ИНФОРМАЦИОННЫЙ КЛЮЧ К ПАМЯТИ МОЗГА

А. Н. Радченко

Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН

СПИИРАН, 14-я линия ВО, д. 39, Санкт-Петербург, 199178

<radch@spiiras.nw.ru>

УДК 577.3

Радченко А. Н. **Информационный ключ к памяти мозга** // Труды СПИИРАН. Вып. 3, т. 2. — СПб.: Наука, 2006.

Аннотация. *Анализируются реакции нейрона на конформационные переходы рецепторов. Взаимодействуя с медиаторами, мембраной, ионными каналами и между собой, рецепторы образуют на плазматической мембране мозаики ионотропных и метаботропных рецептивных кластеров (ИРК и МРК). Их функции — трансмембранная передача сигналов — зависят от конформационной подвижности рецепторов и локализации мозаичных элементов ИРК и МРК относительно множества синапсов. В зависимости от мембранных потенциалов МРК функционируют как бистабильные (W) или моностабильные (R) молекулярные триггеры, что позволяет соответственно записывать и воспроизводить информацию. Исследованы формирование ИРК и МРК и их реакции на электрические и химические стимулы. Совместное их действие переводит МРК в третью конформацию, где адгезия обездвиживает рецепторы. В ИРК такое уменьшение конформационной подвижности инактивирует проводимость каналов, а в МРК — формирует элемент энграммы. Конформационные свойства МРК объясняют механизмы кратковременной и долговременной памяти и стратификацию энграмм по возрасту. Вместе с синаптическим окружением множество МРК образует синаптически адресуемую запоминающую среду, где запись и воспроизведение импульсных текстов закономерно чередуются благодаря вариативности вызванных потенциалов и результирующей пространственной подвижности R/W режимов.* — Библ. 40 назв.

UDC 577.3

Radchenko A. N. **The information key to brain memory problem** // SPIIRAS Proceedings. Issue 3, vol. 2. — SPb.: Nauka, 2006.

Abstract. *Neuron reactions produced by neurotransmitters and conformation transitions of receptors are analyzed. In plasmatic membrane, receptors and integrated channels form the separate mosaics of iono- and metabotropic receptive clusters (IRC and MRC). They realize transmembrane signaling that depends on conformation mobility and separate (sub- or perisynaptic) localization of IRC and MRC. Depending on membrane potential, MRC acts as bistable (W) or monostable (R) molecular trigger allowing to write down or to read the information respectively. The conformation changes were researched under electrical and chemical stimuli. It is shown that dual action of the stimuli transfers a receptive cluster in the third conformation, where adhesion immobilizes receptors in cluster. This decreases their conformation mobility in IRC, inactivates channel conductivity, and MRC becomes an engram element. Conformation properties of MRC elucidate mechanisms of short-term and long-term memory and clarify engram stratification on age. Together with synaptic environment, the set of MRCs forms an addressed memory media, where recording and reproducing of neural pulse texts are alternated due to variability of the ERP and slow potentials and resulted space mobility of R/W modes.* — Bibl. 40 items.

1. Введение

Запись, хранение, извлечение и воспроизведение информации в нервной системе — одна из главных проблем информатики в биофизике. Решение этой проблемы ищут, исследуя пластичность синаптической передачи. Однако существуют и другие возможности, среди которых обычно называют генетические и иммунные механизмы. Последние основаны на взаимодействии агонистов, антагонистов и блокаторов с рецепторами, встроенными в плазматическую мембрану клетки. В данной работе показано, что метаботропные рецептивные кластеры (МРК) нейрона действуют как элементы памяти. Они реагируют на

внешние стимулы и передают в клетку сигналы, которые активируют второй посредник. Он запускает серию эндогенных реакций, которыми клетка отвечает на химические и электрические стимулы. Имеются содержательные обзоры подобных реакций [1, 2], в том числе эндогенную генерацию спайка.

В настоящее время для основных групп рецепторов изучена специфика взаимодействия сенсорных и эффекторных частей рецептивной молекулы соответственно с внеклеточными стимулами и внутриклеточными агентами. Однако механизм трансмембранной передачи сигнала еще не понят, причем эта проблема является общей для рецепторов всех типов. Мы нашли и описали в данной работе конформационный механизм трансмембранной передачи сигналов. Оказалось, что он ответственен также за кластеризацию рецепторов в мембране и их взаимодействие с каналами. Наиболее интересными оказались мнемические свойства рецепторов и связь со многими проблемными вопросами нейрокибернетики и нейрофизиологии, включая проблемы памяти.

2. Ионотропная и метаботропная возбудимость нейрона

В мембрану нейрона встроены два типа рецепторов — ионо- и метаботропные.

Первые, взаимодействуя с медиаторами и каналами, вызывают электрические реакции — постсинаптические потенциалы (ПСП). Их сумма может возбудить нейрон и запустить спайк, который называется *вызванным*. Метаботропные рецепторы, воспринимая химические и электрические стимулы, не вызывают значимых ПСП, но с помощью второго посредника генерируют спайки, которые называются «*спонтанными*». О них Дж. Экклз заметил, «существует много примеров химической передачи возбуждения, когда постсинаптические потенциалы (ПСП) не генерируются» [3].

Теперь известно, что *эндогенная активность* (ЭА) нейронов не случайна. Она зависит от входных сигналов и детерминирует выходные реакции [4]. ЭА доминирует при бодрствовании, но пропадает в глубоком сне и под наркозом. В клетках Гольджи и Пуркинье мозжечка ЭА представлена в форме *обыкновенных спайков*.

Главное свойство метаботропных рецепторов — их *высочайшая чувствительность.* Ее демонстрируют сенсорные клетки: обоняние обнаруживает несколько молекул, зрение — несколько квантов света: «Конформация одной рецептивной молекулы активирует много молекул трансдуцина, каждая из них инактивирует тысячи молекул цГМФ и т. д.» [5]. Сигнал возрастает в сотни тысяч раз. Трансдуцин (родопсин) аналогичен многим нейрорецепторам, сокращенно GPCR — guanine protein-coupled receptors, а циклический нуклеотид цГМФ действует как *второй посредник*, запуская генерацию эндогенного спайка. Более того, внутриклеточное усиление переносит конформационный сигнал на 300-400 мкм от удаленных дендритов к соме *без возбуждения мембраны дендритов* [6].

Нейрон, как и сенсорная клетка, благодаря усилению легко преодолевает грубость механизма прямой деполяризации (ПД) нейрона, обусловленную низким емкостным импедансом.

Усиление присуще и пейсмекерному механизму [7]. «Спонтанные» спайки возникают в культуре нейронов, не имеющих синапсов [8], и даже на фоне развития ТПСП в клетке [9].

ᴜᴛᴇᴄʜ ʀ ᴇ ʀ ʀ ᴛ ᴘ ʟ . 2006. J ʳ ᶠ. 3. ᴜ. 2. ISSN 2078-9181 (ᶠᶠᵢᵢ.), ISSN 2078-9599 (ᵗᵉᶜʰᴏᴘᵉᵈ)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

3. Агрегация рецепторов и каналов

Каждый рецептор образован полипептидной цепью, которая соединят внешнюю и внутреннюю среды клетки. Вне- и внутриклеточные части этого интегрального белка в основном гидрофильны, а соединяющие их внутримембранные участки — гидрофобны. Эти гидрофобные участки цепи закручивается в спирали, образуя один или несколько трансмембранных доменов. Семь таких спиралей TM1–TM7, характерных для GPCR рецепторов, показаны на рис. 1*А*. Они соединяют вне- и внутриклеточную части молекулы. Внешняя ее часть, взаимодействующая с медиаторами, имеет *участки-сенсоры*, которые определяют специфику рецепции. Биохимическими и генетическими методами выявлены молекулярные конструкции цепей многих рецепторов, определены места связывания с агонистами, антагонистами и блокаторами, выяснены конформационные механизмы рецепции на внеклеточной стороне мембраны. На стороне цитоплазмы определены *участки-эффекторы*, активные группы которых инициируют выходные реакции, в том числе, катализ второго посредника. Молекулярные группы на исполнительной стороне мембраны определяют также характер сигнализации. От них зависит выбор метаболической реакции, например потенциации усилительного механизма клетки или запуск спайка.

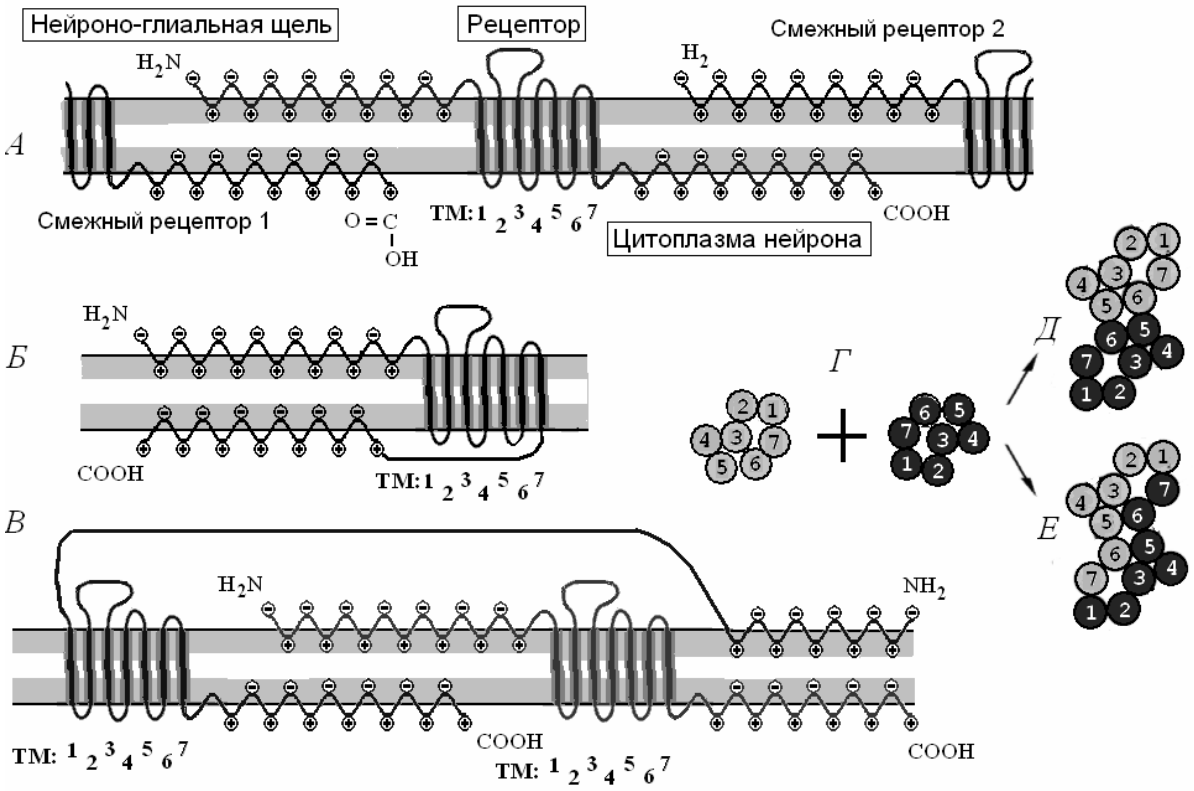

Рис. 1. Латеральное и трансмембранное взаимодействие рецепторов, формирующее гексагональные рецептивные кластеры. Темные 2.5 нм слои мембраны образованы головками фосфолипидов и растянутыми полипептидными цепями. Наибольший размер светлого слоя равен расстоянию между головками фосфолипидов (6.5–7.5 нм), наименьший — определяется переменной глубиной погружения заряженных групп (+) и (–) в липидный слой с обеих его сторон. *А* — Структура одиночного рецептора в мембране и его взаимодействие с окружающими средами и другими рецепторами. *Б* — Мономерная рецептивная молекула. *В* — Рецептивный димер. *Г* — Варианты объединения двух мономеров в контактный (*Д*) и комбинационный (*Е*) димеры [10].

ՍԹՀՀ ԱԼՐՐՏՓԼ. 2006. Հատ. 3. Ս. 2. ISSN 2078-9181 (տպագիր), ISSN 2078-9599 (էլեկտրոնային)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

В приведенном примере межспиральные участки рецептора соединяются тремя внешними и тремя внутриклеточными петлями. Они и длинные концевые части молекулы стелятся по обеим сторонам мембраны, формируя вторичные структуры на поверхности раздела фаз. Амфифильные и гидрофобные аминокислотные остатки этих цепей частично погружены в билипидный матрикс (БЛМ) с обеих его сторон, а гидрофильные — препятствуют полному погружению. Поэтому цепи расщепляются на подслои, растягивая полипептидные связи: гидрофильные участки удерживаются в водных фазах снаружи и внутри клетки, а гидрофобные — погружаются в БЛМ с обеих его сторон навстречу друг другу. Рис. 1*А* схематизирует такое расщепление и показывает, что погруженные подслои сближаются в БЛМ и могут трансмембранно взаимодействовать с такими же цепями смежных рецепторов. Пример гидрофобных профилей двух рецептивных молекул показан на рис. 2.

Рис. 2. Гидрофобные профили двух рецепторов. Затемненные участки соответствуют трансмембранным доменам. А — родопсин (семь доменов), Б — рецептор ацетилхолина (пять доменов) [11].

Подвижность боковых групп белковой цепи не зависит от ее вторичной структуры [12]. Сближаясь в центре БЛМ, погруженные подслои взаимодействуют с противолежащими подслоями смежных рецепторов. Глубина погружения зависит от гидрофобности аминокислотных остатков, их чередования в пептидной цепи, трансмембранного взаимодействия с оппозитными остатками, ионизации соответствующих пар и мембранного потенциала. Наиболее глубоко погружаются звенья, не перемежающиеся гидрофильными остатками. Например, большая часть молекулы бактериородопсина «тонет» в БЛМ [13]. Погружение можно углублять, нейтрализуя часть внемембранных зарядов протонами (понижением pH). Кальциевые и другие бивалентные ионы, не только нейтрализуют эти заряды, но перезаряжают участки положительно, и они могут погрузиться дополнительно на величину этого иона (аналог гиперполяризации мембраны). Кальций-связывающие участки рецептора влияют на его конформационную активность. То же происходит на стороне цитоплазмы. Встречное погружение внутримембранных цепей может удвоить их сближение и усилить трансмембранное взаимодействие. В результате возможна дополнительная ионизация цепей. Трансмембранное взаимодействие смежных рецепторов объединяет их в кластеры. Оно же влияет на их конформационные свойства.

Взаимодействуя, участки молекулы образуют вторичные и третичные структуры. В одиночном рецепторе (пример на рис. 1*Б*) наиболее сильно взаимодействуют через мембрану длинные концевые цепи доменов TM1 и TM7.

ՍՊԻՐԱՏ ԱԼԻՔՆԵՐ. 2006. Հատ. 3. Ս. 2. ISSN 2078-9181 (տպագիր), ISSN 2078-9599 (էլեկտրոնային)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

Они могут замкнуть часть молекулы в кольцо, где оказываются остальные домены. Их более короткие междоменные цепи связываются слабее, образуя структуры близкие к гексагональным (рис. 1*Г*). Пары мономеров ТМ1–ТМ7 способны к димеризации (пример на рис. 1*Д*). Смежные рецепторы с разобщенными концевыми группами доменов ТМ1 и ТМ7 могут взаимодействовать сильнее (рис. 1 *В*), образуя кольцо из 14-ти доменов. Они также образуют структуру близкую к гексагональной (рис. 1*Е*). Чем выше концентрация рецепторов в мембране, тем более вероятны большие рецептивные олигомерные структуры. Они содержат сотни рецепторов и имеют размеры порядка 0.5–2 мкм [14]. В гексагональной структуре каждый рецептор может контактировать с шестью смежными рецепторами, но часть этих связей может быть занята каналами.

Основной проблемой клеточной сигнализации является *причинно-следственная связь между конформациями сенсорных и эффекторных цепей* рецептора. Этот механизм исключительно важен не только для понимания функций рецепторов, но и каналов [15]. Причину трансмембранной передачи сигналов обычно усматривают в конформациях промежуточного звена — спиральных протомеров, для чего анализируют их взаимное положение и взаимодействие зарядов. Наш подход отличается тем, что переориентация спиральных протомеров считается не причиной, а следствием прямого трансмембранного электростатического взаимодействия концевых и отчасти межспиральных цепей рецептора, точнее — их погруженных в БЛМ участков, несущих воротные заряды (ВЗ). Это взаимодействие охватывает смежные рецепторы, служит причиной их димеризации и олигомеризации, а также делает конформационные изменения объединенных молекул кооперативными. Недимеризованные рецепторы не способны управлять ионными каналами [16].

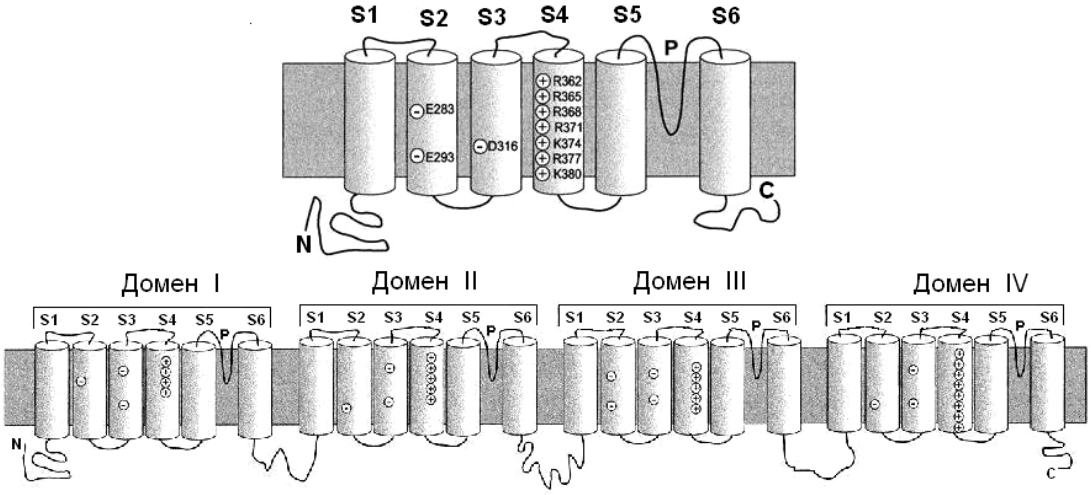

Рис. 3. Формирование шекеровского ИК объединением четырех белковых молекул [17].

Молекулы ионных каналов (ИК) имеют сходные с рецепторами спиральные участки внутри мембраны и могут взаимодействовать с рецепторами и между собой по той же схеме. Рис. 3 показывает структуру одного из калиевых каналов, объединяющего четыре белковых молекулы. Аналогично ИК могут объединяться с рецепторами, образуя общие канально-рецептивные структуры. В них конформации рецепторов могут управлять каналами, хотя некоторые каналы, не окруженные рецепторами, способны самостоятельно изменять свои конформации. В примере рис. 3 конформации канала предполагались результатом действия электрического сенсора, перемещающего спиральные части.

ՍՊԻՐԱՏ ԱՅՐԱՆՔ. 2006. Հատ. 3. Մաս. 2. ISSN 2078-9181 (տպագիր), ISSN 2078-9599 (էլեկտրոնային)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

Мы не считаем, что электростатические силы между спиралями достаточны для конформационных изменений канала, но пример показывает сходство строения рецепторов и каналов и говорит об их возможной агрегации в общие структуры. Обычно такие агрегаты не являются гексагональной упаковкой протомеров, но она приближенно описывает реальную ситуацию.

4. Позиционирование рецепторов и каналов среди источников медиаторов

Одни и те же рецепторы могут действовать как метаботропные или ионотропные в зависимости от локализации. Она же зависит от латеральной подвижности рецепторов и дивергенции медиаторов за пределы синапсов [18,19], исследованной во многих работах [1, 20, 21]. Рассматривая транспортировку медиаторов от синапса к МРК, показанных на рис. 4, следует, кроме синапсов, учитывать еще два источника — секрецию медиаторов из варикозных образований аксонов и несинаптических терминалей непосредственно в нейроглиальные щели. Дивергирующие медиаторы направляют дрейф интегральных белков, в том числе рецепторов и каналов. Структурообразующими элементами в этом процессе являются постсинаптические уплотнения (ПСУ). Входящий в него белок PSD-95 связывает С-терминали рецепторов и каналов, удерживая их в синаптической щели [22]. Эта фиксация обеспечивает высочайшую концентрацию в ИРК рецепторов и каналов и обеспечивает их мощное ионотропное действие. Но ПСУ препятствует метаботропным рецепторам контактировать с цитоплазмой и, следовательно, активировать второй посредник.

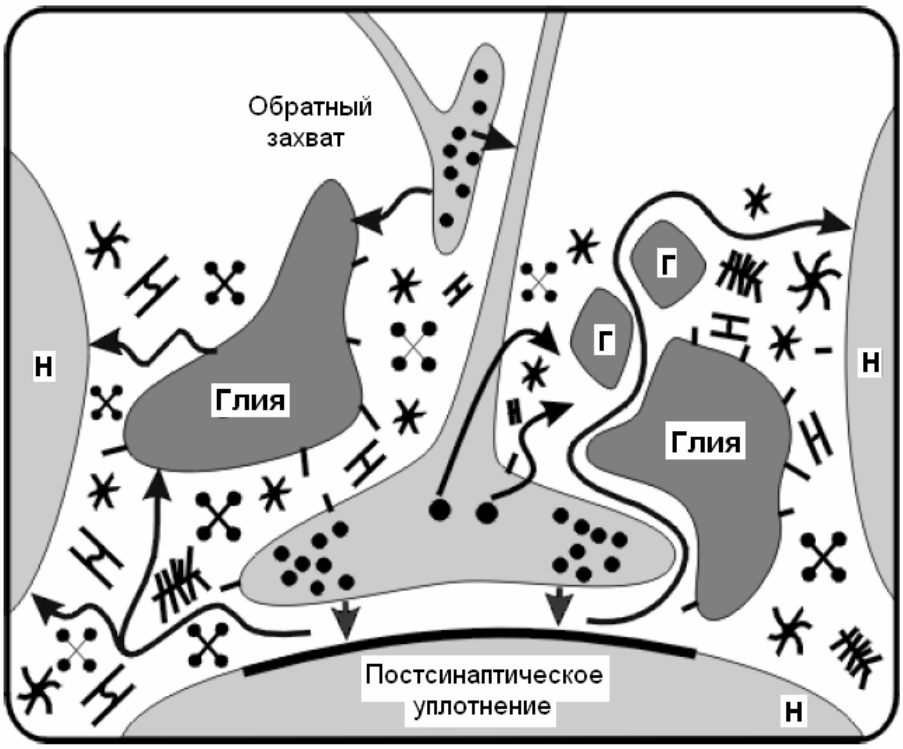

Рис. 4. Пути распространения медиаторов за пределы синаптической щели [21].

ᴜᴛᴇᴄʜ ᴇ ʟ ʀ ʀ [ϕ ʟ . 2006. J ᴛ ᴛ. 3. ᴜ. 2. ISSN 2078-9181 (ᴛᴛᴊ.), ISSN 2078-9599 (ᴛᴛᴏᴄᴛ)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

В синаптической щели удерживаются, например, NMDA-рецепторы, а AMPA-рецепторы вытесняются из нее [23–25]. Вместе с ними секреция медиаторов вытесняет из синаптической щели и некоторое количество незаякоренных каналов. Вместе они дрейфуют от окрестных синапсов к квазистационарным точкам перисинаптической мембраны, где статистическая сумма гидравлических градиентов за многодневный период нулевая. Эти локусы, называемые эффективными центрами *синаптических ловушек* [26], благоприятны для кластеризации незаякоренных белков и образования МРК. Эффект кластеризации показан на примере глутаматных рецепторов: вокруг синапсов и МРК формируются зоны свободные от рецепторов [27, 28]. В МРК могут включаться и каналы. Их связь с рецепторами проявляется в электрических реакциях, которые, разумеется, слабее, чем в ИРК, но число рецептор–рецепторных связей уменьшается.

В «ловушке» МРК сдвинут от ее геометрического центра к более слабым синапсам. Это уравнивает влияние разнородных синапсов на реактивность МРК и стабилизирует адресные свойства его синаптической ловушки. *Если эффективность синапсов меняется, то МРК медленно смещается в синаптической ловушке так, что эти изменения компенсируются.* Конформации МРК в ловушке индуцируются не только экстрасинаптическими медиаторами данного нейрона, но и медиаторами синапсов смежных клеток. Кроме того, в механизме позиционирования МРК участвуют медиаторы, которые непосредственно секретируются в нейроно-глиальные щели несинаптическими терминалями и варикозами аксонов [29]. Следовательно, в адресации МРК участвуют все окрестные источники медиаторов. Первопричина резкого функционального отличия МРК от ИРК обусловлена связыванием рецепторов и каналов в ПСУ. На перисинаптической мембране оно не препятствует МРК запускать усилительный механизм клетки и обусловливает их высочайшую чувствительность.

Из-за резкого уменьшения концентрации медиаторов при транспортировке и обратном захвате, а также присутствия тормозных медиаторов необходимым *условием активации МРК является когерентный приход возбуждающих медиаторов к МРК от многих разноудаленных окрестных синапсов и несинаптических источников*. Все эти источники образуют синаптическую ловушку. Для каждой ловушки существует определенный набор паттернов нервных импульсов, который обеспечивает такую когерентность. Он называется адресным доменом МРК. Далее мы покажем, что **МРК в синаптической ловушке выполняет функции элемента памяти.** Оптимальные характеристики когерентной адресации МРК были исследованы ранее [30–33].

5. Структурно-функциональные особенности ИРК и МРК

Итак, рецепторы обретают метаботропные свойства, перемещаясь из суб- в перисинаптическую мембрану — в направлении дивергенции медиаторов и их дериватов. Оставшиеся в синаптической щели каналы и связанные с ними рецепторы образуют ИРК и обеспечивают ионотропные реакции. Вытесняемые из синаптической щели рецепторы и не удержавшиеся в ней каналы кластеризуются в квазистационарных областях перисинаптической мембраны. В результате на суб- и перисинаптической мембранах образуются рецептивно-канальные структуры ИРК и МРК с разной локализацией и насыщенностью каналами. На рис. 5. они представлены примером гексагональных структур (см. рис. 1*Г*, *Д* и *Е*). Двухканальное управление нейроном — субсинаптическое и экстрасинапти-

ՍՊԻԻՀՐԱՏ. 2006. Հատ. 3. Ս. 2. ISSN 2078-9181 (էջանց.), ISSN 2078-9599 (տպագրված)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

ческое — схематизировано в правой части рисунка, где медиаторы активируют ИРК и МРК соответственно в синаптических и экстрасинаптических щелях.

Для ионотропного управления наиболее благоприятна структура, в которой соотношение рецепторов и каналов близко к 3:1 (или 6:1 в пересчете на один канал). В случае МРК, где каналы не нужны, это отношение круто растет, и *упаковка рецепторов уплотняется*. Из рис. 5 следует, что в *ИРК число связей рецептор–рецептор приближается к четырем, а в МРК — к шести,* что отмечено значком << в нижней части схемы рис. 5. Таким образом, главное отличие ионотропных и метаботропных рецептивных кластеров, состоящее в их различной локализации на мембране и резко различной чувствительности, дополняется *третьим свойством — усилением межрецепторного взаимодействия* в МРК. Оно влияет на конформационную подвижность рецепторов в кластере. В ИРК обездвижение рецепторов проявляется как иммобилизация воротных зарядов (ВЗ) и инактивация проводимости ИК [34].

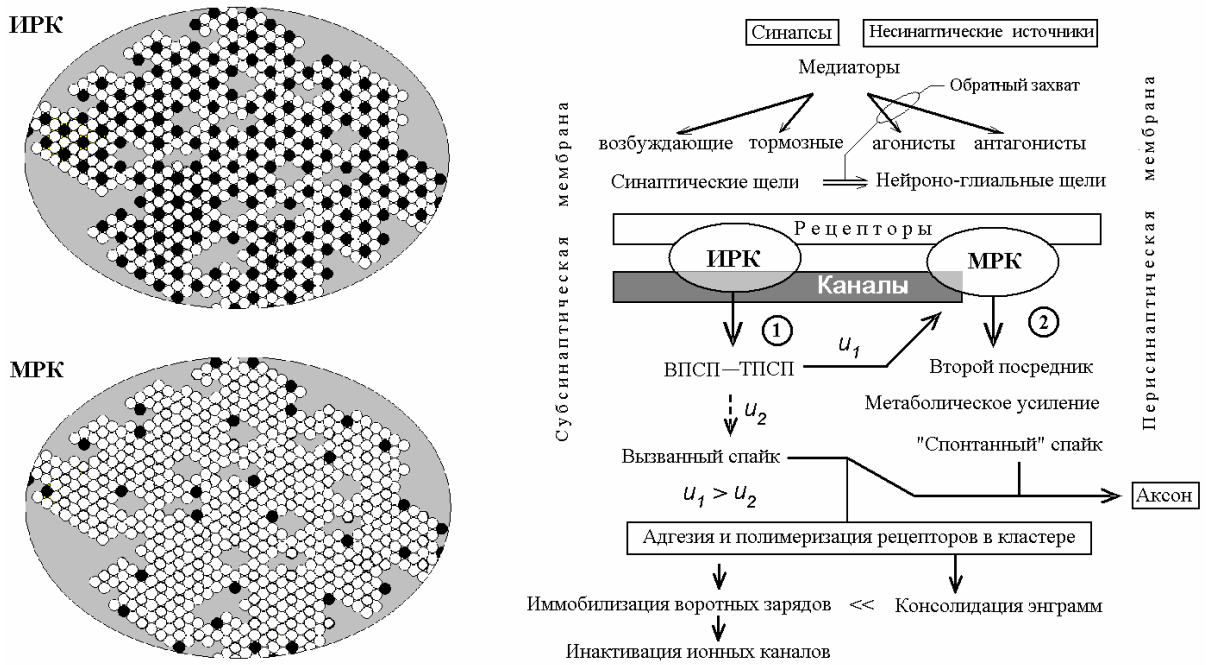

Рис. 5. Агрегация рецепторов и каналов (светлые и темные точки) в ИРК и МРК и схема формирования «вызванных» и «спонтанных» спайков электрическими (1) и химическими (2) стимулами. Различие рецептивно-канальных структур и функций ИРК и МРК обусловлено их различной локализацией на мембране относительно ПСУ.

Есть основания считать, что конформационная подвижность рецепторов снижается из-за их адгезии [35] и полимеризации [36]. Эти процессы объединяют рецепторы в «пэтчи», «шапки» [13] и другие структуры [37], эволюционно связанные с эндоцитозом. Четырехкратную смежность рецепторов в ИРК естественно соотнести с интенсивностью иммобилизации ВЗ и инактивации ИК, а шестикратную смежность рецепторов в МРК — с консолидацией энграмм. Далее будет показано, что *управление конформационной подвижностью рецепторов в **МРК** — основа нейронной памяти*.

Схема рис. 5 сравнивает эффективность электрического и химического управления. Одиночный ВПСП субсинаптического канала всегда недостаточен для инициации спайка, в то время как конформация одиночного МРК — доста-

ᴜᴛᴇᴄʜ ʀ ʜ ʀ ʀ [ϕ] . 2006. J r ᴛ. 3. ᴜ. 2. ISSN 2078-9181 (ᴛ.j.ᴊ.), ISSN 2078-9599 (ᴛᴜᴛᴇᴄʜ)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

точна. Более того, сумма даже множественных ВПСП на дендритах аннигилирует при суммации с ТПСП одновременно возбуждаемых интернейронов. Это практически исключает электрогенное возбуждение спайка со стороны дендритов. Но оно возможно от сомы, где баланс ВПСП–ТПСП обычно отсутствует. ПСП сомы распространяются в обоих направлениях: антидромно (компонент u_1 на рис. 5) — на множество МРК, и ортодромно — к аксону (компонент u_2), где ВПСП может конформировать МРК и с помощью второго посредника инициировать спайк. Электрически и/или химически индуцированные конформационные переходы МРК управляют метаболизмом клетки и ее *эндогенной активностью* с помощью вторых посредников. Таким образом, оба типа сигналов могут инициировать «спонтанные» спайки, хотя в случае заметных ПСП этот термин можно оспаривать. Итак, эффективность МРК оказывается выше, чем ИРК.

Из рис. 5 видно, что эволюционно поздний и малочувствительный *ионотропный* механизм пытается *равноправно* взаимодействовать со сверхчувствительным *метаботропным* механизмом благодаря: 1) высочайшей концентрации в синаптической щели медиаторов, рецепторов и каналов, 2) резкому снижению этой концентрации за пределами синаптической щели путем обратного захвата медиаторов и 3) ослаблению чувствительности метаботропных рецепторов из-за их объединения в кластеры. *Малая концентрация медиаторов за пределами синапсов возмещается высочайшей чувствительностью метаботропных рецепторов*. От прямой деполяризации клетки и вызванных спайков *эндогенное возбуждение («спонтанные» спайки) отличается тем, что химический пусковой стимул и вызванный им конформационный переход локализованы на конкретном МРК*. Его адресацию обеспечивает возбудительно-тормозная конфигурация окружающих синапсов. Малую концентрацию медиаторов за пределами синаптической щели на МРК обеспечивает обратный захват молекул медиатора. Подразумевается их «штучная» интеграция на МРК, от одного–двух десятков окрестных синапсов и несинаптических источников.

На рис. 6 приведена схема активации ионотропной и метаботропной активности нейрона, которую мы будем использовать, связывая конформационные изменения ИРК и МРК с перемещением воротных зарядов. Внешний сигнал передается внутрь клетки с помощью электрического (*А*) или химического стимулов (*Б*). В первом случае деполяризация мембраны (ВПСП) ослабляет внутримембранную электростатическую «пружину», сжимающую внутримембранные подслои рецепторов. Как следствие, в МРК происходит скачкообразный деполяризационный конформационный переход (ДКП «$\mathbf{a} \rightarrow \mathbf{b}$»). Внутримембранные слои МРК разобщаются и поверхностные слои выталкиваются из БЛМ в обе стороны. При этом энергия «пружины» освобождается.

Аналогичные процессы происходят при химической активации рецептивного кластера. Молекулы медиатора «садятся» на внеклеточную часть кластера, конформируя ее и частично вытягивая из БЛМ. Такое противодействие электростатическому трансмембранному притяжению зарядов индуцирует химический конформационный переход (ХКП) и «выстреливание» сопряженных частей кластера вне и внутрь клетки. В результате действие первичного (внешнего) медиатора транслируется внутрь клетки. Оба фактора способны катализировать синтез *второго посредника*, например, цАМФ, и активацию внутриклеточного усилительного механизма. Для этого процесса известен коэффициент усиления: в результате реакции средняя концентрация цАМФ оказывается в 10000 раз больше концентрации первичного медиатора. Похоже, что такое усиление достаточно для преобразования конформационного перехода в спайк. В

ᴜᴛᴇᴄʜ ʀ ʜ ʀ ʀ [ϕ] . 2006. J ʳ ᶠ. 3. ᴜ. 2. ISSN 2078-9181 (ᶠᶠ.ᶠ.ᶣ.), ISSN 2078-9599 (ᵗᵉᶜʰᵒᵖᵉᵈ)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

других случаях эффект может быть ограничен синтезом цАМФ. Он может быть важен для потенциации клетки и запуска других клеточных механизмов.

Выбор реакции клетки после синтеза цАМФ может направляться химическим сродством внутриклеточных частей МРК, которые в результате ДКП или ХКП выталкиваются внутрь клетки из БЛМ. Сигнальное значение для этого процесса могут иметь сопутствующие химические группы внутримембранной части МРК. Они селектируют одну из многих возможных внутриклеточных реакций, а АТФ снабжает эти реакции энергией. Похоже, это различие определяет долговременные формы потенциации и депрессии. Известно, что большинство ферментов функционирует, будучи связанными с мембранами. Для многих ферментов доказано, что они располагаются на мембране в определенном порядке, который определяет последовательное протекание реакций метаболического цикла. Этот порядок включает конформацию и ориентацию активных центров белков относительно БЛМ.

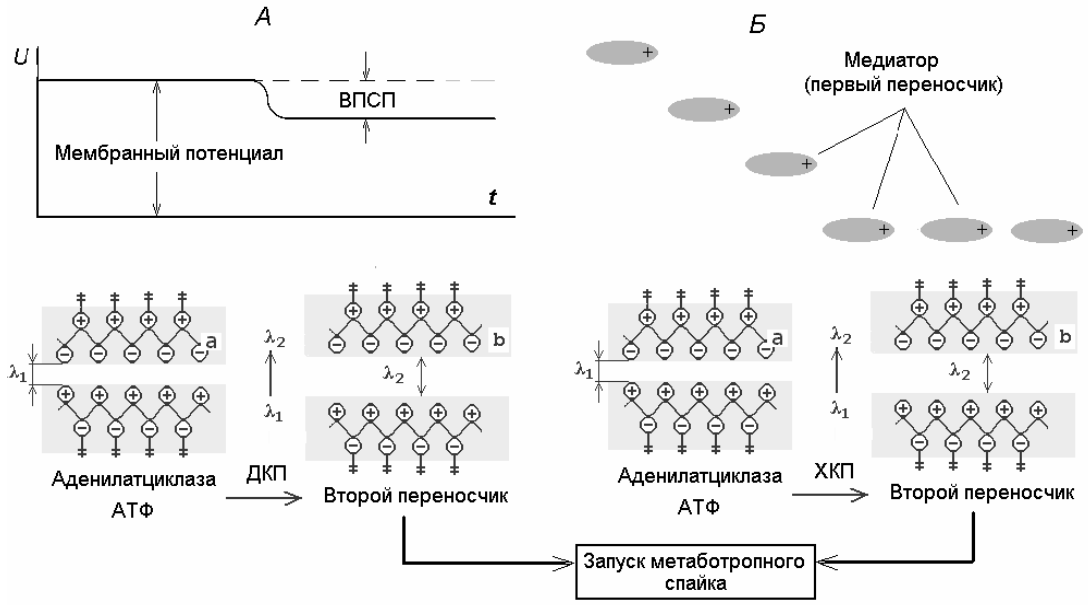

Рис. 6. Электрическая (*А*) и химическая (*Б*) стимуляция конформаций МРК. Оба стимула увеличивают расстояния между ВЗ ($\lambda_1 \rightarrow \lambda_2$), вызывая ДКП или ХКП. Оба трансмембранных перехода выталкивают цепи в цитоплазму, активируя второй посредник и запуск эндогенного спайка.

Существенную ясность в конформационные процессы вносит математическое моделирование.

6. Конформационная модель

На границах сред с различными диэлектрическими постоянными, в нашем случае между мембраной и растворами, возникают доннановские потенциалы [38]. Их полярность определяется нернстовским потенциалом и терминальными группами рецептора, которые во внешнем и внутриклеточном растворах представлены как $–NH_3^+$ и $–COO^–$. Доннановские потенциалы компенсируются противоионами вне и внутри клетки. Но в центральной электронно-прозрачной зоне мембраны, где противоионы отсутствуют, между доннановскими потенциалами возникает мощное электростатическое поле (порядка 10^8 В/м [38]). В нем погруженные оппозитные аминокислотные группы ионизируются, образуя трансмембранные диполи. В дальнейшем у нас появятся основания назвать их во-

ՍԵՂԻՐ ԵՎ ՐՐԹՅՈՒՆ. 2006. Հատ. 3. Ս. 2. ISSN 2078-9181 (տպագիր), ISSN 2078-9599 (էլեկտրոնային)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

ротными зарядами (ВЗ). Некомпенсированные доннановские потенциалы внутри БЛМ и мембранный потенциал *u* определяют электростатический профиль мембраны (рис. 7). Электростатическое притяжение решеток ВЗ дополнительно погружает расщепленные цепи рецептора в мембрану, смещая гидрофильно-гидрофобные границы внутрь бислоя.

Погружение цепей рецептора в БЛМ перемещает межфазные границы. Похоже, что они проходят не по границам БЛМ, а внутри его — по зарядам противолежащих подслоев. Поликар [40] отмечал, что средняя электронно-прозрачная «липидная» зона клеточной мембраны имеет толщину 2.5–5.0 нм, варьирующую в зависимости от условий. По данным [38] расстояние между осмиофильными (т.е., вероятно, и гидрофильными) слоями меняется от 1.4 до 2.2 нм при изменении pH среды от 7 до 9. В обоих случаях данные искажены осреднением и далее используются как ориентировочные.

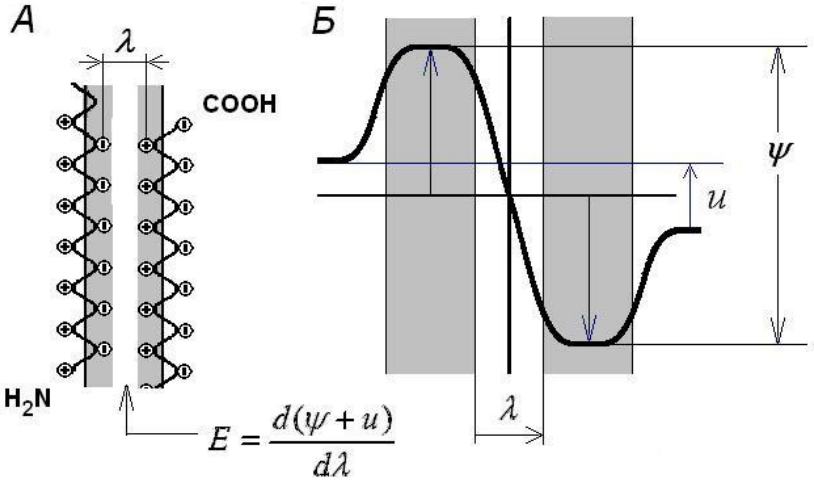

Рис. 7. Трансмембранное взаимодействие смежных рецепторов. *А* — схема взаимодействия решеток зарядов. *Б* — распределение сумм двух доннановских и нернстровского потенциалов внутри мембраны [26].

Рис. 1, 6 и 7 показывают, что **рецептивный кластер подобен заряженному конденсатору с пластинами на упругой подвеске.** Сотни тысяч таких кластеров в виде малоподвижных островков оккупируют перисинаптическую мембрану нейрона. Полипептидный каркас связывает расщепленные компоненты рецепторов, заставляя их внемембранные части зеркально повторять перемещения зарядов в центре липидной зоны. Деполяризация выталкивает концевые части рецепторов из БЛМ вовне и внутрь клетки одновременно. При гиперполяризации они погружаются в БЛМ встречно. Эти перемещения сопровождаются деполяризационными и гиперполяризационными конформационными переходами (ДКП и ГКП), они определяют закрытие, открытие и инактивацию ионных каналов.

Важные детали ДКП и ХКП, в том числе существование трех конформационных состояний рецептивного кластера, выявляют его вольт-конформационные характеристики (ВКХ). Они выводятся из баланса электростатических P_e, химических P_c и упругих сил P_m, действующих на кластер:

$$P_e + P_c + P_m = 0 \qquad (1)$$

ՍԹԵՀ Ռ Ի Ռ Ռ Ի Ֆ Ի . 2006. Ս Ռ Ֆ. 3. Ս. 2. ISSN 2078-9181 (Ֆ Ս Ի.), ISSN 2078-9599 (ՏՄՄՕՀՄ)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

Рис. 8 поясняет направление сил и создаваемое ими внутримембранное давление. Эти силы зависят от переменных E, ρ, λ, k и Y — напряженности поля, концентрации зарядов в среде, расстояния между решетками зарядов, конформационного ограничения и модуля Юнга боковых групп полипептидных цепей.

$$P_e + P_c = \frac{\varepsilon}{2}\left(\frac{u_m}{\lambda} + \frac{\rho}{\varepsilon}\cdot\lambda\right)^2, \qquad P_m = Y\int_{\lambda_0 - k\lambda_0}^{\lambda - k\lambda_0}\frac{d\lambda}{\lambda} = Y\ln\frac{\lambda - k\lambda_0}{\lambda_0 - k\lambda_0} \qquad (2)$$

Здесь в скобках — компоненты напряженности поля u_m/λ и $\rho\lambda/\varepsilon$, вызванные соответственно мембранным и доннановским потенциалами, ε — диэлектрическая постоянная, λ и λ_0 текущее и начальное расстояния между зарядами.

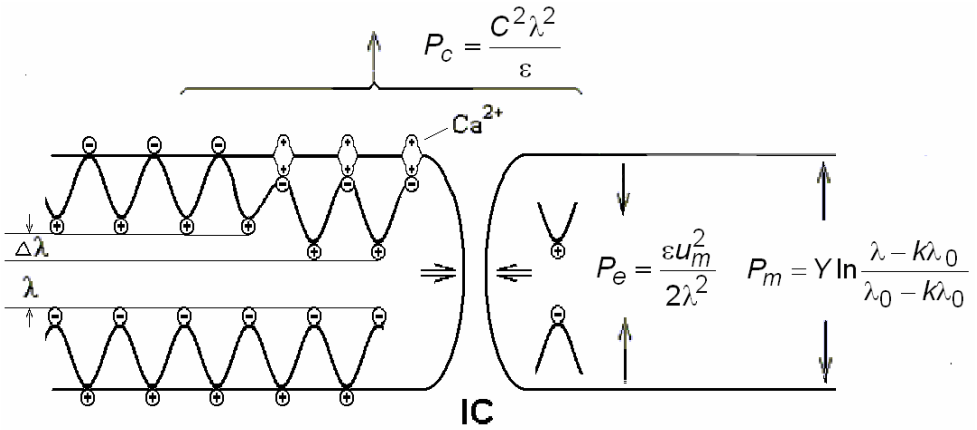

Рис. 8. Баланс трансмембранных сил на рецептивном кластере. Полые стрелки — внутрикластерное давление. Оно передается каналу (IC), если рецепторы, окружающие канал объединены в кластер (димеризованы [16]).

Химический компонент P_c выводится из уравнения Пуассона.

$$\frac{\partial^2\psi}{\partial\lambda^2} = -\frac{\rho}{\varepsilon} \qquad (3)$$

Его интегрирование по λ дает доннановские компоненты напряженности поля E_c:

$$E_c = -\frac{\partial\psi}{\partial\lambda} = \frac{\rho}{\varepsilon}\lambda \qquad (4)$$

Сопротивление перемещению зарядов P_m выведено из закона Гука, где Y — модуль Юнга; k —ограничение подвижности зарядов ($0 < k \le 1$); $k\lambda_0$ — расстояние предельного сближения зарядов, за которым $Y \to \infty$. Дополнительное сближение возможно, т. к. k уменьшается при присоединении ионов H^+ и Ca^{2+}. Подставляя эти данные в баланс сил и используя $y = \lambda/\lambda_0$, получим уравнение:

$$\left(\frac{u_m}{\lambda_0 y} + \frac{\rho}{\varepsilon}\cdot\lambda_0 y\right)^2 = 2\frac{Y}{\varepsilon}\ln\frac{1-k}{y-k} \qquad (5)$$

Откуда

ᴜᴛᴇᴄʜ ʀ ʜ ʀ ʀ [ϕ] . 2006. J r ᴛ. 3. ᴜ. 2. ISSN 2078-9181 (ᴛ.j.ᴊ.), ISSN 2078-9599 (ᴛ.ᴄ.ᴛ.O.ᴄ.)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

$$u_m = By\sqrt{\ln\frac{1-k}{y-k} - Ay^2} \qquad (6)$$

где $A = \lambda_0\rho/\varepsilon$ и $B = \lambda_0\sqrt{2Y/\varepsilon}$ — константы. Для $\lambda_0 = 1.4\cdot10^{-9}$ м, $\varepsilon = 10\cdot8.85\cdot10^{-12}$ Ф/м [38], и $Y = 0.67\cdot10^6$ Н/м^2 [39], получим $B = 0.12$. Временно исключив химические влияния ($A = 0$) можно построить вольт-конформационные характеристики (ВКХ) $y = f(B, u_m, k)$, представленные на рис. 9. На примере $k = 0.23$ ВКХ демонстрирует, как увеличение u_m сближает заряженные подслои МРК, причем в позиции 1 происходит скачок — *гиперполяризационный конформационный переход* (ГКП) в позицию 2. Дальнейшее увеличение МП асимптотически уменьшает расстояние между зарядами, приближая его к несжимаемому слою ($k\lambda_0$).

Возврат кластера в разобщенную конформацию — *деполяризационный конформационный переход* (ДКП) — происходит при меньшем мембранном потенциале, чем ГКП. При $k < 0.308$ ВКХ содержит гистерезисный участок 1–2–3–4–1 (заштрихован). Его ширина зависит от k — ограничений на конформационную подвижность зарядов. *В разобщенной конформации, когда подслои МРК выталкиваются из мембраны, баланс сил дополняется поверхностными силами адгезии и полимеризации* [35, 36]. Они *консолидируют* кластер, фиксируя возросшее значение *k.* Анализ (6) показывает [34], что гистерезисные свойства ВКХ исчезают при

$$k = k_s = 2/(e^{3/2} + 2) \cong 0.308 \qquad (7)$$

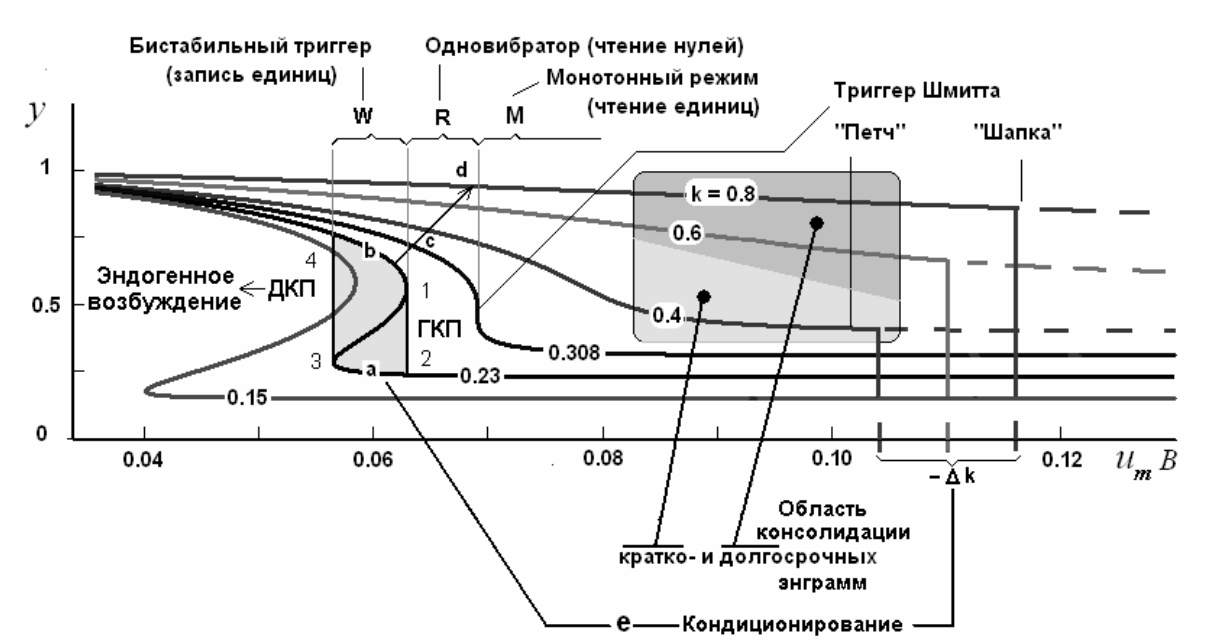

Рис. 9. Характеристики молекулярного триггера (МРК) в зависимости от мембранного потенциала (u_m) и их эволюция в зависимости от уменьшающейся конформационной подвижности воротных зарядов (1 – k).

Нарастающие конформационные ограничения k = 0.15, 0.23, 0.308, 0.4, 0.6, 0.8 определяют консолидационную эволюцию МРК. В пределах гистерезисного участка **МРК действует как молекулярный триггер.** Его состояния «**a**» и «**b**» есть следствия деполяризационного и гиперполяризационного конформационных переходов (ДКП и ГКП) кластера**.** В зависимости от мембранного потенциа-

ᴜᴛᴇᴄʜ ʀ ᴇ ʟ ʀ ʀ [ϕ ʟ . 2006. J r ᴛ. 3. ᴜ. 2. ISSN 2078-9181 (ᴛ.j.ɥ.), ISSN 2078-9599 (ᴛ.ᴄ.ᴏ.ᴄ)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

ла (МП) и ограничений на подвижность ВЗ, свойства рецептивного кластера *четырежды* качественно меняются: в области W ($Bu_{ДКП} < Bu < Bu_{ГКП}$) он действует как **бистабильный триггер,** в области R ($0.308 > Bu > Bu_{ГКП}$) — как **одновибратор,** в случае $k = 0.308$ кластер становится **триггером Шмитта,** а далее переходит к **континууму монотонных ВКХ** ($k > 0.308$), которые соответствуют консолидации.

Действие химических сил на ВКХ представлено на рис. 10. Они заданы переменной концентрацией медиатора $A_0<A_1< \ldots <A_3$ в центре синаптической ловушки, ограничением на конформационную подвижность ВЗ, $k = 0.23$, и упругими свойствами МРК полипептидных цепей, $B = 1.2$. Повышение концентрации медиатора деформирует ВКХ. При пересечении кривой A_2 с *мембранным потенциалом* u_0 возникает **химический конформационный переход** (ХКП). Его можно вызывать *для любого значения абсциссы* в пределах от ДКП до потенциала, который определяется точкой перегиба ВКХ для $k = 0.308$.

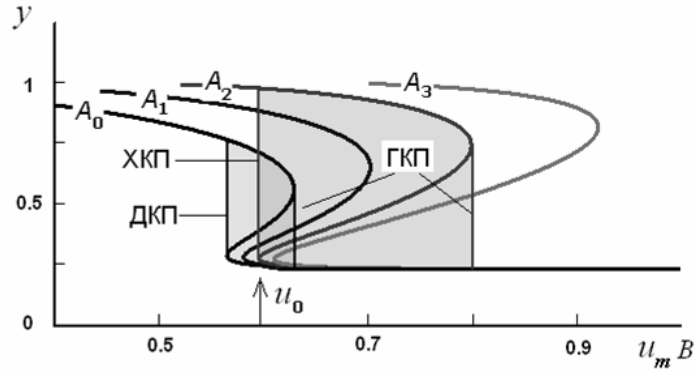

Рис. 10. Химическая инициация конформационного перехода МРК при повышении концентрации медиатора $A_0<A_1<A_2<A_3$.

Освобожденный квант энергии (фонон, конформон), активирующий эндогенный усилительный механизм, пропорционален площади гистерезисных петель. Гистерезис заметно больше при ХКП, чем при ДКП. **Прирост энергии обеспечивается химическим сродством медиатора и рецепторов МРК.** Оба механизма — ДКП и ХКП — инициируют удлинение электростатической «пружины». Но ДКП является результатом ее ослабления, а ХКП — результатом ее дополнительного растяжения. *Химический запуск эндогенного спайка оказывается более мощным*, чем в случае деполяризации. Кривые на рис. 6 носят качественный характер, т.к. формулы (3–6) не учитывают механизм действия медиатора по принципу «ключ–замок».

Перечислим свойства рецептивного кластера и их следствия.

1. Дискретные конформационные состояния трансмембранного триггера соответствуют погруженным «**a**» и всплывшим «**b**» боковым цепям рецепторов по обе стороны БЛМ.

2. Конформационные состояния «**a**» и «**b**» соответствуют разным энергетическим уровням. **Энергия, аккумулируемая в межуровневом переходе ГКП и освобождаемая в ДКП или ХКП** (площадь гистерезисной петли)**,** зависит от k.

3. Эти энергетические (и пусковые) свойства теряются в процессе иммобилизации ВЗ, когда $k \to 1$, и гистерезисная петля исчезает.

4. **Химически инициированный конформационный переход (ХКП) освобождает значительно больший квант энергии.** Поэтому химические механизмы адресации МРК являются основными для эндогенного возбуждения нейрона.

5. Освобождение энергии, запасенной МРК можно инициировать тремя стимулами — взаимодействием кластера метаботропных рецепторов с агонистами, удалением ионов кальция, например, действием кальмодулина ($+\Delta k$ — см. рис. 4 и 5) и деполяризацией.

ՍԹՀՐ ԱՅՐՔՅԼ. 2006. Հատ. 3. Ս. 2. ISSN 2078-9181 (տպագիր), ISSN 2078-9599 (էլեկտրոնային)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

6. Бистабильные конформационные режимы W благоприятны для записи информации, а моностабильные R — для ее считывания.

Итак, рецептивный кластер, переключая состояния «**a**» и «**b**», переходя далее в состояния «**c**» и «**d**» при обездвижении зарядов ($+\Delta k$ — см. рис. 3 и 4) и сохраняя возникшие негистерезисные конформации, может служить элементом памяти. Область консолидации — возрастающие значения $k = 0.23$, 0.308, 0.4, 0.6, 0.8 — выделены на рис. 4 затенением.

Дихотомическое управление конформационными процессами МРК, представленное как формирование элементов «0» или «1» энграммы, схематизировано на рис. 11.

Запись нуля соответствует нижней части рисунка, где обратимые конформационные переходы между двумя дискретными состояниями МРК (**a**↔**b**) происходят в *режиме R*, т.е. при общем гиперполяризационном смещении мембранного потенциала (МП). Здесь МРК действует как одновибратор: стимул вызывает деполяризационный конформационный переход (ДКП), а его снятие — гиперполяризационный конформационный переход (ГКП) — возврат в состояние **a**. Амплитуда стимула, очевидно, должна превышать ширину гистерезисной петли на вольт-конформационной характеристике (ВКХ), а конформационное состояние **b** должно быть кратковременным. Совпадение адресных сигналов с ТПСП (или отсутствием ВПСП) восстановит начальную конформацию по схеме **a**→**b**→**a**. Такой МРК сохранит гистерезисные свойства, что означает нуль энграммы — «0».

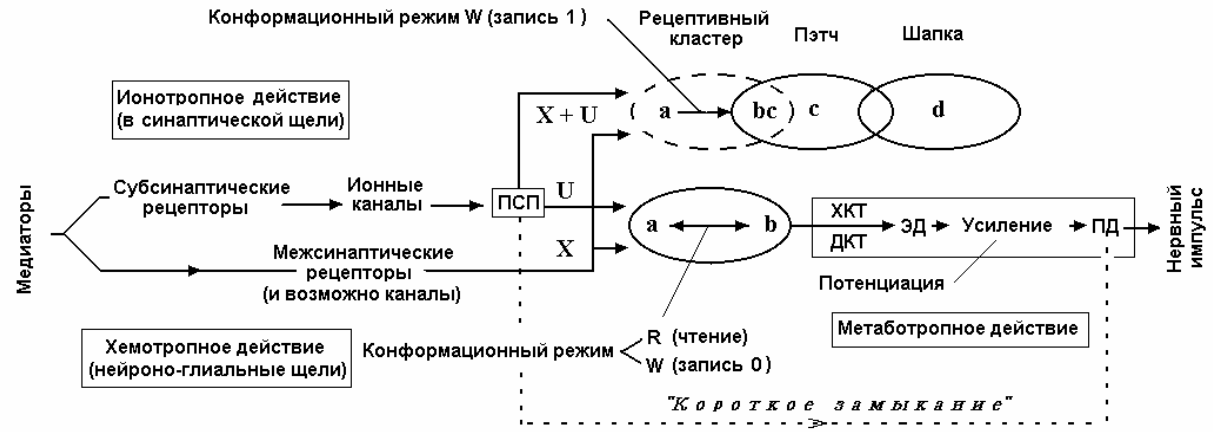

Рис. 11. Эволюция конформационных состояний МРК: X и U — химические и электрические стимулы, X+U — их совмещение. Режимы записи W (верхний канал) или чтения R (нижний канал) задаются смещением МП нейрона. Он запускается химически или электрически индуцируемыми конформационными переходами ХКП и/или ДКП. Пунктир показывает прямую деполяризацию (ПД) нейрона в обход эндогенного усилителя (вызванный спайк).

В режиме W, т.е. при понижении МП и бистабильных конформациях **a**—**b**, возможен необратимый переход МРК из **b** в континуум монотонных состояний **c**—**d** по схеме **a**—**b**→**c**→**d** (верхняя часть рис. 7)**.** Это произойдет, если состояние **b** сочетается с ВПСП на время, достаточное для потери конформационной подвижности МРК. Условие совмещения химического и электрического стимулов обозначено как (X+U). Напомним, что совмещение адресации с ВПСП усугубляет выталкивание цепей МРК из БЛМ и дольше удерживает их в зоне, где в баланс сил включаются адгезия и полимеризация [35, 36]. Они уменьшают конформационную подвижность МРК, и его вольт-конформационная характеристика (ВКХ) становится монотонной, переходя границу конформационного гис-

ᴜᴛᴇᴄʜ ʀᴇʟᴀᴛᴇᴅ. 2006. Iss. 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
SPIIRAS Proceedings. 2006. Issue 3. V. 2. ISSN 2078-9181 (print), ISSN 2078-9599 (online)
www.proceedings.spiiras.nw.ru

терезиса ($k > 0.308$, см. [34]). Это позволяет записать единичный элемент энграммы — «1»

Независимо от конформационных режимов R или W и эволюции конформационных состояний МРК, а именно: **a**↔**b** (запись нуля) или **a**→**b**→**c**→**d** (запись единицы), в обоих случаях переход **a**→**b** освобождает квант энергии. Он активирует второй переносчик, вызывая *при записи* эндогенное возбуждение (ЭВ) и «спонтанный» спайк. *При воспроизведении* спайки будут возникать только на гистерезисных МРК, т.е. нули энграмм будут воспроизводиться как единицы, а единицы — как нули. Таким образом, энграмма воспроизводится инверсно по отношению к записи. Повторная инверсия, например, с помощью тормозных синапсов восстанавливает запись.

7. Заключение

Движение медиаторов в нейроно-глиальных щелях влияет на локализацию нейрорецепторов. Рецепторы и каналы, удерживаемые постсинаптическим уплотнением, оказываются ионотропными. Рецепторы, вытесненные из синаптической щели, кластеризуются у квазистационарных точек, образуя на нейроне мозаику из 10^4–10^6 метаботропных рецептивных кластеров (МРК). Каждый МРК подобен молекулярному триггеру, один из его конформационных переходов вызывает эндогенное возбуждение нейрона и «спонтанный» спайк.

Мозаика МРК характеризует запас метаботропной активности нейрона и потенциальную емкость его памяти. Тормозно-возбудительная конфигурация синапсов в окрестности каждого МРК вместе с пре- и постсинаптическими задержками определяет конформирующий его импульсный паттерн — адрес этого МРК.

Конформации МРК зависят от концентрации медиатора, мембранного потенциала и конформационной подвижности рецепторов в кластере. Его вольт-конформационная характеристика (ВКХ) может быть гистерезисной (моностабильная или бистабильная конформации) или монотонной. В первом случае обе конформации дискретны и обратимы; третья конформация необратима, но ее можно разрушить гиперполяризацией («кондиционирование»), восстановив гистерезис.

Медиаторы, интерферирующие за пределами синапсов, управляют локальными конформациями МРК, а поляризация мембраны определяет, будут ли эти трансмембранные триггеры бистабильными или моностабильными. Химическая селекция МРК *в бистабильном режиме* в сочетании с ПСП определяет формирование элемента энграммы. Сочетание адресации с ВПСП переводит МРК в третье (негистерезисное) конформационное состояние. При отсутствии ВПСП или действии ТПСП МРК возвращается в исходное гистерезисное состояние. В первом случае формируется «1» энграммы, во втором — «0».

Дополнительным условием формирования «1» является длительность удержания кластера в «разобщенной» (деполяризационной) конформации. Задержка должна быть достаточной, чтобы адгезия и полимеризация рецепторов [35, 36] обездвижили их димерные связи (иммобилизация воротных зарядов, возможно, с участием клатрина [37]). Задержкой управляют вариации ПСП (ВПСП — удлиняет, ТПСП — укорачивает).

В моностабильном режиме такие задержки отсутствуют, что позволяет читать энграммы без их разрушения. Этот режим минимизирует время разобщенного состояния кластера, предотвращая полимеризационные изменения.

Однако «1» и «0» энграмм при считывании будут представлены инверсно как «0» (гистерезис отсутствует и спайк не возникает) и «1» (возникающий ХКП инициирует эндогенный спайк). Для восстановления записанной последовательности в первоначальном виде повторной инверсии, например, с помощью тормозных синапсов, как это сделано в клетках Пуркинье и Гольджи мозжечка.

Таким образом, метаботропная активность нейронных популяций по своим механизмам и свойствам ближе к компьютерам, чем к современным нейрокомпьютерам. Гипотеза синаптической пластичности оказывается не востребованной, но электрическая активность синапсов остается важным инструментом формирования энграмм.

Литература

1. *Kullmann D. M., Ruiz A., Rusakov D. M., Scott R., Semyanov A., Walker M. C.* Presynaptic, extrasynaptic and axonal GABAA receptors in the CNS: where and why? // Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2005. Vol. 87, no. 1. P. 8733–8746.
2. *Семьянов А.* Диффузная внесинаптическая нейропередача посредством глутамата и ГАМК [Электронный документ] // <http://www.biomednet.ru/content/view/57/57> (по состоянию на 2005 г.)
3. *Экклз Дж*. Тормозные пути центральной нервной системы. М.: Мир, 1971. 168 с.
4. *Habliz J. J., Jonston D.* Cell. Mol. Endogenous nature of spontaneous bursting in hippocampal pyramidal neurons // Neurobiol. 1981. Vol. 1. P. 325–334.
5. *Прибрам К.* Языки мозга. М.: Прогресс, 1975. 467 с.
6. *Mednikova Yu. S., Karnup S. V., Zhadin M. N.* The two models of dendritic propagation // Proceedings of the 1-st International symposium on electrical activity of the brain. Mathematical models & analytical methods. Puschino, 1997. P. 79.
7. *Соколов Е. Н.* Нейронные механизмы памяти и обучения. М.: Наука, 1981. 140 с.
8. *Johansson S., Arhem P.* Single channel currents trigger axon potentials in small cultured hyppocampal neurons // Proc. Nat. Acad. of Sci. USA. 1994. Vol. 91. P. 1761–1765.
9. *Шуранова Ж. П., Гвоздикова З. М.* Реакция нейронов сенсомоторной области коры на ее прямое электрическое раздражение // Исследование организации нейронной деятельности в коре больших полушарий головного мозга. М.: Наука, 1971. С. 158–180.
10. *Maggio R., Barbier P., Fornai F., Corsini G. U.* Functional role of the third cytoplasmic loop in muscarinic receptor dimerization // J. Biol. Chem. 1996. Vol. 271. P. 31055–31060.
11. *Soyer O., Dimmic M. W., Neubig R. R., Goldsein R. A.* Using evolutionary methods to study G-protein coupled receptors // University of Michigan. Ann. Arbor. 2005. MI 48109–1055.
12. *Хаггис Дж., Михи Д., Мюир А., Робертс К., Уокер П.* Введение в молекулярную биологию. М.: Мир, 1967. 434 с.
13. *Бергельсон Л. Д.* Биологические мембраны. М.: Наука, 1975. 183 с.
14. *Lim R., Alvarez F. J., Walmsley B.* Quantal size is correlated with receptor cluster area at glycinergic synapses in the rat brainstem // Journal of Physiology. 1999. Vol. 516, 2. P. 505–512.
15. *Zoli M., Agnati L. F., Hedlund P., Li X. M., Ferre S. and Fuxe K.* Receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in nerve cells // Mol. Neurobiol. 1993. Vol. 7. P. 293–334.
16. *Maggio R., Barbier P., Colelli A., Salvadori F., Demontis G., Corsini G. U.* G Protein-Linked Receptors: Pharmacological Evidence for the Formation of Heterodimers // J. Pharmacol. Expr. Ther. 1999. Vol. 291. P. 251–257.
17. *Bezanilla F., Perozo E., Papazian D. M. Stefani E.* Molecular basis of gating charge immobilization in Shaker potassium channels // Science. 1991. Vol. 254, no 5032. P. 679–683.
18. *Lujan R., Roberts J. D., Shigemoto R., Ohishi H., Somogyi P.* Differential plasma membrane distribution of metabotropic receptors mGluR1 alpha, mGluR2 and mGluR5, relative to neurotransmitter release sites // J. Chem. Neuroanat. 1997. Vol. 13. P. 219–241.
19. *Blanpied T. A., Scott D. B., Ehlers M. D.* Dynamics and regulation of clathrin coats at specialized endocytic zones of dendrites and spines // Neuron. 2002. Vol. 36. P. 435–449.
20. *Agnati L. F., Zoli M., Stromberg I., Fuxe K.* Intercellular communication in the brain: Wiring versus volume transmission // Neurosci. 1995. Vol. 69. P. 711–726.
21. *Sykova E., Mazel T., Vargova L., Vorisek I., Prokopova-Kubinova S.* Extracellular space diffusion and pathological states // Progress in Brain Research. 2000. Vol. 125. P. 155–178.

22. *Roche K. W., Standley S., McCallum J., Ly C. D., Ehlers M. D., Wenthold R. J.* Molecular determinants of NMDA receptor internalization [Электронный документ] // Nature Neuroscience. 2001. Vol. 4, no. 8. P. 794–802. <doi:10.1038/90498>.
23. Klauck T. M., Scott J. D. The postsynaptic density: a subcellular anchor for signal transduction enzymes // Cell Signal. 1995. Vol. 7. P. 747–757.
24. *Kennedy, M. B*. The postsynaptic density // Curr. Opin. Neurobiol. 1993. Vol. 3. P. 732–737.
25. *Ehlers M. D., Mammen A. L., Lau L. F., Huganir R. L.* Synaptic targeting of glutamate receptors. // Curr. Opin. Cell Biol. 1996. Vol. 8. P. 484–489.
26. *Радченко А.Н.* Двухканальное управление нейронной памятью // Труды международной конференции «Устойчивость и процессы управления (SCP'2005)». Т. 2. СПб.: 2005. С. 1173–1182.
27. *Hanson J. E., Smith Y.* Cell-adhesion molecules in memory formation // Journal of Neuroscience. 1999. Vol. 19(15). P. 6488–6496.
28. *Kruk P. J, Korn H., Faber D. S***.** The effects of geometrical parameters on synaptic transmission: a Monte Carlo simulation study // Biophysical Journal. 1997. Vol. 73. P. 2874–2890.
29. *Nieuwenhius R*. Comparative aspects of volume transmission, with sidelight on other forms of intercellular communication // Progress in Brain Research. 2000. Vol. 125. P. 49–126.
30. *Радченко А. Н.* Оптимизация распределенной ассоциативной памяти со случайной организацией // Биофизика. 1993. Т. 38, вып. 2. С. 294–299.
31. *Радченко А. Н.* Межуровневые отношения в нейронной памяти: внесинаптическая рецепция медиаторов, потенциация, спонтанная активность // Успехи физиологических наук. 2002. Т. 33, № 1. С. 58–76.
32. *Радченко А. Н.* Ассоциативная память. Нейронные сети. Оптимизация нейропроцессоров. СПб.: Наука, 1998. 261 с.
33. *Радченко А. Н.* Информационные механизмы нейронной памяти и модели амнезий. СПб.: Анатолия, 2002. 297 с.
34. *Радченко А. Н.* Влияние подвижности воротных зарядов на вольтамперные характеристики возбудимых мембран // Биофизика. 1996. Т. 41, № 3. С. 625–635.
35. *Kloboucek A., Behrisch A., Faix J. and Sackmann E.* Adhesion-Induced Receptor Segregation and Adhesion Plaque Formation: A Model Membrane Study // Biophys J. 1999. Vol. 77. P. 2311–2328.
36. *Schmidt R.* Cell-adhesion molecules in memory formation // Behavior Brain research. 1995. Vol. 66. P. 65–72.
37. *Mueller V. J., Wienisch M., Nehring R. B., Klingauf J.* Monitoring Clathrin-Mediated Endocytosis during Synaptic Activity // The Journal of Neuroscience. 2004. Vol. 24(8). P. 2004–2012.
38. *Coster H. G. L*. Electromechanical stresses and the effect of pH on membrane structure // BBA. 1975. Vol. 382. P. 142–146.
39. *Пасечник В. И., Гианик Т.* Искажение структуры и упругих свойств бислоя при встраивании ионных каналов и переносчиков // Биофизика мембран. М.: Наука, 1981. С. 98–113.
40. *Поликар А.* Молекулярная цитология мембранных систем животной клетки. М.: Мир, 1982. 158 с.