе. Благодаря этому выбор отвечает “to the needs of organism”. Это адаптация на грубом уровне – alternative choice selection. Возможна и тонкая регуляция выбранного аллюра (чаще – реже, сильнее – слабее), здесь работают другие механизмы зависимости от афферентации.

Сложнее представить, как на основе управляемого нишей ограниченного репертуара локальных ансамблей могут формироваться более сложные решения. Мы предполагаем, что в этом случае из тех же конструктивных элементов собираются новые ансамбли и ансамбли ансамблей, генерирующие новые эндогенные программы.

Чтобы теоретически проверить такую возможность, мы планируем использовать уже частично разработанную новую математическую модель (Жиликова, Кузнецов, 2016; Базенков и др., 2017), способную порождать и объяснять эффекты, происходящие в биологических нейронных генераторах. Модель имитирует качественные (грубый уровень) и количественные (тонкий уровень) изменения спонтанно генерируемого ритма, которые происходят при изменении стационарного состава мультитрансмиттерного окружения нейронов (ниши). При изменении ниши в модели реализуется возможность сборки новых ансамблей или генерации новых ритмов существующими ансамблями. Эти структурные и функциональные модификации ограничены лишь индивидуальными свойствами нейронов, образующих новые связи и новые ритмы. То есть репертуар возможных ритмов для некоторого множества нейронов не произволен, но при этом достаточно широк. Таким образом, в модели реализуется не только способность к адаптации, но и способность к обучению.

Предложенная модель сильно отличается как от искусственных нейронных сетей, состоящих из формальных нейронов Маккаллока – Питтса (McCulloch, Pitts, 1943), так и от моделей взаимодействия биологических нейронов, строящихся в виде систем дифференциальных уравнений (Hodgkin, Huxley, 1952; Vavoulis, 2007). Наша модель для описания ритмической активности ансамбля является дискретной: это делает ее гораздо более интерпретируемой, чем непрерывные модели, и гораздо менее вычислительно сложной, а значит, легко масштабируемой. С другой стороны, нейроны в модели намного сложнее, а их взаимодействия разнообразнее, чем в стандартных искусственных нейронных сетях. Они имеют два важных отличия: i) транзиттер-специфичность и ii) наличие того или иного типа эндогенной активности. На каждом такте дискретного времени нейроны взаимодействуют, выбрасывая транзиттеры в общее внеклеточное пространство (ВКП) и затем принимая их из ВКП. Каждый нейрон имеет полный доступ к ВКП и реагирует на все транзиттеры, рецепторы к которым у него имеются. Суммарное воздействие, пришедшее на рецепторы, наряду с эндогенной составляющей определяет активность нейрона на данном такте. Добавляя в состав ВКП те или иные транзиттеры и изменяя их пропорции, можно моделировать механизмы адаптивности эндогенных актов на обоих описанных выше уровнях – грубом (создание новых ритмов) и тонком (изменение параметров существующих ритмов), а также моделировать механизмы обучения (сборка новых устойчивых ансамблей).

Мы предполагаем, что результаты, полученные на относительно простых мультитрансмиттерных генераторах моторного поведения, можно будет экстраполировать на механизмы выбора в более сложных системах – таких как сети из ансамблей нейронов, в которых общий сетевой выход будет зависеть от выбора отдельных ансамблей.

## Литература

Базенков Н.И., Воронцов Д.Д., Дьяконова В.Е., Жиликова Л.Ю., Захаров И.С., Кузнецов О.П., Куливец С.Г., Сахаров Д.А. Дискретное моделирование межнейронных взаимодействий в мультитрансмиттерных сетях // Искусственный интеллект и принятие решений. 2017. Т.2. С.55 – 73.

Балабан П.М., Воронцов Д.Д., Дьяконова В.Е., Дьяконова Т.Л., Захаров И.С., Коршунова Т.А., Орлов О.Ю., Павлова Г.А., Панчин Ю.В., Сахаров Д.А., Фаликман М.В. Центральные генераторы паттерна (CPGs) // Журнал высшей нервной деятельности. 2013. Т.63. С.520–541.

Дьяконова В.Е. Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения // Журнал высшей нервной деятельности. 2012. Т.62. С.1–17.

Жилиякова Л.Ю., Кузнецов О.П. Принципы дискретного моделирования гетерохимических механизмов в нервных системах // XVIII Международная научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2016»: Сборник научных трудов. НИЯУ МИФИС. М., 2016. С.82–90.

Сахаров Д.А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // Журнал общей биологии. 2012. Т.73. С.334–348.

Сахаров Д.А., Каботянский Е.А. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамином и серотонином // Журнал общей биологии. 1986. Т.47. С.234–244.

Graybiel A.M. The basal ganglia and cognitive pattern generators // Schizophrenia Bulletin. 1997. Vol.23. No.3. P.459–469. doi:10.1093/schbul/23.3.459

Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // The Journal of Physiology. 1952. Vol.117. No.4. P.500–544. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004764

Korshunova N.A., Zakharov I.S. Swimming in the pteropod mollusc is determined by the dopamine-serotonin balance // XI East European Conference of the International Society for Invertebrate Neurobiology «Simpler Nervous Systems». Zvenigorod, 2016. P.48.

Lawal R.A., Calvi L.M. The niche as a target for hematopoietic manipulation and regeneration // Tissue Engineering Part B: Reviews. 2011. Vol.17. No.6. P.415–422. doi:10.1089/ten.teb.2011.0197

Li L., Xie T. Stem cell niche: structure and function // Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2005. Vol.21. No.1. P.605–631. doi:10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131525

McCulloch W.S., Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity // The Bulletin of Mathematical Biophysics. 1943. Vol.5. P.115–133. Рус. пер.: Маккаллох У.С., Питтс В. Логическое исчисление идей, относящихся к нервной активности // Автоматы: Сб. 1956. С.363–384.

Palmer C.R., Kristan W.B. Contextual modulation of behavioral choice // Current Opinion in Neurobiology. 2011. Vol.21. No.4. P.520–526. doi:10.1016/j.conb.2011.05.003

Scadden D.T. The stem-cell niche as an entity of action // Nature. 2006. Vol.441. No.7097. P.1075–1079. doi:10.1038/nature04957

Vavoulis D., Straub V., Kemenes I., Kemenes G., Feng J., Benjamin P. Dynamic control of a central pattern generator circuit: a computational model of the snail feeding network // European Journal of Neuroscience. 2007. Vol.25. No.9. P.2805–2818. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05517.x

## Niche, the Biological Mechanism of Alternative Choice

Sakharov D.A.\* (1), Dyakonova V.E. (1), Zhilyakova L.Yu. (2)  
dant1930@gmail.com

1 – RAS Institute of Developmental Biology, Moscow, Russia;

2 – RAS Institute of Control Sciences, Moscow, Russia

**Abstract.** In developmental biology, a niche refers to the microenvironment which determines the fate of a differentiating embryonic cell. Here, we extend the notion of the niche

to the microenvironment of central pattern generators (CPGs), autonomous neuronal ensembles capable of producing stereotyped motor acts. According to the plausible hypothesis of A. Graybiel, mental acts are produced by CPG-like neuronal ensembles, “cognitive pattern generators”. It is firmly established that a given CPG can be reorganized to produce a different pattern of output activity. Our earlier research on the locomotor CPG of *Clione limacine* demonstrated that the transition from one gait to another depended on the niche, specifically, on the balance between dopamine and serotonin in the bathing solution. The dependence of behavioral choice on neurotransmitter balance was later confirmed experimentally on a number of animal models. We propose a novel mathematical model of the CPG and its niche. The model focuses on the informational significance of the neurochemical composition of the shared extracellular space, and it emphasizes the role of non-synaptic interactions between neurons of different transmitter phenotypes.

**Keywords:** neuroethology, neurotransmitters, central pattern generators, cognitive pattern generators, neural networks, discrete dynamics