

ОБЗОР

УДК 612.8+57.024



Сложные «простые нервные системы»

Д.Ю. Афанасьева, П.М. Балабан* 

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Российская академия наук,
Россия, 117485, г. Москва, Бутлерова, д. 5а

*e-mail: pmbalaban@gmail.com

Наземные брюхоногие моллюски развили новые структуры в нервной системе по сравнению с морскими и водными улитками, чтобы адаптироваться к новой среде обитания. Поведение этих животных качественно отличается от поведения водных брюхоногих моллюсков и включает в себя не только возможность активного взаимодействия с другими животными, но и демонстрацию интереса активным приближением, избегание или бегство в определенных случаях. Феномен «стрелы любви», используемый при оплодотворении, уникален для Природы. У этих животных можно сформировать практически все виды ассоциативной памяти, продемонстрировать консолидацию и реконсолидацию памяти, проанализировать механизмы поддержания и модификации памяти. На уровне функционально идентифицированных нейронов и нейронных кластеров возможно исследовать ассоциативные процессы *in vitro*, разработана 3-нейронная модель ассоциативных долговременных изменений синаптической эффективности.

Ключевые слова: нейрон, синаптическая пластичность, беспозвоночные, поведение, память, реконсолидация

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-2S-5

Введение

Фундаментальные сравнительно-физиологические исследования механизмов пластичности нервной системы стали традиционными для кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ благодаря Х.С. Коштойанцу и целой плеяды его учеников. В том числе работы Д.А. Сахарова и его учеников на самых разных видах моллюсков были пионерскими во многих аспектах, а особенно выделяется гипотеза полигенеза медиаторов, рассматривающая причины медиаторного разнообразия и его эволюционные варианты [1]. Исследования нашей группы в области механизмов высших функций мозга и нейрофизиологии поведения животных всегда проходили в тесном контакте с лабораторией Д.А. Сахарова и под влиянием разработанных им представлений.

Задача, поставленная перед нами в 70-е гг., заключалась в поиске минимально простой нейронной сети, лежащей в основе «простого» поведения, и внутриклеточном анализе принципов организации синаптических связей в этой сети. Первой моделью послужил плевральный ганглий большого прудовика, в котором было несколько сотен нейронов и была надежда, что, записав активность этих нейронов, мы сможем узнать что-то новое. После полутора лет работы оказалось, что этот ганглий содержит в основном сенсорные

нейроны и напрямую не связан ни с какой формой поведения. Без долгих раздумий наша группа перешла к нервной системе вторично-наземного легочного моллюска *Helix lucorum* L. со значительно более сложным поведением и нервной системой из десятков тысяч нейронов. Причем в этот раз мы начали именно с регистрации максимально возможных проявлений поведения на специально разработанном препарате с полным сохранением всех нервов от центральной нервной системы (ЦНС) к периферии и регистрацией движений органов. Именно подход от поведения и двигательной активности животного оказался продуктивным и позволил проанализировать нейронные механизмы простых форм поведения и даже подойти к проблеме механизмов ассоциативной памяти.

Обучение и память у брюхоногих моллюсков

Обучение и память — основной механизм долговременной адаптации организма к окружающей среде. Брюхоногие улитки обладают многими свойствами, облегчающими анализ поведения из-за относительно стереотипного поведения и небольшого количества нейронов в нервной системе. Брюхоногие моллюски являются наиболее разнообразным классом в типе моллюсков. Анатомия, поведение, пищевые и репродуктивные

приспособления брюхоногих моллюсков значительно различаются от одного семейства к другому. Подробный анализ многих используемых в поведенческих исследованиях брюхоногих моллюсков можно найти в книге Р. Чейза [2]. Наиболее используемые в нейробиологии виды *Aplysia* и *Lymnaea stagnalis* являются водными животными с довольно ограниченным поведением. Наземные брюхоногие моллюски, дышащие воздухом (Pulmonata, Stylommatophora), вторично адаптировались к жизни на суше и развили новые формы поведения, поддерживаемые новыми для мозга улитки нейронными структурами. Например, у наземного брюхоногого моллюска — *Helix lucorum* (виноградной улитки), количество нейронов, участвующих только в обонянии, составляет около 80 000, в то время, как в остальной нервной системе всего только около 20 000 [3]. Соответствующие области мозга отсутствуют у водных улиток из-за малой роли обоняния у этих животных. У виноградной улитки хорошо видны мантия и дыхательное отверстие (пневмостом), у нее есть две пары втягивающихся щупалец с сенсорными областями на конце каждого щупальца и глазами на кончике больших щупалец (омматофоры). Первое большое исследование дыхания виноградной улитки опубликовано в 1803 г., убедительно показано наличие легкого, акты вдоха и выдоха [4]. Наземные слизни, у которых не осталось внешней раковины (как у слизней *Arion* и *Limax*), также обладают большой обонятельной областью в церебральных ганглиях, и только в этой части нервной системы может быть зарегистрирована спонтанная ритмическая активность в мозге улитки, аналогичная мозговым волнам у млекопитающих [5]. В настоящей главе мы сосредоточимся на наземных улитках и будем использовать виды *Helix* в качестве примера.

Поведенческий репертуар *Helix*

В поведении наземных улиток (Gastropoda, Pulmonata, Stylommatophora) можно обнаружить все основные формы, характерные для высших позвоночных, включая человека. Это пищевое поведение, отдергивание (избегание), исследовательское и половое поведение. Мы кратко опишем все эти формы поведения, используя *Helix* в качестве примера.

Развитие наземных улиток происходит почти исключительно внутри яйца около 3 недель. Полноценные молодые улитки похожи на взрослых, но с меньшим количеством нейронов и значительными различиями в поведении. Было показано, что в первые недели после вылупления ювенильные улитки имеют минимальное количество серотонина в своей нервной системе, несмотря на существование серотонинергических нейронов, и не демонстрируют усиления реакций избегания, характерных для поведения взрослых улиток [3, 6].

Пищевое поведение

Все виды *Helix* (*H. lucorum*, *H. aspersa* и др.) являются универсальными травоядными. Голодные улитки улавливают запахи пищи с расстояния 20–50 см с помощью обонятельных рецепторных областей, расположенных на кончиках каждого из их четырех щупалец. В присутствии пищи *Helix* выворачивает губы, на которых находится большое количество хеморецепторов, и касается потенциальной пищи маленькими щупальцами (ринофорами). В пищевом поведении улиток легко различимы аппетитивная и консумматорная фаза. Аппетитивная фаза включает активное перемещение в направлении пищи. Завершающая фаза состоит из поднятия головы, касания пищи губами и начала ритмичных движений глоточных мышц, приводящих к соскабливанию пищи хитиновыми радулами, которые имеют до 3 тыс. микроскопических зубов. Окончательное решение о начале «жевания» основывается на хемосенсорной информации, полученной от хеморецепторов губ. В случае неприятных запахов улитка втягивает щупальца и прекращает движение, затем меняет направление движения. Разница между положительной и отрицательной реакцией на пищу качественная — приближение в случае положительной реакции и избегание в случае отрицательной реакции. В следующих разделах будет описана способность *Helix* ассоциировать запах пищи с последующим ударом электрического тока и изменения поведения на альтернативное.

Оборонительное поведение

В ответ на опасные раздражители (тактильные, химические, тепловые, вибрационные, выключение света) наземные улитки демонстрируют реакции отдергивания щупалец, которые можно рассматривать как компоненты поведения пассивного избегания, сопровождающиеся выделением слизи из мантийного валика в случае очень сильных раздражителей. Можно выделить три типа реакции на тактильную стимуляцию кожи. Первый тип — это локальные сокращения кожи и мышц в месте стимуляции в ответ на слабые (давление 5–6 г/мм²) раздражители. Эта реакция не опосредована ЦНС и может наблюдаться у животных с удаленными центральными ганглиями. Латентность этого локального ответа, опосредованного периферическими нейронами, составляет около 0,1 с. Второй тип реакции — это поведенческая реакция на тактильные раздражители умеренной интенсивности (15–40 г/мм²), которая исчезает после удаления ЦНС. Эта реакция включает закрытие пневмостома (отверстие легочной полости), сокращение щупалец и втягивание головы независимо от места стимуляции. Латентность составляет около 0,2 с. На этой стадии тело улитки не втягивается в раковину, но передвижение прекращается. Третий тип поведенческой

реакции на сильные опасные раздражители любой модальности включает в себя все предыдущие реакции и генерализованную реакцию пассивного избегания: втягивание всего тела в панцирь из-за сокращения колумеллярных мышц, сопровождающееся защитной реакцией выделения слизи из мантийного валика. Активное поведение избегания (бегство) у наземных улиток можно наблюдать только в тех случаях, когда стимулы слабой или умеренной интенсивности применяются многократно, в течение нескольких минут, но не вызывают генерализованной оборонительной реакции. Чтобы избежать такой стимуляции, животное активно уходит.

Исследовательское поведение

Трудно провести различие между аппетитивной фазой кормления, во время которой улитка активно передвигается, и исследовательской локомоцией. Во время всех видов двигательной активности даже сытые улитки контактируют с субстратом губами и ринофорами, иногда пытаясь проглотить его, совершая скребущие движения радулой. Следует отметить, что насытившиеся улитки обычно не двигаются, а остаются неподвижными в раковинах. Интересный случай исследовательского поведения можно легко увидеть в ответ на слабую повторяющуюся тактильную стимуляцию. Вместо того, чтобы отстраниться, улитка поворачивает голову к стимулируемому месту и пытается активно связаться со стимулирующим объектом и исследовать его. Высокая влажность и уровень воды вызывают высокий уровень двигательной активности даже у сытых улиток, что можно рассматривать как исследовательскую активность, по крайней мере, частично. Иногда улитки в таких условиях преодолевают довольно большое расстояние. Важной частью исследовательского поведения является периодическое поднятие головной части тела во время активного передвижения и поворачивание щупалец в левую и правую стороны (rearing), таким образом улитка исследует окружающую среду.

Половое поведение

Половое поведение *Helix* уникально в природе. Легочные улитки — исключительно гермафродиты с полным набором репродуктивных органов обоих полов, размножение только путем перекрестного оплодотворения. Большинство легочных наземных улиток, дышащих воздухом, демонстрируют стереотипное тактильное поведение ухаживания перед совокуплением. Ухаживание у этих гермафродитных улиток длится около 8 ч и состоит из 12 различных стадий [2]. Несколько семейств этой группы (*Stylommatophora*) содержат виды улиток и слизней, которые создают в специальном органе известковые или хитиновые «стрелы любви» длиной до 8 мм. Кульминацией ухаживания является

выстреливание «стрелы любви» в партнера. Стрела содержит гормоноподобные пептиды, которые способствуют выживанию сперматозоидов и изменению поведения реципиента [7]. Через короткое время пенис выворачивается и начинается совокупление, которое продолжается около 6 ч. Группа нейронов в метациральной доле мозгового ганглия была идентифицирована Р. Чейзом [8] как ответственная за высвобождение «стрелы любви» и выворачивание полового члена, ингибирование активности нейронов, участвующих в оборонительном поведении [9]. Обычно в поведенческой иерархии *Helix* оборонительное поведение подавляет пищевое поведение и исследовательскую локомоцию, но было показано [7], что начало полового поведения может подавлять пищевое поведение и локомоцию во время спаривания, однако оборонительные реакции подавляются незначительно, и сильные опасные стимулы могут остановить спаривание.

Функциональная структура нервной системы наземных улиток

Анализ нейронных механизмов долгосрочных изменений в поведении требует знания лежащих в основе нейронных сетей и синаптических связей вовлеченных нейронов. Поведенческая нейробиология беспозвоночных началась с функционального описания отдельных нейронов, способных вызывать поведенческий акт [10]. У наземных брюхоногих моллюсков морфологически и функционально были идентифицированы четыре функциональных класса идентифицируемых нервных клеток, участвующих в оборонительном поведении, которое обычно использовалось для поведенческих экспериментов по обучению и запоминанию [11].

Первичные механосенсорные клетки

В плевроальном и париетальном ганглиях *Helix* были идентифицированы небольшие (10–40 мкм) клетки, реагирующие на тактильную стимуляцию определенного небольшого участка кожи улитки коротко-латентными импульсами. Без стимуляции эти клетки молчали, но реагировали длительной гиперполяризацией на стимуляцию всех других областей. Спайковые разряды в ответ на тактильные стимулы зависели от местоположения и интенсивности стимула и вызывались даже стимулами, которые были подпороговыми для поведенческих реакций [12]. Внутриклеточная стимуляция одной такой клетки никогда не вызывала никакой поведенческой реакции. Было обнаружено, что почти все эти клетки (около 30 в каждом ганглии) моносинаптически связаны со всеми девятью премоторными (командными) интернейронами, участвующими в запуске оборонительного поведения. Было показано, что нейриты этих сенсорных клеток выходят на периферию.

Двигательные (мото)нейроны

Нейроны, посылающие свои нейриты к периферическим органам, были обнаружены путем ретроградного окрашивания во всех ганглиях наземных улиток. Помимо ранее описанных первично-сенсорных клеток, были обнаружены спонтанно активные нейроны. В изолированной ЦНС эти клетки обычно ритмически активны, в то время, как в препаратах с интактными эффекторами — наблюдается сильная синаптическая модуляция. Спонтанная залповая активность коррелирует со спонтанными движениями эффекторов, иннервируемых этими клетками. Эти клетки посылают нейрит (аксон) к определенному эффектору и синаптически реагируют на все внешние раздражители, вызывающие поведенческие реакции отдергивания с участием этого эффектора изменением частоты спонтанной активности. Внутриклеточная стимуляция одного из моторных нейронов обычно не вызывает целенаправленной поведенческой реакции, но сокращения части мышц можно наблюдать во время сильной активации. Синаптической или электрической связи между этими клетками у *Helix* отмечено не было. Свойства моторных нейронов предполагают их функционирование как группы клеток с полимодальным сенсорным входом и функционально общим выходом.

Модулирующие нейроны

В нервной системе *Helix* легко идентифицируются несколько скоплений серотонинергических клеток [13]. Серотонинергическая гигантская клетка номер один (CG1), расположенная на вентральной поверхности церебральных ганглиев и участвующая в контроле пищевого поведения, идентифицируется у всех брюхоногих моллюсков, так же, как и группа из 10–15 очень маленьких серотонинергических клеток рядом с этим нейроном. Было обнаружено, что CG1 моносинаптически контролирует моторные нейроны буккальных ганглиев, участвующие в пищевом поведении. Кроме того, было показано, что группа из 100–150 серотонинергических клеток в ростральной части педальных ганглиев способна модулировать синаптический вход премоторных интернейронов, участвующих в сети, лежащей в основе оборонительного поведения. Внутриклеточная активация этих клеток не вызывала немедленных поведенческих эффектов, но изменяла (модулировала) амплитуды поведенческих реакций на опасные внешние раздражители в течение многих минут. Частота спонтанной активности в этих нейронах зависела от уровня насыщения животного. Опасные стимулы (тактильные, химические, ноцицептивные) вызвали активацию серотонинергических педальных нейронов. Серотонинергические клетки, расположенные в ростральной части педальных ганглиев, электрически связаны с соседями по группе со средним коэффициентом связи около 0,1, таким образом, привле-

кая множество клеток из группы, когда одна из них была активирована полимодальными сенсорными входами или внутриклеточной стимуляцией одной из клеток [14, 15].

Премоторные интернейроны оборонительного поведения = командные нейроны

Было показано, что внутриклеточная активация девяти идентифицируемых гигантских нейронов в париетальных и плевральных ганглиях запускает реакцию отмены у наземных улиток [11]. Активность пяти гигантских нейронов париетальных ганглиев вызывала сокращение основной мышцы, соединяющей тело и раковину, сокращение мантийного валика, закрытие отверстия легочной полости. Активность четырех гигантских нейронов плевральных ганглиев вызывала сокращение мышц щупалец и втягивание головы.

Следующие особенности оборонительных интернейронов позволяют рассматривать их как **командные нейроны**: (1) внутриклеточно вызванная активность с частотой 3 Гц и более вызывала скоординированные оборонительные поведенческие реакции, специфичные для каждой клетки; (2) ответы на опасную стимуляцию различных модальностей всегда предшествовали или совпадали с оборонительными реакциями; (3) первично-сенсорные механорецептивные нейроны моносинаптически связаны с этими клетками; (4) спонтанные разряды в этих нейронах не коррелировали с движениями эффекторов, не вызванными внешними раздражителями (например, закрытием пневмостома); (5) механорецептивные, хеморецептивные, фоторецептивные и терморецептивные пути (полимодальный сенсорный вход) конвергируют на этих клетках; (6) внутриклеточная активация этих клеток активирует мотонейроны; (7) внутриклеточная гиперполяризация одной из этих клеток устраняет из оборонительного поведения компонент, аналогичный компоненту, вызываемому внутриклеточной активацией той же клетки [14]. Все эти девять идентифицированных интернейронов содержат нейротрансмиттер FMRFa, который функционально действует реципрокно серотонину, и могут быть функционально описаны как премоторные клетки, которые способны запускать компоненты (командовать компонентами) оборонительного поведения на основе конвергентного полимодального синаптического входа. Нейроны из этой функциональной группы можно назвать командными клетками в соответствии с определением [16, 17], поскольку они необходимы и достаточны для запуска координированных поведенческих актов.

Структура нейронной сети, лежащей в основе оборонительного и пищевого поведения

В попытке описать у улитки нейронные сети, лежащие в основе пищевого и оборонительного поведения, которые активировались при ассоциативном обучении улитки (запах пищи + удар элек-

трическим током), можно очертить простейшую цепочку сенсорно-премоторных нейронов с несинаптическим управлением от модулирующих интернейронов. Схема синаптических взаимосвязей и специфичности нейромедиаторов, основанная на внутриклеточной записи от идентифицируемых нейронов и кластеров нейронов, иммунохимическом анализе, показана на рисунке.

Помимо входов от премоторных (командных) клеток, мотонейроны получают синаптическую информацию непосредственно от сенсорных клеток, поскольку латентность синаптической реакции на опасные стимулы в моторных и интернейронах одинакова. Возможно вызвать компоненты оборонительных реакций без участия интернейронов (командных клеток), и их вклад в основном необходим для быстрого и эффективного запуска оборонительных реакций опасными стимулами. Пищевое поведение может быть вызвано повышением концентрации дофамина во внеклеточном растворе (гемолимфе). Важно отметить, что модулирующие серотонинергические клетки высвобождают передатчик в основном несинаптически, из варикозных расширений, таким образом влияя на большую площадь нейропиля, многие нейроны [13, 14, 18, 19]. Педальный серотонинергический кластер представляет собой функциональную группу нейронов, модулирующих сеть оборонительного поведения улитки.

Механизмы формирования, поддержания и модификации памяти у наземных улиток

Поведенческая пластичность и ассоциативная память у наземных улиток

Две простейшие формы поведенческой пластичности — привыкание (негативное обучение) и сенсibilизация (фасилитация, дегабитуация и т.д.) — обычно рассматриваются, как неассоциативные формы пластичности, поскольку они

возникают без ассоциации двух стимулов, представленных экспериментатором. В реальности поведенческих экспериментов, если вы предъявляете один стимул, он неизбежно ассоциируется с контекстом, в котором он был предъявлен. Таким образом, предъявление любого стимула связано с контекстом, и если эта ассоциация проходит стадию консолидации (4–6 ч), то воспоминание следует рассматривать как ассоциативную долговременную память. К сожалению, в литературе существует негласное правило считать изменения в поведении, вызванные предъявлением только одного стимула, неассоциативными. Примером может служить хорошо изученный феномен долговременной сенситизации (Long-Term Sensitization, LTS) у морского моллюска аплизии, который рассматривается в статьях как неассоциативный [20], несмотря на тот факт, что в этой же лаборатории было показано, что сенситизация ассоциативно зависит от контекста, если тестировать через десятки часов [21]. В этих экспериментах животные демонстрировали память (усиленные реакции отдергивания) только в том случае, когда их били током.

В павловских традициях все долговременные (дни, недели) воспоминания считаются ассоциативными. Все виды памяти зависят от контекста, в котором они были сформированы, и сенсорные сигналы являются частью контекста, который можно использовать отдельно для детального анализа механизмов памяти. У наземных брюхоногих моллюсков были продемонстрированы положительные и отрицательные воспоминания о запахах пищи, обусловленные отвращением к контексту (окружающей среде), все виды обусловливания [23], самостимуляция свободно ведущих себя улиток электродами, имплантированными в мезоцеребральные клетки, участвующие в половом акте, поведение [24], и даже феномен реконсолидации долговременной памяти [25].

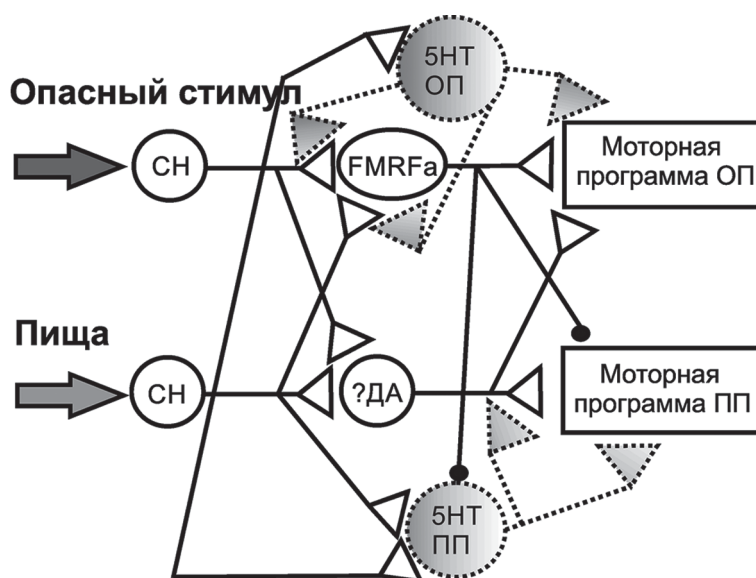


Рисунок. Схема нейронных сетей оборонительного и пищевого поведения.

Самостимуляция и реконсолидация у наземных улиток

Эксперименты, демонстрирующие возможность самостимуляции, были проведены на свободно передвигающихся улитках с электродами, хронически имплантированными в мезоцеребральную область, где расположены клетки, участвующие в половом поведении. Животное было зафиксировано за раковину таким образом, чтобы оно могло двигаться с любой скоростью по плавающему в воде мячу, но при этом оставалось на одном и том же месте, и можно было расположить на расстоянии 5–7 мм от головы рычаг, который замыкал цепь локальной внутримозговой стимуляции. Идея эксперимента состояла в том, чтобы найти условия, при которых улитка будет стремиться увеличивать или уменьшать частоту нажатия на рычаг, показывая таким образом, что им «нравится» или «не нравится» активация определенной группы нейронов. В случае электрической стимуляции мозга такие «симпатии» не обусловлены голодом или какой-либо физиологической потребностью, и результаты можно интерпретировать как наличие у беспозвоночных процессов, подобных эмоциям. Результаты ясно показали, что в случае стимуляции нейронов, содержащих энкефалины, животные значительно увеличивали частоту нажатия на рычаг, в то время как при стимуляции премоторных нейронов, содержащих FMRFa и участвующих в оборонительном поведении, животные почти полностью переставали прикасаться к рычагу [24, 26]. Эти результаты свидетельствуют о существовании в нервной системе беспозвоночных процессов, подобных эмоциям.

Реконсолидация представляет собой уникальное явление лабилизации и обновленной консолидации существующей долговременной памяти, вызванное напоминанием. Контекстно-зависимая долговременная память была продемонстрирована у морских и пресноводных моллюсков [21]. У наземных улиток ассоциативная контекстуальная память была подробно описана ранее [13, 14, 27] и было продемонстрировано, что блокатор синтеза белка анизомицин ухудшает контекстуальную память, если его вводить сразу после реактивации памяти, что предполагает существование фазы реконсолидации для поддержания памяти [25].

Одна серотонинергическая (модулирующая) клетка может опосредовать ассоциативный процесс долговременной сенситизации синаптических входов

Три функционально различные группы серотонинергических нейронов были описаны в *Helix* [28]. Показано, что церебральная группа серотонинергических клеток модулирует пищевое поведение и моносинаптически контролирует моторные нейроны буккальных ганглиев, управляющих пищевым поведением [27]. Группа серотонинергических клеток, расположенных на границе правого париетального и висцерального ганглиев,

предположительно участвует в контроле деятельности сердца и желудочно-кишечного тракта, хотя их точная функция до сих пор неизвестна. Серотонинергические клетки pedalных ганглиев участвуют в модуляции оборонительного поведения [19] и возможном контроле локомоции, о чем свидетельствует их схема ветвления.

Было показано, что только одна серотонинергическая клетка из группы, расположенной в роstralной части pedalных ганглиев (клетка Pd4), посылает свои отростки в нейропиль париетальных ганглиев, где расположены синапсы между сенсорными и премоторными нейронами [13]. Иммунохимическое исследование показало наличие серотонинергических окончаний в нейропиле и в окружении тел премоторных интернейронов париетальных ганглиев, что указывает на возможность прямых взаимодействий между серотонинергическими нейронами и интернейронами [18]. В модельной ситуации, когда синаптические входы в премоторные интернейроны совпадали или явно не совпадали во времени с внутриклеточной активацией модулирующих клеток, было показано, что внеклеточная активация группы роstralных серотонинергических клеток может служить подкреплением для ассоциативных изменений в синаптических контактах. В этих экспериментах было показано, что в простейшей системе из трех нейронов эффективность синапса между сенсорной клеткой и интернейроном может изменяться в течение нескольких часов путем совпадения во времени моносинаптического входа и внутриклеточно индуцированной активности в одном серотонинергическом модулирующем нейроне [13]. Было показано, что внутриклеточной активации одной идентифицированной серотонинергической клетки достаточно для формирования ассоциативных изменений в моносинаптических связях посредством увеличения $[Ca^{2+}]$ в постсинаптической клетке [29] в простой сети, состоящей всего из трех нейронов: сенсорного, премоторного интернейрона и модулирующей серотонинергической клетки.

У различных беспозвоночных было показано участие отдельных модулирующих клеток в модификациях поведения. Внутриклеточная стимуляция идентифицируемых церебральных нейронов СВ1 аплии способствовала повышению эффективности синапса между сенсорными нейронами и моторными нейронами, подтверждая участие отдельных серотонинергических клеток в пресинаптическом облегчении [30]. Сообщалось о нескольких примерах идентифицированных модуляторных интернейронов, участвующих в пластических долговременных изменениях. Было показано, что идентифицированный октопаминергический нейрон может опосредовать подкрепление у медоносных пчел во время обонятельного обусловливания. Этот нейрон реаги-

рует на сахарозу (вознаграждение) длительным возбуждением, и его деполяризация заменяет вознаграждение при однократном сочетании [31].

Можно сделать вывод, что возможность для одного модулирующего нейрона служить основой подкрепления для длительных пластических изменений синаптических связей существует у многих видов и демонстрирует принцип эволюции долговременной пластичности.

Различная роль нейромодуляции в сигнальной и контекстной памяти

Экспериментальный анализ изменений в активности индивидуально идентифицируемых нейронов, участвующих в сетях, лежащих в основе поведения при пищедобывательном и оборонительном поведении наземных улиток, до, во время и после аверсивного обучения *in vitro* показал, что реакции на пищу в «усиливающих» серотонинергических нейронах, участвующих в оборонительном поведении, значительно изменились после обучения, подразумевая, что эти серотонинергические клетки участвуют в реактивации памяти и в запуске процесса реконсолидации [32].

С использованием специфического для серотонинергических нейронов нейротоксина 5,7-DiHT (5,7-dihydroxytryptamine), который нарушает функционирование серотонинергической системы у улитки, было показано, что серотонинергические нейроны необходимы для формирования аверсивной памяти, но не являются необходимыми для поддержания и извлечения этой памяти [6]. В поведенческих экспериментах было показано, что нарушение функционирования серотонинергической системы 5,7-DiHT не влияло на поддержание памяти. При однократном тестировании через несколько дней после нарушения серотонинергической системы память присутствует, но несколько дней тестирования (напоминание один раз в день) привели к полному исчезновению контекстуальной памяти, в то время как у контрольных животных из-за процесса реконсолидации память не исчезла [32]. Сигнальная память на запахи пищи была значительно снижена в условиях нарушения серотонинергической системы, но все еще оставалась статистически значимой после повторной реактивации. Полученные результаты позволяют предположить, что угасание памяти (забывание) может быть результатом отсутствия активности в модуляторных нейронах при восста-

новлении памяти. Мы приходим к выводу, что участие «усиливающих» серотонинергических нейронов в восстановлении памяти может быть ключевым условием для выбора между исчезновением/реконсолидацией для контекстной памяти, но не для сигнальной памяти [32]. Адаптивная ценность независимости сигнальных компонентов и контекста очевидна: животные могут воспринимать один и тот же условный стимул в другом контексте как новый и готовы (сенситизированы) реагировать даже на слабые вредные стимулы в контексте, связанном с оборонительным поведением. В процессе обучения животное приобретает информацию о контексте, в котором оно получает подкрепление, и самостоятельно сохраняет информацию о некоторых специфических (сигнальных) стимулах, которые связаны с подкреплением и конкретным контекстом.

Заключение

Анализ опубликованных данных позволяет сделать вывод, что наземные улитки развили новые структуры в значительно большей по количеству нейронов нервной системе, чтобы адаптироваться к новой среде обитания в онтогенезе. Поведение этих животных качественно отличается от поведения водных брюхоногих моллюсков и включает в себя возможность активного взаимодействия с другими животными, демонстрацию интереса активным подходом, инструментальное поведение, направленное на получение внутримозговой стимуляции (самостимуляции), активное бегство в определенных случаях. У этих животных можно развить практически все виды ассоциативной памяти, продемонстрировать феномен реконсолидации памяти, проанализировать механизмы формирования, поддержания и модификации памяти. На уровне функционально идентифицированных нейронов и нейронных кластеров можно исследовать ассоциативные процессы *in vitro*. Для них разработана минимальная 3-нейронная модель ассоциативных изменений синаптической эффективности.

Работа выполнена в рамках госзадания МОН по теме №122011700257-6. Работа проведена без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сахаров Д. А. *Генеалогия нейронов*. Москва: Наука; 1974. 183 с.
2. Chase R. *Behavior and its neural control in gastropod mollusks*. Oxford: Oxford Univ. Press; 2002. 336 pp.
3. Zakharov I.S., Hayes N.L., Ierusalimsky V.N., Nowakowski R.S., Balaban P.M. Postembryonic neuro-

genesis in the procerebrum of the terrestrial snail, *Helix* L. *J. Neurobiol.* 1998;35(3):271–276.

4. Spallanzani L. *Memorie su la respirazione*, vol. 1, vol. 2. Milano: Annesio Nobili; 1803. 373 pp.

5. Satoshi W., Kirino Y., Gelperin A. Neural and molecular mechanisms of microcognition in *Limax*. *Learn. Mem.* 2008;15(9):633–642.

6. Balaban P.M., Vehovszky A., Maximova O.A., Zakharov I.S. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on the food-aversive conditioning in the snail *Helix lucorum* L. *Brain. Res.* 1987;404(1–2):201–210.
7. Adamo S. A., Chase R. The interactions of courtship, feeding, and locomotion in the behavioral hierarchy of the snail *Helix aspersa*. *Behav. Neur. Biol.* 1991;55(1):1–18.
8. Chase R. Brain cells that command sexual behavior in the snail *Helix aspersa*. *J. Neurobiol.* 1986;17(6):669–679.
9. Balaban P., Chase R. Stimulation of mesocerebrum in *Helix aspersa* inhibits the neural network underlying avoidance behavior. *J. Compar. Physiol. A.* 1990;166(3):421–427.
10. Willows A.O. Behavioral acts elicited by stimulation of single, identifiable brain cells. *Science.* 1967;157(3788):570–574.
11. Balaban P.M. System of command neurons in snail's escape behavior. *Acta Neurobiol. Exp.* 1979;39(2):97–107.
12. Malyshev A.Y., Balaban P.M. Identification of mechanoafferent neurons in terrestrial snail: response properties and synaptic connections. *J. Neurophysiol.* 2002;87(5):2364–2371.
13. Balaban P.M., Bravarenko N.I., Maksimova O.A., Nikitin E., Ierusalimsky V.N., and Zakharov I.S. A single serotonergic modulatory cell can mediate reinforcement in the withdrawal network of the terrestrial snail. *Neurobiol. Learn. Memory.* 2001;75(1):30–50.
14. Balaban P.M. Cellular mechanisms of behavioral plasticity in terrestrial snail. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002;26(5):597–630.
15. Никитин Е.С., Балабан П.М. Структурно-функциональная организация сети серотонинергических нейронов наземной улитки. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2011;61(6):750–762.
16. Kupfermann I., Weiss K. The command neuron concept. *Behav. Brain. Sci.* 1978;1(1):3–39.
17. Kupfermann I., Weiss K. Motor program selection in simple model systems. *Current Opin. Neurobiol.* 2001;11(6):673–677.
18. Vehovszky A.L., Elekes H., Balaban P. Serotonergic input on identified command neurons in *Helix*. *Acta. Biol. Hungarica.* 1993;44(1):97–101.
19. Zakharov I.S., Ierusalimsky V.N., Balaban P.M. Pedal serotonergic neurons modulate the synaptic input of withdrawal interneurons of *Helix*. *Invertebrate Neurosci.* 1995;1(1):41–52.
20. Hawkins R.D., Son H., Arancio O. Nitric oxide as a retrograde messenger during long-term potentiation in hippocampus. *Progress Brain Res.* 1998;118:155–172.
21. Colwill R.M., Absher R. A., Roberts M.L. Context-US learning in *Aplysia Californica*. *J. Neurosci.* 1988;8(12):4434–4439.
22. Balaban P., Bravarenko N. Long-term sensitization and environmental conditioning in terrestrial snails. *Exp. Brain Res.* 1993;96(3):487–493.
23. Sahley C.L., Martin K.A. Analysis of associative learning in the terrestrial mollusc *Limax maximus*. II. Appetitive learning. *J. Comp. Physiol. A, Sens. Neur. Behav. Physiol.* 1990;167(3):339–345.
24. Balaban P.M., Chase R. Self-stimulation in snails. *Neurosci. Res. Com.* 1989;4(3):139–143.
25. Gainutdinova T.H., Tagirova R.R., Ismailova A.I., Muranova L.N., Samarova E.I., Gainutdinov K.L., Balaban P.M. Reconsolidation of a context long-term memory in the terrestrial snail requires protein synthesis. *Learn. Mem.* 2005;12(6):620–625.
26. Balaban P., Chase R. Interrelationships of the emotionally positive and negative regions of the brain of the edible snail. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1991;21(2):172–180.
27. Balaban P. Behavioral neurobiology of learning in terrestrial snails. *Progress Neurobiol.* 1993;41(1):1–19.
28. Иерусалимский В.Н., Захаров И.С., Балабан П.М. Сравнение серотонин- и дофаминергической нейронных систем у половозрелых и ювенильных наземных моллюсков *Helix* и *Eobania*. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 1997;47(3):563–576.
29. Balaban P.M., Korshunova T.A., Bravarenko N.I. Postsynaptic calcium contributes to reinforcement in a three-neuron network exhibiting associative plasticity. *Eur. J. Neurosci.* 2004;19(2):227–233.
30. Glanzman D.L., Mackey S.L., Hawkins R.D., Dyke A.M., Lloyd P.E., Kandel E.R. Depletion of serotonin in the nervous system of *Aplysia* reduces the behavioral enhancement of gill withdrawal as well as the heterosynaptic facilitation produced by Tail Shock. *J. Neurosci.* 1989;9(12):4200–4213.
31. Hammer M., Menzel R. Learning and memory in the honeybee. *J. Neurosci.* 1995;15(3 Pt. 1):1617–1630.
32. Balaban P.M., Vinarskaya A.K., Zuzina A.B., Ierusalimsky V.N., A. Y. Malyshev A.Y. Impairment of the serotonergic neurons underlying reinforcement elicits extinction of the repeatedly reactivated context memory. *Sci. Rep.* 2016;6(1):36933.

Поступила в редакцию 02.04.2024

После доработки 31.05.2024

Принята в печать 10.06.2024

REVIEW

Complex “simple nervous systems”

D.Yu. Afanasyeva, P.M. Balaban* 

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
Butlerova 5a, Moscow, 117485, Russia*

*e-mail: pmbalaban@gmail.com

Terrestrial gastropods have evolved new structures in the nervous system compared to marine and aquatic snails in order to adapt to their new habitat. The behavior of these animals is qualitatively different from the behavior of aquatic gastropods, includes not only the possibility of active interaction with other animals, but also the demonstration of interest by active

approach, avoidance or escape in certain cases. The “arrow of love” used in copulation is unique to Nature. Almost all types of associative memory can be formed in these animals, consolidation and reconsolidation of memory can be demonstrated, and mechanisms of memory maintenance and modification can be analyzed. At the level of functionally identified neurons and neural clusters, it is possible to study associative processes *in vitro*, a 3-neural model of associative long-term changes in synaptic efficiency has been developed.

Keywords: *neuron, synaptic plasticity, invertebrates, behavior, memory, reconsolidation*

Funding: The research was supported by the Scientific Project of the State Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation №122011700257-6.

Сведения об авторах

Афанасьева Дарья Юрьевна — лаборант ИВНД и НФ РАН, студент РНИМУ им. Пирогова. Тел.: 8-495-334-70-00; e-mail: daafanasyeva12@gmail.com

Балабан Павел Милославович — академик РАН, докт. биол. наук, гл. науч. сотр. ИВНД и НФ РАН. Тел.: 8-495-334-70-00; e-mail: pmbalaban@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9248-8207>