

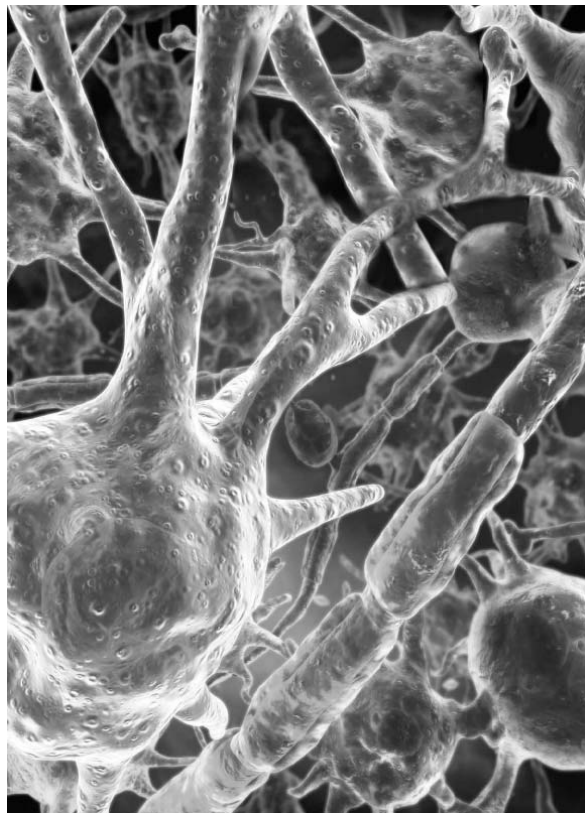
Филдз Д.

# Другая часть мозга\*

Клетки глии, на которые исследователи полвека не обращали никакого внимания, играют в процессах памяти, обучения и мышления не менее важную роль, чем нейроны

**В**недавно опубликованной книге «Облава на м-ра Альберта» (Driving Mr. Albert) рассказана подлинная история патолого анатома Томаса Харви, который в 1955 г. произвел вскрытие Альберта Эйнштейна. Выполнив работу, Харви самым непочтительным образом забрал мозг ученого домой, где в течение 40 лет хранил его в пластиковой банке с дезинфицирующей жидкостью. Время от времени патологоанатом отдавал маленькие срезы мозговой ткани исследователям из разных частей света, пытавшимся выяснить причины гениальности Эйнштейна. Когда Харви перевалило за 80, он погрузил остатки мозга в багажник своего «Бьюика» и повез возвращать их внучке гения.

Одной из тех, кто изучал срезы мозговой ткани Эйнштейна, была Мэриан Даймонд (Marian C. Diamond) – авторитетный гистолог из Калифорнийского университета в Беркли. Она установила,



\* Перепечатано с согласия редакции из журнала «В мире науки» № 7, 2004 г.

что числом и размерами нервных клеток (нейронов) головного мозга великого физика ничем не отличается от мозга обычного человека. Но в ассоциативной области коры, ответственной за высшие формы мыслительной деятельности, Даймонд обнаружила необычайно большое количество вспомогательных элементов нервной ткани — клеток нейроглии (глии). В мозге Эйнштейна их концентрация была намного больше, чем в голове среднестатистического Альберта.

Любопытное совпадение? Возможно. Но сегодня исследователи получают все больше данных, указывающих на то, что глиальные клетки играют гораздо более важную роль в деятельности мозга, чем предполагалось ранее. Долгие десятилетия все внимание физиологов было сосредоточено на нейронах — главных, по их мнению, приемопередатчиках мозга. Хотя глиальных клеток в 9 раз больше, чем нейронов, ученые отводили им скромную роль элементов, поддерживающих жизнедеятельность мозга (транспорт питательных веществ из кровенос-

### ОБЗОР: ГЛИЯ

- Долгие десятилетия ученые полагали, что единственные клетки в головном мозге и других отделах нервной системы, способные к обмену сигналами, — это нейроны. Клеткам глии отводилась скромная роль вспомогательных элементов нервной ткани.

- Современные исследования показывают, что клетки глии обмениваются и с нейронами, и между собой посланиями о нейронной активности. Они способны изменять нейронные сигналы на уровне синаптических контактов между нейронами и влиять на образование синапсов.

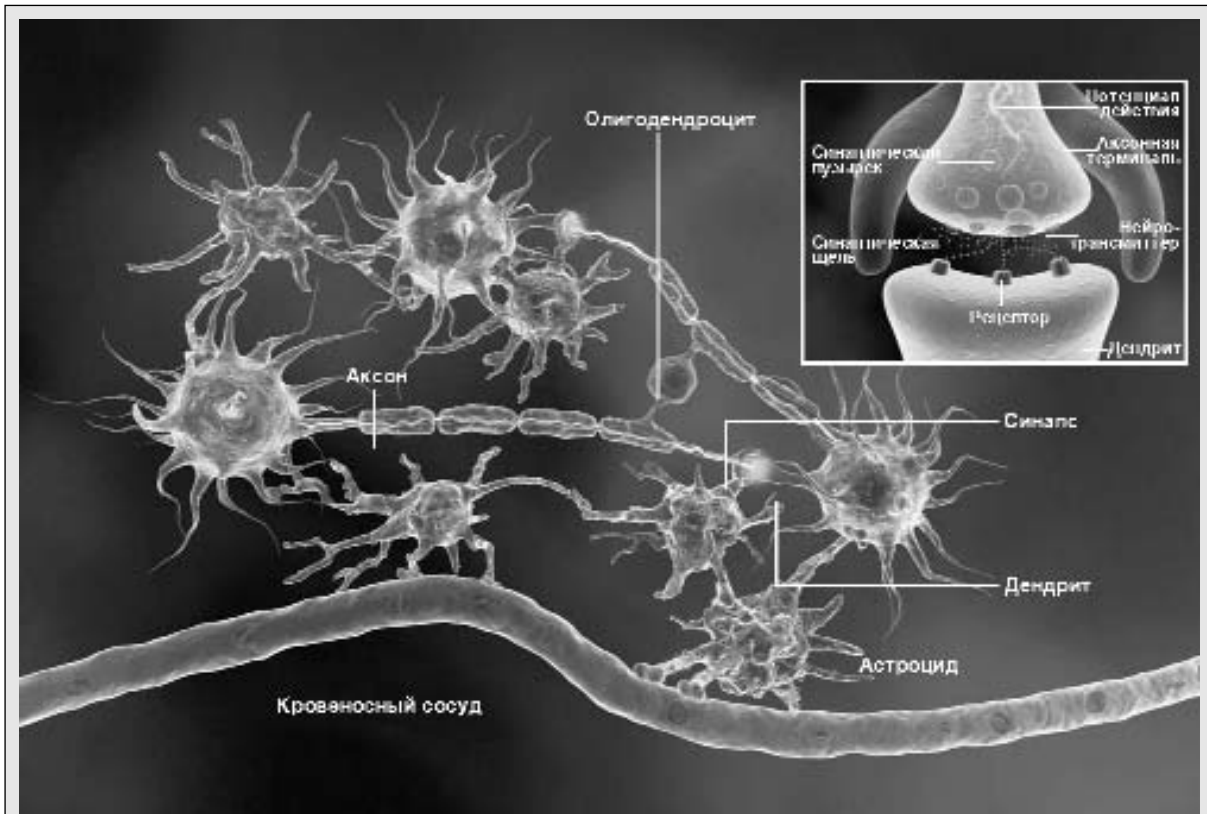
- Таким образом, глия может играть решающую роль в процессах обучения и памяти, а также участвовать в восстановлении поврежденных нервов.

ных сосудов в нейроны, поддержание нормального баланса ионов в мозге, обезвреживание болезнетворных микробов, ускользнувших от преследования иммунной системы, и т.д.). Тем временем нейроны, поддерживаемые глией, общались друг с другом через крошечные контактные точки (синапсы) и формировали сложнейшие сети соединений, благодаря которым мы думаем, вспоминаем прошлое или испытываем радость.

Неизвестно, как долго просуществовала бы еще такая модель устройства мозга, если бы не недавно обнаруженные свидетельства того, что на протяжении всей жизни человека (от периода эмбрионального развития и до глубокой старости) нейроны и глия ведут весьма оживленный диалог. Глия влияет на образование синапсов и помогает мозгу определять, какие нервные связи усиливаются или ослабевают с течением времени (такие изменения напрямую связаны с процессами общения и долгосрочной памяти). Последние исследования показали, что глиальные клетки общаются и друг с другом, влияя на деятельность мозга в целом. Нейробиологи с большой осторожностью наделяют глию новыми полномочиями. Однако можно вообразить, какое волнение они испытывают при мысли о том, что большая часть нашего мозга почти не изучена и, следовательно, может еще раскрыть множество тайн.

### ГЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ОБЩАЮТСЯ С НЕЙРОНАМИ

Мы представляем себе нервную систему в виде переплетения проводов, соединяющих нейроны. Каждый нейрон снабжен одним длинным отростком — аксоном, переносящим электрические сигналы от тела нейрона к расширенным участкам на его конце — аксонным терминалям. Каждая терминаль высвобождает в синаптическую щель молекулы химичес-



Глия и нейроны работают в головном и спинном мозге согласованно. Нейрон посылает по аксону сигнал, который через синаптическую щель достигает дендрита другой нервной клетки. Астроциты поставляют нейронам питательные вещества, а также окружают синапсы и регулируют их деятельность. Олигодендроциты вырабатывают миелин и образуют во круг аксонов изолирующие миелиновые оболочки. Когда электрический сигнал (потенциал действия) достигает аксонной терминали (врезка), он заставляет пузырьки с нейротрансмисмиттером (сигнальными молекулами) перемещаться к мембране и высвободить свое содержимое в синаптическую щель. Молекулы нейротрансмисмиттера диффундируют через узкую синаптическую щель к дендритным рецепторам. Точно так же осуществляется передача нервных сигналов и в периферической нервной системе, но здесь миелиновые оболочки вокруг аксонов образуют шванновские клетки.

кого посредника — нейротрансмисмиттера, которые достигают соответствующих рецепторов на коротких ветвящихся отростках (дендритах) соседнего нейрона. Пространства между нейронами и аксонами заполнены массой разнообразных клеток глии. К тому времени, как скончался Эйнштейн, нейробиологи уже подозревали, что глиальные клетки принимают участие в переработке информации, но доказательств у них не было. В конце концов они оставили глию в покое.

Причина того, что исследователи не смогли обнаружить обмен сигналами между глиальными клетками, отчасти была связана с несовершенством методик. Но главными виновниками неудач были сами нейробиологи, ошибочно считавшие, что если клетки глии наделены способностью к общению, то обмениваться информацией они должны точно так же, как и нейроны, — с помощью электрических сигналов. Предполагалось, что клетки глии тоже должны гене-

рировать электрические импульсы (потенциалы действия), стимулирующие выброс в синаптическую щель нейротрансмиттеров, которые, в свою очередь, вызывают импульсы в других клетках. Исследователи обнаружили, что глиальные клетки обладают несколькими типами ионных каналов, ответственных за генерирование электрических сигналов в аксонах, но они предположили, что эти каналы нужны глии просто для того, чтобы чувствовать уровень активности соседних нейронов. Было установлено, что мембрана глиальных клеток не обладает свойствами, необходимыми для проведения потенциалов действия. Нейробиологи, однако, упустили из виду одно обстоятельство, которое удалось обнаружить только благодаря современным методам исследования: глиальные клетки передают друг другу сообщения с помощью химических, а не электрических сигналов.

В середине 1990-х гг., ученые обнаружили в мембранах глиальных клеток рецепторы, реагирующие на разнообразные химические вещества, включая и нейротрансмиттеры. Это открытие навело их на мысль, что клетки глии способны общаться друг с другом с помощью сигналов, которые не распознаются нервными клетками.

Экспериментально было установлено, что показателем активации глиальных клеток служит поглощение ими кальция. На основании этого наблюдения исследователи разработали метод, позволяющий визуально определять, обладают ли терминальные шванновские клетки (один из типов глиальных клеток, окружающих синапсы в области контакта нервов с мышечными клетками) чувствительностью к нервным сигналам, приходящим к этим синапсам. Было установлено, что шванновские клетки действительно реагируют на синаптические импульсы, и что такая реакция сопровождается проникновением в них ионов кальция.

Но ограничивается ли участие глии в нервных процессах только «подслушиванием» нейронных переговоров? Ведь шванновские клетки окружают аксоны как в области синапсов, так и по ходу нервов в разных частях тела, а глиальные клетки другого типа (олигодендроциты) образуют оболочки вокруг аксонов в центральной нервной системе (т.е. в головном и спинном мозге). Сотрудники лаборатории Национального института здравоохранения США решили выяснить, способна ли глия отслеживать и нервные сигналы, распространяющиеся по аксонам в нервных цепях. И если такое общение между глией и нейронами существует, какие механизмы лежат в его основе и, что еще важнее, как влияют на работу глиальных клеток «подслушанные» ими нервные сообщения?

Чтобы ответить на эти вопросы, мы культивировали сенсорные нейроны (клетки дорсально-корешкового ганглия, ДКГ) мыши в специальных лабораторных чашках с электродами, с помощью которых можно было вызывать потенциалы действия в аксонах. В одни чашки с нейронами мы добавили шванновские клетки, в другие — олигодендроциты. Необходимо было одновременно контролировать активность и аксонов, и глии. За активностью нервных и глиальных клеток мы следили визуально, вводя в них краситель, который при связывании с ионами кальция должен был флуоресцировать. Когда по аксону пробегает нервный импульс, потенциалозависимые ионные каналы в нейронной мембране открываются, и ионы кальция проникают в клетку. Следовательно, распространение импульсов по аксонам должно сопровождаться зелеными вспышками внутри нейронов. По мере роста концентрации кальция в клетке флуоресценция должна становиться ярче. Ее интенсивность можно измерить с помощью фотоэлектронного умножителя, а искусственно окрашен-

ные изображения светящейся клетки воспроизвести в реальном времени на экране монитора. Если глиальные клетки реагируют на нервные сигналы и поглощают в это время ионы кальция из окружающей среды, они тоже должны засветиться — только немного позднее, чем нейроны.

Сидя в затененной комнате и напряженно вглядываясь в экран монитора, мы с биологом Бетом Стивенсом (Beth Stevens) собирались приступить к эксперименту, на подготовку которого у нас ушло несколько месяцев. На включение стимулятора нейроны ДКГ тут же отреагировали изменением цвета: по мере увеличения концентрации кальция в их аксонах они превратились из синих в зеленые, затем — в красные и, наконец, побелели. Сначала ни в шванновских клетках, ни в олигодендроцитах никаких изменений не обнаружилось, но спустя 15 долгих секунд они, подобно елочным лампочкам, начали загораться. Клетки глии почувствовали, что по аксонам пробегают импульсы, и отреагировали на это событие увеличением концентрации кальция в цитоплазме.

## ГЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ОБЩАЮТСЯ ДРУГ С ДРУГОМ

Нам удалось показать, что глия способна распознавать импульсную активность в аксонах, реагируя на нее поглощением кальция. В нейронах он активирует ферменты, ответственные за выработку нейротрансмиттеров. Вполне вероятно, что поступление кальция в глиальные клетки также вызывает активацию ферментов, связанных с развитием какой-то реакции. Но какой?

Исследование еще одного типа глиальных клеток — астроцитов, транспортирующих питательные вещества из капилляров в нервные клетки и поддерживающих оптимальный уровень ионов, необходимый для генерирования нервных импуль-

сов в окружающей нейроны среде (включая и удаление избытка нейротрансмиттеров и ионов, высвобождаемых нейронами во время импульсации), поможет ответить на этот вопрос. В 1990 г.

Стивен Смит из Йельского университета показал, что если в культуру астроцитов добавить нейротрансмиттер глутамат, концентрация кальция в клетках резко возрастает. Клетки ведут себя так, словно только что произошел выброс нейротрансмиттера из нейрона и они горячо обсуждают друг с другом вызвавшую его импульсацию нейронов.

Некоторые нейробиологи пытались выяснить, не явилось ли общение глиальных клеток следствием простого перемещения ионов кальция или связанных с ним сигнальных молекул из одного астроцита в соседний через соединяющие их открытые ворота. В 1996 г. исследователи из Университета штата Юта опровергли это предположение. С помощью острого микроэлектрода они разрезали слой астроцитов в культуре на две части, оставив между ними зазор, не содержащий клеток и разделявший популяцию астроцитов. Когда концентрация кальция в клетках по одну сторону разреза возрастала, то же происходило и по другую сторону. Таким образом выяснилось, что астроциты посылали друг другу сигналы через внеклеточную среду.

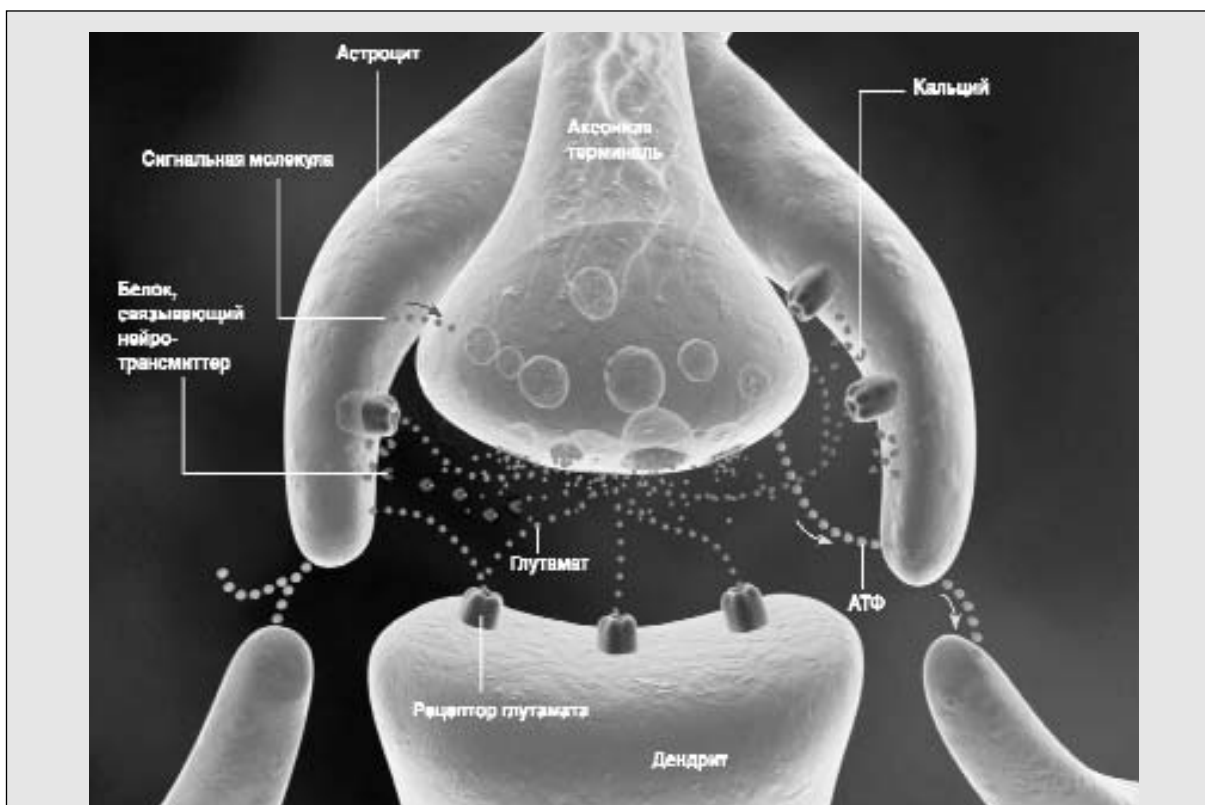
## АТФ КАК ХИМИЧЕСКИЙ ПОСРЕДНИК

Выявленные закономерности привели исследователей в замешательство. Коммуникация глиальных клеток, как и нейронов, контролируется токами кальция. Однако если изменения его уровня в нейронах вызывают электрические импульсы, то в глии — нет. Возникает вопрос: не было ли инициировано перемещение ионов кальция в глию каким-то другим электрическим феноменом? А если нет, то какова природа механизма?

Когда нейробиологи экспериментировали с глией, в их поле зрения постоянно попадала знакомая всем молекула аденозинтрифосфата (АТФ). Будучи основным источником энергии в живых клетках, АТФ обладает многими признаками, благодаря которым прекрасно подходит на роль химического посредника между клетками. В окружающей среде он содержится в больших количествах, а во внеклеточном пространстве

его мало. Благодаря небольшим размерам молекула способна к быстрой диффузии и легко разрушается ферментами. Более того, АТФ присутствует в аксонных терминалях, где обычно и хранятся молекулы нейротрансмиттеров, и может высвобождаться в синаптическую щель.

В 1999 г. исследователи из Университета штата Юта показали, что при возбуждении астроциты выбрасывают в ок-



Астроциты регулируют синаптическую передачу сигнала несколькими способами. Аксон передает нервный сигнал дендриту за счет выброса нейротрансмиттера (зеленый) – в данном случае глутамата. Кроме того, аксон высвобождает АТФ (желтый). Эти соединения вызывают перемещение кальция (фиолетовый) внутрь астроцитов, что побуждает их вступить в общение друг с другом за счет высвобождения собственного АТФ. Астроциты могут усилить передачу нервного сигнала с помощью выброса такого же нейротрансмиттера (глутамата) или ослабить сигнал путем поглощения нейротрансмиттера или выброса связывающих его белков (синие). Кроме того, астроциты могут выделить сигнальные молекулы (красные), которые заставят аксон увеличить или уменьшить выброс нейротрансмиттера, когда он возобновит импульсацию. Модификация связей между нейронами – один из способов, с помощью которых головной мозг корректирует свои реакции на раздражители по мере накопления опыта, – так происходит процесс обучения. В периферической нервной системе синапсы окружены не астроцитами, а шванновскими клетками.













