

# Ионотропные и метаботропные реакции нейрона как инструменты нейронной памяти

А. Н. Радченко

Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН

[radch@spiras.nw.ru](mailto:radch@spiras.nw.ru)

**Аннотация.** Рецепторы, взаимодействуя с мембраной, медиаторами, ионными каналами и между собой, образуют на плазматической мембране нейрона мозаики ионотропных и метаботропных рецептивных кластеров (ИРК и МРК). Эти кластеры имеют три состояния — два активных с дискретными конформационными переходами и одно десенсибилизированное, оно представлено континуумом аналоговых состояний. Конформационные переходы ИРК и МРК трансмембранно передают сигналы, но разными способами: первые генерируют постсинаптический потенциал (ПСП), вторые — активируют вторичный посредник. В активном состоянии МРК функционируют как бистабильные (W) или моностабильные (R) молекулярные триггеры — в зависимости от мембранного потенциала. Это позволяет МРК записывать или воспроизводить энграммы. Исследовано формирование ИРК и МРК и их реакции на электрические и химические стимулы. Совместное их действие переводит МРК в третье (десенсибилизированное) состояние, где адгезия обездвиживает рецепторы. В ИРК такое уменьшение конформационной подвижности иммобилизует воротные заряды и инактивирует проводимость каналов, а в МРК — формирует элемент энграммы. Конформационные свойства МРК объясняют механизмы кратковременной и долговременной памяти и расслоение энграмм по возрасту. Вместе с синаптическим окружением мозаика МРК образует синаптически адресуемую запоминающую среду с опознающей выборкой информации, где запись (W) и воспроизведение (R) чередуются соответственно с динамикой корковых потенциалов.

## 1. Введение

Действие синапсов не ограничено субсинаптическими рецепторами и каналами. Медиаторы распространяются за пределы синапсов (spillover), интерферируя в нейроно-глиальных щелях и действуя на перисинаптические рецепторы. Их конформационные изменения активируют метаболические реакции нейрона, переходящие в эндогенные спайки. В отличие от субсинаптически вызванных (ионотропных) реакций, эндогенные спайки называют также фоновыми, паракринными или спонтанными. Вопреки названию эта активность детерминирована, зависит от входных сигналов и определяет выходные реакции нейрона [1]. Спонтанная активность исчезает под наркозом и при охлаждении, но всегда сопровождает состояние бодрствования. Ионотропная активность сохраняется в условиях наркоза и охлаждения, когда информационные функции мозга выключены. Это интересно, т. к. модели нейронных сетей и их приложения к искусственному интеллекту основаны только на субсинаптических реакциях нейронов. Цель данной статьи — разработать основы теории реальных нейронных сетей с учетом не только ионотропной, но и метаботропной активности, а также их взаимодействия.

Далее рассмотрены три аспекта проблемы.

Первый — анализирует чувствительность метаботропных и ионотропных рецептивных кластеров (МРК и ИРК) к медиаторам и электрическому полю в

связи с локализацией ИРК и МРК на мембране. Благодаря гистерезисно-конформационным свойствам МРК действуют как триггеры, запуская генерацию эндогенного спайка при взаимодействии с медиаторами и электрическим полем — постсинаптическими потенциалами (ПСП) ближних синапсов. Мозаика из  $10^3$ – $10^5$  таких молекулярных триггеров подобно мелким островкам покрывает плазматическую мембрану нейрона. Каждый МРК является детектором локальной внеклеточной концентрации медиаторов. Множество МРК вместе с адресующими их окрестными синапсами формирует запоминающую среду, сочетающую в себе свойства оперативной и постоянной памяти. Адресацией называется локализация на данном МРК совокупности химических стимулов, достаточная для изменения его дискретного конформационного состояния.

Второй аспект посвящен консолидации памяти — исследованию гистерезисно-конформационных свойств МРК, переключаемых химическими и электрическими стимулами. В зависимости от мембранного потенциала МРК действует как бистабильный или моностабильный триггер, обеспечивая функции записи (W) и воспроизведения (R) энграмм соответственно. Показано, как сочетание химического и электрического стимулов присоединяет к конформационному процессу адгезионно-полимеризационные силы, переводя МРК в континуум монотонных состояний. Они определяют степень консолидации этого элемента энграммы и соответственно кратко- или долговременную память. Гиперполяризация мембраны стирает эту информацию, возвращая кластеру гистерезисные свойства. В экспериментах с воротными токами такую операцию называют кондиционированием.

Третий аспект касается адресации МРК окружающими его возбуждающими и тормозными синапсами. Их пространственная конфигурация, пре- и постсинаптические задержки, а также порогово-гистерезисные свойства МРК определяют набор паттернов, которые способны обеспечить когерентный приход порций возбуждающих синаптических медиаторов к МРК и исключить когерентные тормозные стимулы. В адресном пространстве такой набор паттернов образует область, называемую далее адресным доменом. Попадание в эту область паттерна внешних сигналов определяет выборку (адресацию) данного элемента памяти, а размер этой области (число паттернов) определяет ее опознающие свойства.

Переходя к подробному изложению, отметим, что рассмотренные свойства МРК — этого молекулярного триггера — состоят в том, что два из его состояний характеризуются различными энергетическими уровнями, а их разность в виде фонона (конформона), освобождаясь в одном из конформационных переходов, способна инициировать цепь взрывообразно расширяющихся внутриклеточных метаболических реакций. Такой квантово-энергетический аспект работы МРК роднит наш подход с новым физическим направлением исследований в информатике, называемым квантовые компьютеры [2]. Молекулярные триггеры — это агрегаты рецептивных молекул, сшитые димерными связями. Принцип димеризации рецепторов переключается с димерной парадигмой иммунологической памяти [3]. Димерные молекулярные агрегаты другого типа (ДНК, РНК), как известно, являются основой также и генетической памяти. Новый подход к анализу молекулярных, биофизических и информационных процессов в реальных нейронных сетях открывает в этой области знаний пер-

спективу, подобную той, которая была реализована в генетике после открытия молекулярных основ генетического кода.

## 2. Локализация нейрорецепторов относительно синапсов и разделение ионотропных и метаботропных функций

### 2.1. Конформационная чувствительность МРК

Обоняние обнаруживает несколько молекул, зрение — несколько квантов света. Такую чувствительность обеспечивают метаботропные рецепторы и внутриклеточные механизмы химического усиления [4]: "конформация одной рецептивной молекулы активирует много молекул трансдуцина<sup>1</sup>, каждая из них инактивирует сотни молекул цГМФ". За счет такого взрывообразного высвобождения метаболической энергии первичный сигнал возрастает в  $10^4$ – $10^7$  раз. Этого достаточно для передачи сигнала между молекулярно-мембранным и мембранно-клеточным уровнями. Метаболический процесс завершается эндогенной деполяризацией (ЭД) начального сегмента аксона и генерацией "спонтанного" спайка. Этот механизм действует как в сенсорных, так и центральных нейронах. Но рецепторы сенсорной клетки настроены на специфические внешние влияния, а рецепторы нейрона — на молекулы лигандов или их комбинаций. Усилительный механизм ЭД позволяет нейрону, как и сенсорной клетке, легко преодолевать грубость механизма прямой деполяризации (ПД), обусловленную, как известно, низким емкостным импедансом клетки.

Действие ЭД и ПД отличается локализацией пусковых стимулов на мембране нейрона. В случае ЭД спайк инициируется одним из многих тысяч МРК в результате интерференции тормозных и возбуждающих медиаторов, секретлируемых двумя–тремя десятками разномодалых синапсов из ближней окрестности МРК. Пусковой стимул в этом химическом коктейле, действующем на МРК, локализован, далее требуется внутриклеточное усиление. В случае ПД наблюдается обратное отношение — для деполяризации начального сегмента аксона необходима суммация многих локальных возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП). Обычно они рассредоточены по мембране. Метаболическая поддержка здесь не требуется. Надпороговый суммарный ВПСП, стремящийся направить передачу сигнала мимо хемочувствительного усилительного механизма, подобен его "короткому замыканию". Информация, представленная на мембране нейрона конформационными состояниями МРК, при этом не используется.

*Для эндогенного возбуждения нейрона нужна потенциация эндогенного усилительного механизма. Ее вызывает, например, краткая гиперполяризация: по ее окончании нейрон генерирует серию эндогенных спайков (off-реакция). Потенциацию другого рода — долговременную — можно вызвать, интенсифицируя метаболические процессы ритмическим раздражением клетки. С помощью усилительного механизма реакция на конформационный сигнал передается на расстояние порядка 300 - 400 мкм от удаленных дендритов к соме и аксо-*

<sup>1</sup> В данном примере это родопсин.

ну без возбуждения мембраны дендритов [5]. Периферические синапсы, не вызывая достаточных суммарных ВПСП, способны инициировать лишь конформационные эффекты и последующее эндогенное усиление, перерастающее в ПД и генерацию «спонтанного» спайка. Этот неудачный термин порожден трудностями регистрации локальных конформационных изменений и традицией судить о реакции по ее электрическим проявлениям. Кроме того, эндогенное усиление часто сопровождается заметной деполяризацией клетки, которая появляется в форме пьедестала под спайком, маскируя инициирующий процесс. Поэтому процессы МРК–усиление–ЭД–ПД–спайк и ИРК–ПД–спайк трудно различить, особенно средствами электрической регистрации. Исключение показано на рис. 1, где метаботропные спайки не маскируются деполяризацией и возникают на фоне гиперполяризации [6].



Рис. 1. Спайк, возникающий на фоне развития ТПСП [6]. Калибровка 250 мкв и 20 мсек. Осциллограмма показывает относительную независимость пусковых механизмов "спонтанной" активности от поляризации мембраны.

Часто нейроны генерируют спайки, синаптическая активация которых не установлена. Поэтому к эндогенным спайкам естественно причислить пейсмекерную активность. Усилительные свойства пейсмекерного механизма отмечены экспериментально [7]. Отметим и другое сходство: пейсмекерные спайки инициируются кальцием, освобождаемым из внутриклеточного депо, а в случае метаботропных спайков тот же кальций может инициировать усиление как вторичный посредник. На рис. 2 приведен пример "спонтанной" активности в клетках культуры гиппокампа на стадии, когда они не имеют синаптических контактов, но имеют рецепторы и каналы. Здесь несинаптический процесс инициации спайка похож на пейсмекерный, но активность клеток псевдослучайна [8]. Авторы установили, что спайк сопровождается открытием одиночного ионного канала. По-видимому, он встроен в МРК, но заведомо не достаточен для ПД. Однако спайк возникает: конформационный переход МРК запускает эндогенный усилительный механизм, который деполяризует клетку. Деполяризация, как видно из рис. 2 может быть достаточной или недостаточной для открытия канала. Но если он открылся, то деполяризация усугубляется, облегчая генерацию спайка.

Интересно, что авторы этого исследования видят детерминистский смысл такой "спонтанной" импульсации в выполнении клеткой своей генетической программы развития — установления синаптических (или десмосомных) связей с другими нейронами. Благодаря эндогенным механизмам клетка может осуществлять сигнализацию не только внутрь клетки (outside-in signalling), но и изнутри наружу (inside-out signalling), как в данном примере.

Другим примером могут служить клетки Пуркинье (КП) мозжечка, где "спонтанная" активность представлена *обыкновенными спайками*, а вызванная — прямой деполяризацией — *сложными спайками*. Первая — продуцируется параллельными волокнами клеток-зерен (без заметных ПСП), вторая — лианными волокнами. Простые и сложные спайки резко отличаются друг от друга, поэтому в этом редком случае трудностей классификации инициирующего процесса (ЭД или ПД) не возникает. Впрочем, подобные данные многочисленны: еще в шестидесятых годах XX-го века Ч. Экклз отметил, что "*существует много примеров химической передачи возбуждения, при которой постсинаптические потенциалы не генерируются*" [9].

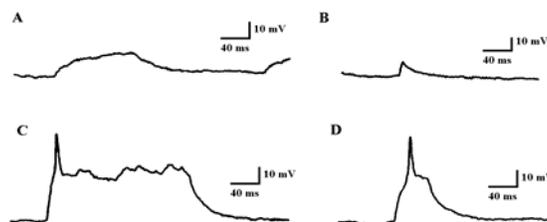


Рис. 2. Спонтанные потенциалы в клетках культуры гиппокампа [8]. А–В — платообразные потенциалы двух клеток. С–D — плато-потенциалы тех же клеток, индуцирующие спайки. Записи А и С принадлежат одной клетке, также как и В и D.

Встроенные в МРК каналы продуцируют пьедестал под метаботропными спайками. Возможно, из-за этого внесинаптические НМДА рецепторы считают ионотропными. Различить вызванную и "спонтанную" активность трудно, но возможно. Например, малая искусственная поляризация действующего нейрона не влияет на латентность эндогенного спайка, но смещает временную позицию вызванных спайков. М.Н. Ливанов [10] отмечает, что вызванные спайки не всегда возникают даже при надпороговой деполяризации. Однако при значительной искусственной деполяризации вблизи неизменного эндогенного спайка может появиться обрамляющая его пачка импульсов. Деполяризация, несомненно, облегчает генерацию эндогенных спайков. Но только они несут информацию о конформационных переходах МРК. Безупречным критерием спонтанной активности считают охлаждение или наркоз: их действие выключает метаботропную, но сохраняет вызванную активность. Информативность пространственно-временного кода определяется, в основном, относительными позициями спайков смежных нейронов, т.е. их латентными периодами, которые не зависят от дополнительной поляризации или влияющей на нее интенсивности раздражителя. Огромное количество информации, поставляемое в мозг, можно передать только с помощью фазово-импульсного кодирования.

Далее показано, что МРК действуют также как элементы памяти. Они реагируют на внешние стимулы и передают в клетку сигналы, которые активируют вторичный посредник. Он запускает серию эндогенных реакций, которыми клетка отвечает на химические или/и электрические стимулы. Имеются содержательные обзоры таких реакций [11, 12]. Главное свойство метаботропных рецепторов — их *высочайшая чувствительность и усиление конформационного*

сигнала в сотни тысяч раз. Упомянутый выше трансдуцин (родопсин) аналогичен многим нейрорецепторам, сокращенно GPCR — guanine protein-coupled receptors, а циклический нуклеотид цГМФ действует как *вторичный посредник*, запуская генерацию эндогенного спайка.

## 2.2. Структура нейрорецептивных молекул и их агрегация

Полипептидная цепь GPCR-рецептора пересекает мембрану, соединяя внешнюю и внутреннюю среды клетки. N-терминаль цепи оказывается вне клетки, а С-терминаль — внутри ее. Длинные концевые цепи этого интегрального белка в основном гидрофильны, а срединная часть содержит гидрофобные фрагменты. Они встраиваются в мембрану, где закручиваются в спирали, образуя один или несколько трансмембранных доменов. Семь таких спиралей ТМ1–ТМ7, характерных для GPCR рецепторов, показаны на рис. 3 А.

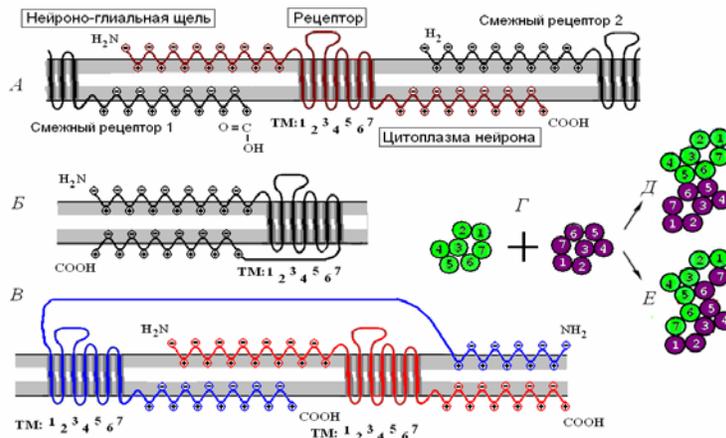


Рис. 3. Латеральное и трансмембранное взаимодействие рецепторов, формирующее рецептивные кластеры. Электронно-плотные 2.5 нм слои мембраны образованы головками фосфолипидов и растянутыми полипептидными цепями. Наибольший размер светлого слоя равен расстоянию между головками фосфолипидов (6.5–7.5 нм), 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 [13].

Внешняя часть молекулы, взаимодействующая с медиаторами, имеет *участки-сенсоры*, которые определяют специфику рецепции. Биохимическими и генетическими методами выявлены молекулярные конструкции цепей многих рецепторов, определены места связывания с лигандами, выяснены конформационные механизмы рецепции на внеклеточной стороне мембраны. Для разных рецепторов также идентифицированы *участки-эффекторы* на стороне цитоплазмы. Их активные группы инициируют выходные реакции, в том числе, ка-

тализ вторичного посредника и характер сигнализации. От них зависит выбор метаболической реакции, например, потенциации усилительного механизма клетки или запуск спайка.

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. 3 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. 4.

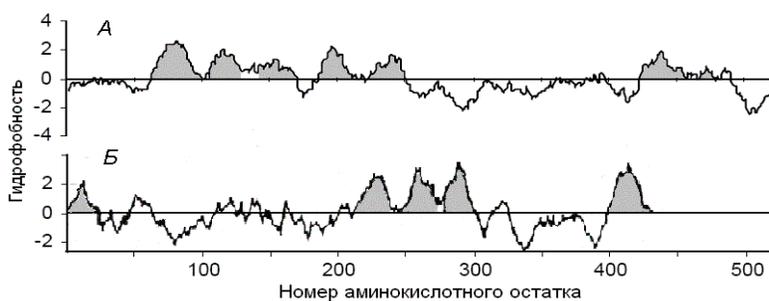


Рис. 4. Гидрофобные профили двух рецепторов. Затемненные участки соответствуют трансмембранным доменам. А — родопсин (семь доменов), Б — рецептор ацетилхолина (пять доменов) [14].

Подвижность боковых групп белковой цепи не зависит от ее вторичной структуры [15]. Сближаясь в центре БЛМ, погруженные подслои взаимодействуют с противоположащими подслоями смежных рецепторов. Глубина погружения зависит от гидрофобности аминокислотных остатков, их чередования в пептидной цепи, трансмембранного взаимодействия с оппозиционными остатками, ионизации противоположащих пар и мембранного потенциала. Наиболее глубоко погружаются звенья, не перемежающиеся гидрофильными остатками. Например, большая часть молекулы бактериородопсина «тонет» в БЛМ [16]. Погружение можно углублять, нейтрализуя часть внеклеточных зарядов протонами (понижением pH). Кальциевые и другие бивалентные ионы, не только нейтрализуют эти заряды, но перезаряжают участки положительно. Нейтрализованные участки рецептивной молекулы теряют гидрофильность и могут погрузиться дополнительно (аналог гиперполяризации мембраны). Кальций-связывающие участки рецептора вне и внутри клетки влияют на его конформационную активность. Встречное погружение вне- и внутриклеточных цепей в мембрану может

удвоить их сближение, вызвать ионизацию и усилить трансмембранное взаимодействие. Такое же трансмембранное притяжение 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. 3 Б) наибольшее трансмембранное взаимодействие можно ожидать от длинных концевых цепей доменов ТМ1 и ТМ7. Они замыкают часть молекулы в кольцо, где оказываются остальные домены. Их короткие междоменные цепи связываются слабее, образуя структуры, близкие к гексагональным (рис. 3 Г). Пары мономеров ТМ1–ТМ7 способны к димеризации (пример на рис. 3 Д). Смежные рецепторы с разобщенными концевыми группами доменов ТМ1 и ТМ7 могут взаимодействовать сильнее, образуя кольца, например, из 14-ти доменов (рис. 3 В). Эти домены также собираются в упаковку, близкую к гексагональной (рис. 3 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 [17]. В гексагональной структуре каждый рецептор может контактировать с шестью смежными рецепторами, но часть этих связей может быть занята каналами. В результате рецепторы объединяются в кластеры (side-to-side receptor association), а удерживающие их трансмембранные связи формируют оппозитные решетки «воротных» зарядов (ВЗ).

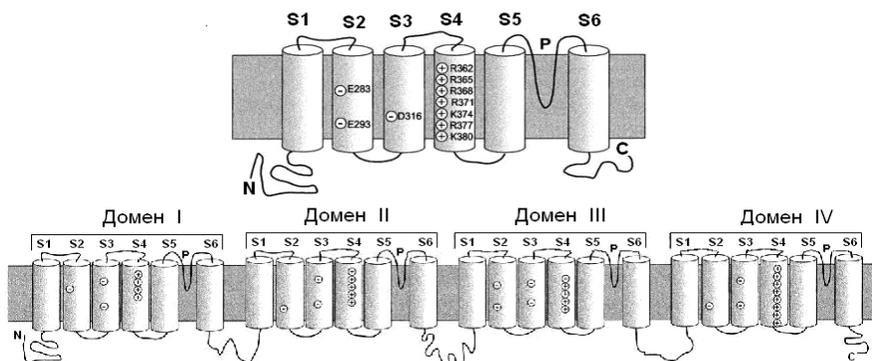


Рис. 5. Формирование шекеровского ИК объединением четырех белковых молекул [19]. Их спиральные участки изображены в форме цилиндров.

Главной проблемой клеточной сигнализации является *причинно-следственная связь между конформациями сенсорных и исполнительных цепей* рецептора. Этот механизм исключительно важен не только для понимания функций рецепторов, но и каналов [18]. Причину трансмембранной передачи сигналов обычно усматривают во взаимодействии и конформациях промежуточных звеньев рецептивной молекулы — спиральных протомеров, для чего анализируют их взаимное положение и взаимодействие их зарядов. Наш подход отличается тем, что переориентация спиральных протомеров в конформационном переходе считается не причиной, а следствием прямого трансмембранного электростатического взаимодействия концевых цепей и отчасти межспиральных петель рецептора, точнее — их погруженных в БЛМ участков, несущих ВЗ. Это

взаимодействие охватывает смежные рецепторы, служит причиной их димеризации и олигомеризации, а также делает конформационные изменения объединенных молекул кооперативными. Есть данные [13], что недимеризованные рецепторы не способны управлять ионными каналами. Понятно, что кольцо не связанных друг с другом рецепторов не сможет передать охватываемому каналу своих конформационных изменений. Поэтому для управления каналом предпочтительны многократные связи типа *E* (рис. 3), — они удерживают кольцо от разрыва. Пример трансляции конформационных изменений от рецепторов к каналу будет показан далее на рис. 10.

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. 5 показывает структуру одного из калиевых каналов, объединяющего четыре белковые молекулы. Аналогично ИК объединяются с рецепторами, образуя гетероолигомеры — канално-рецептивные структуры. В них конформации рецепторов могут управлять каналами, хотя некоторые каналы, не окруженные рецепторами, способны самостоятельно изменять свои конформации. В примере, представленном на рис. 5 [19], конформации канала предполагались результатом действия электрического сенсора, перемещающего спиральные части. Мы не считаем, что электростатические силы между спиралями достаточны для конформационных изменений канала, но данный пример показывает сходство строения рецепторов и каналов и говорит о механизмах их возможной агрегации в общие структуры. Такие структуры не всегда могут быть представлены в виде гексагональной упаковки протомеров, но гексагональная упаковка приближенно описывает реальную ситуацию.

### 2.3. Позиционирование рецепторов под синапсами и в синаптических ловушках

Есть данные, что одни и те же рецепторы могут действовать как метаботропные или ионотропные в зависимости от локализации. Она, в свою очередь, зависит от латеральной подвижности рецепторов в мембране и спilloвера — дивергенции медиаторов за пределы синапсов [20, 21], исследованной во многих работах [22, 23, 24]. Рассматривая распространение медиаторов от синапса к МРК (рис. 6), следует учитывать действие транспортеров, эвакуирующих медиаторы из синаптической щели, и еще два источника — секрецию медиаторов из варикозных образований аксонов и несинаптических терминалей непосредственно в нейроно-глиальные щели. Дивергирующие медиаторы и их дериваты оттесняют рецепторы и каналы от синапсов, направляя дрейф этих интегральных белков к центру синаптической ловушки. Возможны также сильные, но кратковременные влияния на этот процесс электрофоретических сил: ионизированные молекулы медиаторов могут оказаться между близко расположенными (в среднем на расстоянии 4 мкм) ВПСП и ТПСП. Напряженность поля между ними может достигать десятков киловольт на метр.

Структурообразующими элементами в разделении мозаик ИРК и МРК являются постсинаптические уплотнения (ПСУ). Входящие в него белки, например, SAP97 (от synapse-associated protein), PSD95 (от postsynaptic density) и, возможно другие, связывают С-терминалы рецепторов и каналов с ПСУ, удер-

живая их в синаптической щели [25]. Эта фиксация обеспечивает высочайшую концентрацию рецепторов и каналов под синапсом и обеспечивает их мощное ионотропное действие. ПСУ препятствует метаботропным рецепторам контактировать с цитоплазмой и, следовательно, активировать вторичный посредник.

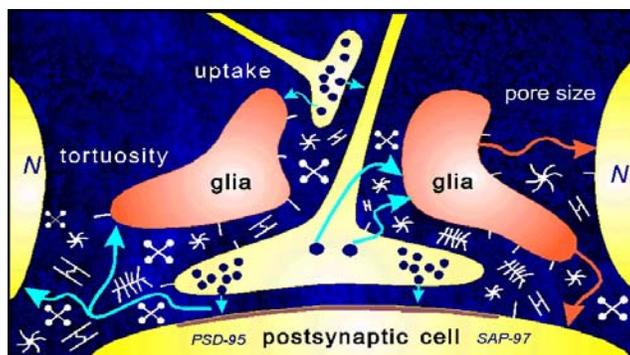


Рис. 6. Спилонер: распространение медиаторов за пределы синаптической щели [24].

В синаптической щели удерживаются, например, NMDA-рецепторы, а AMPA-рецепторы постепенно вытесняются из нее [26–28]. Вероятно, что вместе с рецепторами секреция медиаторов вытесняет из синаптической щели и некоторое количество незакоренных каналов. Вместе они способны дрейфовать от окрестных синапсов к квазистационарным точкам перисинаптической мембраны, где статистическая сумма гидравлических градиентов за многодневный период равна нулю. Эти локусы, называемые эффективными центрами *синаптических ловушек* [29], благоприятны для кластеризации незакоренных белков и образования МРК. Это можно проиллюстрировать на примере глутаматных рецепторов: *вокруг синапсов и МРК формируются зоны, свободные от рецепторов* [30, 31].

К. Прибрам [4], цитируя Ч. Шеррингтона, многократно призывал искать объяснение сложности разумного поведения сложностью микроструктур синаптических соединений. Мы упростили задачу, разделив синаптические структуры на множество синаптических ловушек: они полно учитывают не только морфологию в форме случайно зафиксированных тормозно-возбудительных синаптических конфигураций, но также все пре- и постсинаптические задержки. Множество разнородных синапсов и мозаику МРК удобно рассматривать как систему источников и стоков. В МРК могут включаться и каналы. Они уменьшают число связей между рецепторами, но продуцируют пьедестал, облегчающий генерацию метаботропных спайков и маскирующий их метаботропное происхождение. Эти электрические реакции, разумеется, слабее, чем в ИРК. Тем не менее, встроенные в МРК каналы дают повод считать внесинаптические НМДА рецепторы ионотропными. Похоже, что классификация рецепторов по признаку электрогенеза недостаточна. Целесообразно дополнить ее способностью рецептора активировать внутриклеточный усилитель.

Мощные синапсы сильнее оттесняют МРК, приближая его к более слабым синапсам. Это уравнивает влияние разнородных синапсов в «ловушке» на реактивность МРК и стабилизирует его адресные свойства в синаптической ловушке. *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. В механизме позиционирования МРК участвуют также медиаторы, которые секретируются в нейроно-глиальные щели несинаптическими терминалями и варикозами аксонов [32]. Хотя в адресации МРК участвуют все окрестные источники медиаторов, нам удобно называть такую структуру *синаптической* ловушкой. Первопричина функционального отличия МРК от ИРК обусловлена связыванием рецепторов и каналов с ПСУ. На перисинаптической мембране ПСУ не препятствует запуску усилительного механизма клетки и обуславливает высочайшую чувствительность клетки к конформациям МРК.

Резкое уменьшение концентрации медиаторов из-за обратного захвата и потерь при транспортировке, а также из-за присутствия тормозных медиаторов определяет *условие активации МРК: необходим когерентный приход возбуждающих медиаторов к МРК от многих разноудаленных окрестных синапсов и несинаптических источников.* Тормозные источники медиаторов в окрестности МРК ограничивают его реактивность, уменьшают число распознаваемых паттернов, т. е. увеличивают селективность адресации МРК кодовой структурой нервных импульсов. Для каждой синаптической ловушки, окружающей МРК, существует набор паттернов, который обеспечивает упомянутую когерентность. Любой из этих паттернов может вызвать конформационный переход МРК, совокупность активных паттернов называется *адресным доменом* данного МРК (подробнее см. рис. 16). Оптимальные размеры адресного домена и характеристики когерентной адресации МРК были исследованы ранее [30–33].

Итак, синаптическая ловушка представляет собой конфигурацию возбуждающих и тормозных синапсов, в функциональном центре которой встроено МРК — детектор локальной пороговой внеклеточной концентрации одного из антагонистических медиаторов. Каждый синапс входит в несколько смежных ловушек, но МРК принадлежит только одной ловушке. Далее показано, что **МРК в синаптической ловушке функционирует как элемент памяти.**

#### 2.4. Структурно-функциональные особенности ИРК и МРК

Итак, рецепторы обретают метаботропные свойства, перемещаясь из субсинаптической в перисинаптическую мембрану — в направлении дивергенции медиаторов и их дериватов. Оставшиеся в синаптической щели каналы и связанные с ними рецепторы образуют ИРК, они обеспечивают мощные ионотропные реакции нейрона. Вытесняемые из синаптической щели рецепторы и не удержавшиеся в ней каналы кластеризуются в квазистационарных областях внесинаптической мембраны. В результате на суб- и внесинаптических мембранах образуются мозаичные рецептивно-канальные структуры ИРК и МРК. Они имеют разную локализацию и насыщенность каналами. На рис. 7 эта ситуация схематизирована на примере гексагональных структур (см. также рис. 3 Г, Д и

Е). Схема двухканального управления нейроном — субсинаптического и внесинаптического — показана в правой части рисунка, где медиаторы активируют ИРК и МРК, соответственно, в синаптических и нейроно-глиальных щелях.

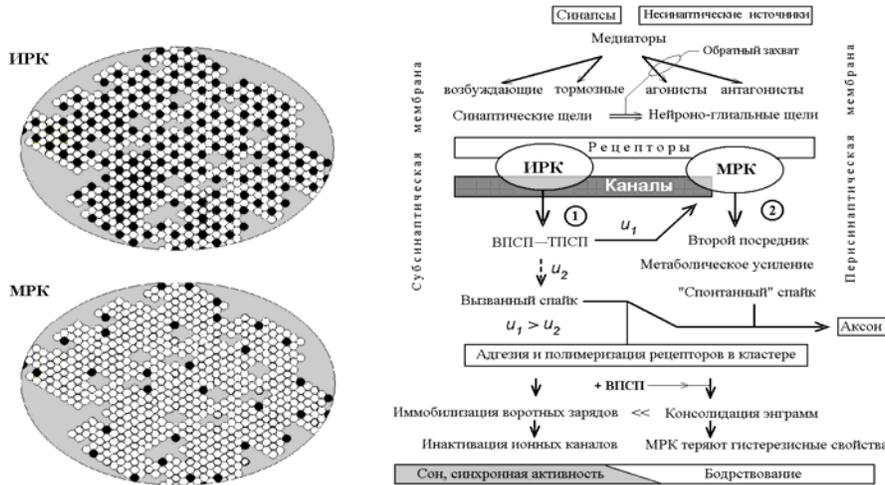


Рис. 7. Агрегация рецепторов и каналов (светлые и темные точки) в ИРК и МРК и схема формирования «вызванных» и «спонтанных» спайков электрическими (1) и химическими (2) стимулами. Различие рецептивно-канальных структур и функций ИРК и МРК обусловлено их различной локализацией на мембране относительно ПСУ.

Для ионотропного управления наиболее благоприятна структура, в которой соотношение рецепторов и каналов близко к 3:1. В случае МРК, где каналы не нужны, это отношение круто растет, и упаковка рецепторов уплотняется. Из рис. 7 следует, что в ИРК смежность рецепторов и число связей рецептор-рецептор приближается к четырем, а в МРК — к шести, что отмечено значком << в нижней части схемы рис. 7. Таким образом, главное отличие ионотропных и метаболотропных 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 такое обездвижение рецепторов проявляется как иммобилизация воротных зарядов (ВЗ), десенситизация рецепторов и инактивация проводимости ИК [37]. Далее будет показано, что иммобилизация ВЗ является инструментом консолидации энграмм, а усиление межрецепторного взаимодействия по сравнению с ИРК делает консолидацию МРК прочнее.

Есть основания считать, что конформационная подвижность рецепторов в одном из конформационных состояний снижается из-за адгезии [38] и полимеризации [39]. Адгезионные и полимеризационные процессы объединяют рецепторы в «пэтки», «шапки» [40] и другие структуры [17], эволюционно связанные с эндоцитозом. Четырехкратную смежность рецепторов в ИРК естественно соотнести с интенсивностью иммобилизации ВЗ и инактивации ИК, а шестикрат-

ную смежность рецепторов в МРК – с консолидацией энграмм. Далее будет показано, что *управление конформационной подвижностью рецепторов в МРК — основа нейронной памяти.*

Схема рис. 7 сравнивает эффективность электрического и химического управления. Одиночный ВПСР субсинаптического канала всегда недостаточен для инициации спайка, в то время как конформация одиночного МРК – достаточна. Более того, сумма множественных ВПСР на дендритах аннигилирует при суммации с ТПСР одновременно возбуждаемых интернейронов. Это практически исключает электрогенное возбуждение спайка со стороны дендритов. Но оно возможно от сомы, где баланс ВПСР–ТПСР обычно отсутствует. ПСР сомы распространяются в обоих направлениях: антидромно (компонент  $u_1$  на рис. 7) — на множество МРК, и ортодромно — к аксону (компонент  $u_2$ ), где ВПСР может конформировать МРК и с помощью вторичного посредника инициировать спайк. Электрически и/или химически индуцированные конформационные переходы МРК управляют метаболизмом клетки и ее *эндогенной активностью* с помощью вторичных посредников. Таким образом, и химические и электрические стимулы могут инициировать «спонтанные» спайки, хотя в случае заметных ПСР этот термин можно оспаривать. Итак, эффективность МРК оказывается выше, чем ИРК.

Из рис. 7 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 конформационной чувствительности метаботропных рецепторов из-за их объединения в кластеры. *Малая концентрация медиаторов за пределами синапсов возмещается высочайшей чувствительностью метаботропных рецепторов.* При этом речь идет не о самих рецепторах, где отношения могут быть и обратными, а о том, что в одном случае в процесс вовлекается усилительный механизм клетки, а в другом — нет. От прямой деполаризации 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 возбuditельно-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. Согласование разных уровней чувствительности химического и электрического механизмов МРК явилось, очевидно, не простой задачей для эволюции. В малой окрестности МРК колебания концентраций медиаторов контрастны, информационно зависимы и информационно значимы. Контрастность и селективность адресации МРК обеспечивается тормозным медиатором. Его участие в синаптическом процессе способствует обострению настройки — минимизирует число одновременно адресуемых МРК.

На рис. 8 приведена схема активации ионотропной и метаботропной активности нейрона, которую мы будем использовать, связывая конформационные изменения ИРК и МРК с перемещением воротных зарядов. Внешний сиг-

нал 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 «a → b»). Внутримембранные слои МРК разобщаются и его приповерхностные слои выталкиваются из БЛМ в обе стороны. При этом энергия «пружины» освобождается.

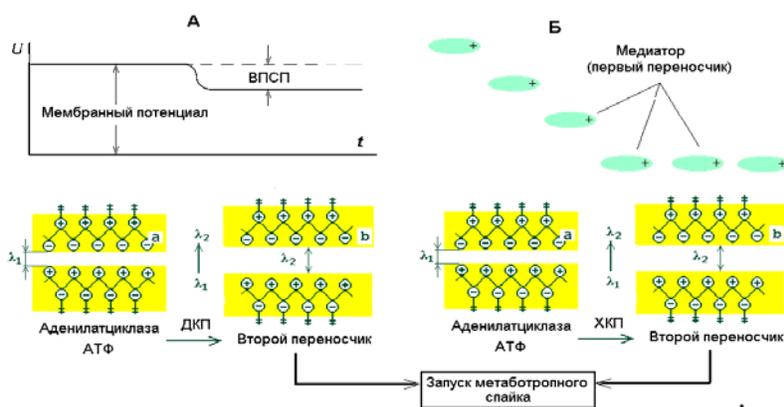


Рис. 8. Передача сигналов в клетку хемо- и электрзависимыми конформациями МРК. Электрическая (А) и химическая (Б) стимуляция конформаций МРК. Оба стимула увеличивают расстояния между ВЗ ( $\lambda_1 \rightarrow \lambda_2$ ), вызывая соответственно ДКП или ХКП. Оба трансмембранных перехода выталкивают цепи в цитоплазму, активируя вторичный посредник и запуск эндогенного спайка.

Аналогичные процессы происходят при химической активации рецептивного кластера. Молекулы медиатора «сажаются» 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 внешнее действие первичного медиатора транслируется внутрь клетки. Оба фактора способны катализировать синтез *вторичного посредника*, например, цАМФ или родственного ему цГМФ 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 с учетом дальнейшего расширения процесса достаточно для преобразования конформационного перехода в спайк. В других случаях эффект может быть ограничен синтезом цАМФ. Он может быть важен для потенциации клетки и запуска других метаболических механизмов клетки.

Из-за чувствительности МРК к стимулам двух модальностей затрудняется классификация рецепторов. Например, несинаптические НМДА рецепторы считаются ионотропными, хотя они способны активировать вторичный посред-

ник. Ионотропные реакции этих рецепторов можно объяснить тем, что в МРК легко встраиваются ИК. Если это возбуждающие ИК, то результирующая деполяризация усиливает действие второго посредника.

Конформационные изменения инициируются не только химическими и электрическими, но также механическими стимулами. Например, GPCR рецепторы эндотелиальных клеток кровеносных сосудов изменяют свои конформации в зависимости от артериального давления [41].

На каждой из сторон БЛМ полипептидный каркас жестко связывает расщепленные компоненты рецепторов, заставляя немембранные части повторять вариации липидной зоны рецептивного кластера. Эти части выталкиваются из БЛМ или частично погружаются в него соответственно при деполяризации (ДКП или ХКП) или гиперполяризации (ГКП) мембраны. Внеклеточные цепи реагируют на медиаторы, внутриклеточные – управляют синтезом вторичного посредника, а соединяющие их трансмембранные части (ионизированные слои, взаимодействующие внутри БЛМ) передают внешний сигнал внутрь клетки.

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 селективируют одну из многих возможных внутриклеточных реакций, а АТФ снабжает эти реакции энергией. Похоже, это различие определяет долговременные формы потенциации и депрессии. Известно, что связь большинства ферментов с мембранами и определенный порядок их расположения определяет не только их специфическое действие, но и последовательность реакций метаболического цикла. Этот порядок включает конформацию и ориентацию активных центров белков относительно БЛМ.

Известны три конформационные состояния нейрорецепторов. После удаления агонистов эти состояния могут сохраниться [42]. По нашим данным они определяют закрытие, открытие и инактивацию ионных каналов [37]. Но управлять ионными каналами, согласно данным [13], способны только димеризованные рецепторы. Поэтому наиболее интересны трансмембранные конформационные переходы внутри БЛМ. Обычно их анализ ограничивают межспиральным взаимодействием внутри БЛМ. ***Наша модель расширяет обычный подход, допуская, что перемещение внутримембранных спиралей — не причина, а следствие конформационной подвижности немембранных цепей рецептора и его ионизированных групп (ВЗ). Это единственное допущение*** позволит нам исследовать конформации рецептивного кластера как запоминающего элемента и проследить функции обширного множества этих кластеров на разных уровнях механизма памяти.

Подчеркнем, что химическое управление влияет на конформационные переходы прямо, в то время как электрические стимулы возникают опосредованно – через механизм активации ионных каналов и результирующие ПСП. Это двойное – прямое и косвенное – управление МРК реализуется хемо- и ионотропным действием медиаторов. Ионотропное действие косвенно и многоступенчато ослабляет или натягивает внутреннюю "электростатическую пружину" МРК: Ее переменное натяжение обуславливают вариации ПСП, продуцируемые открытием или закрытием ионных каналов.

Если ионотропное управление электростатическими силами внутри рецептора конформирует кластер сжимающими усилиями в зависимости от величины ПСП, то метаботропные стимулы, действующие снаружи и/или изнутри клетки, управляют растяжением половин кластера в разные стороны от БЛМ. Тем самым медиаторы противопоставляют действию сжимающей электростатической "пружины" силы другой природы и другого направления. Молекулярное моделирование такого "рецептора растяжения" [43], показывает, как в масштабе межатомных связей реализуется конформационное управление открытием и закрытием конкретного ионного канала. Но противоборство сжимающих и растягивающих сил внутри кластера обеспечивает лишь инициацию конформационных переходов. Важная для механизмов памяти фиксация одного их конформационных состояний достигается благодаря агрегации рецепторов и включению в этот механизм сил адгезии и полимеризации. Существенную ясность в конформационные процессы вносит математическое моделирование.

### 3. Конформационные состояния и переходы рецептивных кластеров

Взаимодействие нейрорецепторов с мембраной, электрическим полем, окрестными синапсами и внемембранными средами вызывает реверсивные или бистабильные конформационные переходы. Они подобны переключениям соответственно моно- или бистабильного молекулярного триггера, управляемого химическими и электрическими стимулами. Этими триггерными свойствами можно управлять, изменяя мембранный потенциал: его снижение переводит рецептивные кластеры из моностабильного конформационного режима в бистабильный режим и наоборот. Кроме того, возможен перевод рецептивного кластера в третье состояние. Показано, как сочетание химического и электрического стимулов включает в конформационный процесс адгезионно-полимеризационные силы, обуславливая переход кластера в состояние, задерживаясь в котором кластер теряет триггерные (гистерезисные) свойства, что делает его элементом энграммы. Гиперполяризация мембраны возвращает кластеру гистерезисные свойства, стирая эту информацию. Найдена зависимость функций записи–воспроизведения энграмм от мембранного потенциала и границ конформационных переходов нейрорецепторов.

#### 3.1. Конформационная модель

На границах сред с различными диэлектрическими постоянными, в нашем случае между мембраной и растворами, возникают доннановские потенциалы. Их полярность определяется нернстовским потенциалом и терминальными группами рецептора. Во внешнем и внутриклеточном растворах терминальные группы рецептора представлены радикалами  $-\text{NH}_3^+$  и  $-\text{COO}^-$ . 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. Было показано

[37], что они являются воротными зарядами (ВЗ). *Некомпенсированные* доннановские потенциалы внутри БЛМ и мембранный потенциал  $u$  определяют электростатический профиль мембраны (рис. 9). Электростатическое притяжение решеток ВЗ дополнительно погружает расщепленные цепи рецептора в мембрану, смещая гидрофильно-гидрофобные границы внутрь бислоя.

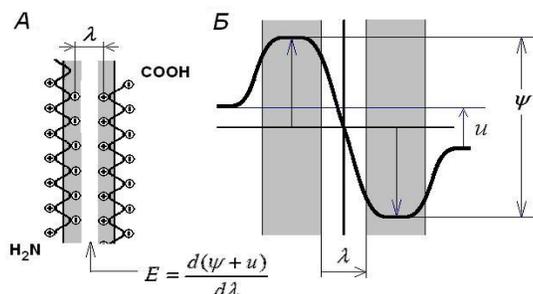


Рис. 9. Трансмембранное взаимодействие смежных рецепторов. *А* — схема взаимодействия решеток зарядов. *Б* — распределение сумм двух доннановских и нернстовского потенциалов внутри мембраны [45].

Погружение цепей рецептора в БЛМ перемещает межфазные границы. Похоже, что они проходят не по границам БЛМ, а внутри его — по зарядам противоположащих подслоев. Электростатическое притяжение решеток ВЗ погружает расщепленные петли рецепторов в БЛМ, чем смещает гидрофильно-гидрофобные границы внутрь бислоя. Следовательно, межфазные границы проходят не по границам бислоя, а внутри БЛМ — по зарядам противоположащих подслоев. Поликар [44] отмечал, что средняя электронно-прозрачная «липидная» зона клеточной мембраны имеет толщину 2.5–5.0 нм, варьирующуюся в зависимости от условий. По данным [45] расстояние между осмиофильными (т.е., вероятно, и гидрофильными) слоями меняется от 1.4 до 2.2 нм при изменении рН среды от 7 до 9. В обоих случаях данные искажены осреднением и далее используются как ориентировочные.

Рис. 3, 8 и 9 показывают, что **рецептивный кластер подобен заряженному конденсатору с пластинами на упругой подвеске**. Сотни тысяч таких МРК в виде малоподвижных островков оккупируют межсинаптическую мембрану нейрона. Полипептидный каркас связывает расщепленные компоненты рецепторов, заставляя их внеклеточные части зеркально повторять перемещения зарядов в центральной липидной зоне. 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 ГКП, 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:

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

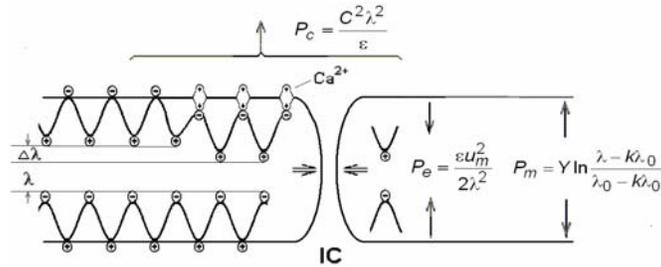


Рис. 10. Баланс трансмембранных сил на рецептивном кластере. Полые стрелки – внутрикластерное давление. Оно передается ионному каналу (IC), если рецепторы, окружающие канал, объединены в кластер [13]).

Рис. 10 поясняет направление сил и создаваемое ими внутримембранное давление. Эти силы зависят от переменных  $E$ ,  $\rho$ ,  $\lambda$ ,  $k$  и  $Y$  — напряженности поля, концентрации зарядов в среде, расстояния между решетками зарядов, конформационного ограничения и модуля Юнга боковых групп полипептидных цепей. Если рецепторы в кластере, в котором находится канал, связаны между собой по схеме рис. 3 Е, то создаваемое ими внутримембранное давление будет передаваться ионному каналу (IC).

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

Здесь в скобках — компоненты напряженности поля  $u_m/\lambda$  и  $\rho\lambda/\epsilon$ , вызванные соответственно мембранным и доннановскими потенциалами,  $\epsilon$  — диэлектрическая постоянная,  $\lambda$  и  $\lambda_0$  текущее и начальное расстояния между рядами.

Химический компонент  $P_c$  выводится из уравнения Пуассона.

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

Его интегрирование по  $\lambda$  дает доннановские компоненты напряженности поля  $E_c$ :

$$E_c = -\frac{\partial \psi}{\partial \lambda} = \frac{\rho}{\epsilon} \lambda \quad (4)$$

Противодействие перемещению зарядов  $P_m$  выведено из закона Гука, где  $k$  — ограничение подвижности зарядов ( $0 < k \leq 1$ );  $k\lambda_0$  — расстояние предельного сближения зарядов (уменьшается при взаимодействии с ионами  $H^+$  и  $Ca^{2+}$ );  $Y$  — модуль Юнга. Подставляя эти данные в баланс сил, и вводя обозначение  $y = \lambda / \lambda_0$ , получим уравнение:

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

Откуда

$$u_m = B y \sqrt{\ln \frac{1-k}{y-k}} - A y^2 \quad (6)$$

где  $A = \lambda_0 \rho / \varepsilon$  и  $B = \lambda_0 \sqrt{2Y/\varepsilon}$  — константы. Для  $\lambda_0 = 1.4 \cdot 10^{-9}$  м,  $\varepsilon = 10 \cdot 8.85 \cdot 10^{-12}$  Ф/м [38], и  $Y = 0.67 \cdot 10^6$  Н/м<sup>2</sup> [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. 11.

Пример ВКХ при  $k = 0.23$  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 конформационному ограничению  $k\lambda_0$ . Возврат кластера в разобленную 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 ограничения на конформационную подвижность зарядов  $k$ . В разобленной конформации, когда подслои МРК выталкиваются из мембраны, баланс сил дополняется *поверхностными силами адгезии и полимеризации* [38, 39]. Они консолидируют кластер, фиксируя возросшее значение  $k$ . Анализ формулы (6) показывает [37], что гистерезисные свойства ВКХ исчезают при

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

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 «а» и «б» есть следствия деполяризационного и гиперполяризационного конформационных переходов (ДКП и ГКП) кластера. В зависимости от мембранного потенциала (МП) и ограничений на подвижность ВЗ, свойства рецептивного кластера *четырежды* качественно меняются: в области W ( $V_{иДКП} < V_{и} < V_{иГКП}$ ) он действует как **бистабильный триггер**, в области R ( $0.308 > V_{и} > V_{иГКП}$ ) — как

**одновибратор**, в случае  $k = 0.308$  кластер становится **триггером Шмитта**, а далее переходит к **континууму монотонных ВКХ** ( $k > 0.308$ ), которые соответствуют консолидации разной прочности.

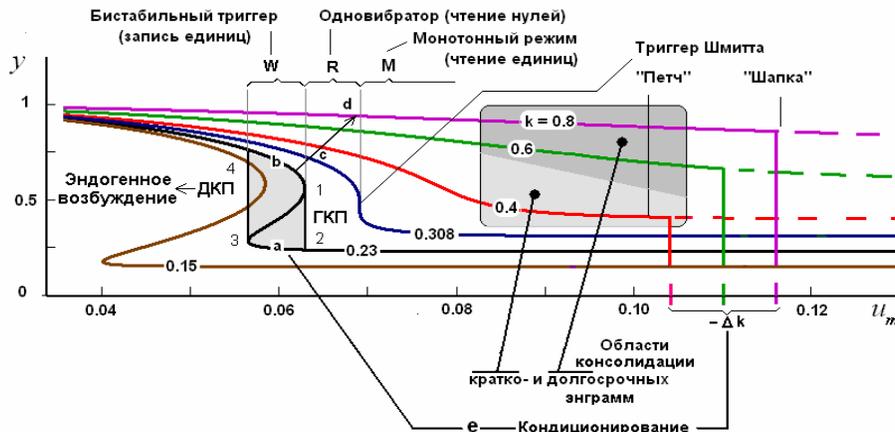


Рис. 11. Характеристики молекулярного триггера (MPK) в зависимости от мембранного потенциала ( $u_m$ ) и их эволюция в зависимости от уменьшающейся конформационной подвижности воротных зарядов ( $1 - k$ ).

Действие химических сил на ВКХ представлено на рис. 12. Они заданы переменной концентрацией медиатора  $A_0 < A_1 < \dots < A_3$  [ $0 < 0.02 < 0.04 < 0.06$  — безразмерные величины] в центре синаптической ловушки, ограничением на конформационную подвижность ВЗ,  $k = 0.23$ , и упругими свойствами MPK полипептидных цепей,  $B = 0.12$ . 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  $k = 0.308$ . ХКП сопровождается расширением гистерезисной петли (на выделенных петлях расширение от 5.4 мВ до 20 мВ), что важно для удержания MPK в разобленном состоянии, **b**, для консолидации бита памяти. Моменты адресации элементов мозаики MPK сопровождаются расширением гистерезисной петли адресованного кластера.

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 средством медиатора и рецепторов MPK.** Оба механизма — ДКП и ХКП — инициируют удлинение электростатической «пружинки». 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. 12 носят качественный характер, т.к. формулы (3)–(6) не учитывают механизм действия медиатора по принципу «ключ–замок».

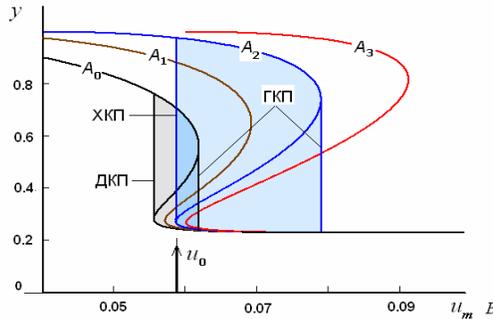


Рис. 12. Химическая инициация конформационного перехода МРК при повышении концентрации медиатора  $A_0 < A_1 < A_2 < A_3$ .

Представленное на рис. 11 разделение значений мембранного потенциала на области W, R или M соответствует квазистационарным значениям МП. Они определяют конформационные режимы МРК для данного нейрона. В области W оба конформационных состояния **a** и **b** стабильны (бистабильность). Переходы между ними ДКП (ХКП) и ГКП происходят под влиянием ПСП или медиаторов. То же происходит в области R, но здесь стабильно только состояние **a**, а состояние **b** удерживается лишь на время действия ПСП. По его окончании возвращается состояние **a** (моностабильность). В области M возможны лишь аналоговые упругие деформации МРК без конформационных переходов. Конформационные режимы изменяются (переключаются) относительно медленно, а конформационные состояния — быстро. Для консолидации МРК ("1" энграммы) благоприятен режим бистабильных конформаций — область W, где химическая адресация МРК может сочетаться с деполяризационным смещением мембранного потенциала (ВПСП).

Перечислим свойства рецептивных кластеров.

1. Дискретные конформационные состояния МРК соответствуют двум гистерезисным состояниям трансмембранного триггера (ВЗ сближены — «**a**») и (ВЗ разобщены — «**b**»). В состоянии «**a**» активные центры рецепторов изолированы от сред по обе стороны БЛМ, а в состоянии «**b**» взаимодействуют с этими средами.

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 параметра  $k$ .

3. Эти энергетические (и пусковые) свойства теряются в процессе иммобилизации ВЗ, когда  $k \rightarrow 1$ , и гистерезисная петля исчезает (континуум монотонных ВКХ от «**c**» до «**d**»).

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

5. Освобождение энергии, запасенной МРК, можно инициировать тремя стимулами — взаимодействием кластера метаболитных рецепторов с агонистами (рис. 12), удалением ионов кальция, например, действием кальмодулина ( $-\Delta\lambda$  на рис. 10) и деполяризацией (рис. 11).

6. Бистабильные конформационные режимы  $W$  благоприятны для записи информации, а моностабильные  $R$  — для ее считывания. Переключение этих режимов зависит от смещения мембранных потенциалов относительно ГКП (см. рис. 11).

Итак, переключение рецептивного кластера из состояния « $a$ » в « $b$ » и переход в « $c$ » и « $d$ », сопровождается обездвижением зарядов (на рис. 11 параметр  $k$  изменяется от 0.23 до 0.8,  $\Delta k = 0.77$ ). Переход МРК от гистерезисного к монотонному состоянию задается ВПСП. Его длительность должна обеспечить инициацию адгезионного процесса. В противном случае и, тем более, при ТПСП гистерезисное состояние сохраняется. В зависимости от полярности ПСП состояние МРК будет представлять элемент энграммы «1» и «0». Область консолидации — возрастающие значения  $k = 0.23, 0.308, 0.4, 0.6, 0.8$  — выделены на рис. 11 затенением.

### 3.3. Эволюция конформационных состояний МРК

Дихотомическое управление конформационными процессами МРК, представленное как формирование элементов «0» или «1» энграммы, схематизировано на рис. 13. Запись нуля соответствует нижней части рисунка, где обратимые конформационные переходы между двумя дискретными состояниями МРК ( $a \leftrightarrow b$ ) 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  $a \rightarrow b \rightarrow a$ . Такой МРК сохранит гистерезисные свойства, что означает нуль энграммы — «0».

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  $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d$  (верхняя часть рис. 13). Это произойдет, если состояние  $b$  сочетается с ВПСП в течение времени, достаточного 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 гистерезиса ( $k > 0.308$ , см. [37]). Это позволяет записать единичный элемент энграммы — «1».

Независимо от конформационных режимов  $R$  или  $W$  и эволюции конформационных состояний МРК, а именно:  $a \leftrightarrow b$  (запись нуля) или  $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d$

(запись единицы), в обоих случаях переход  $a \rightarrow b$  освобождает квант энергии. Он активирует вторичный 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.

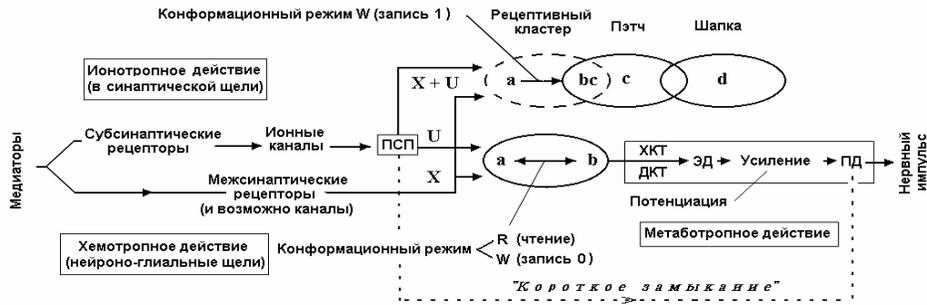


Рис. 13. Эволюция конформационных состояний МРК: X и U — химические и электрические стимулы, X+U — их совмещение. Режимы записи W (верхний канал) или чтения R (нижний канал) задаются смещением МП нейрона. Он запускается химически или электрически индуцируемыми конформационными переходами ХКП и/или ДКП. Пунктир показывает прямую деполяризацию (ПД) нейрона в обход эндогенного усилителя (вызванный спайк).

### 3.2. Формирование элемента энграммы и стадии экзоцитоза. Прочность консолидации кратковременной и долговременной памяти

После конвергенции рецепторов к центру синаптической ловушки сформированный МРК выполняет функции элемента памяти. Его конформационные переходы МРК вида  $a \leftrightarrow b$  скачкообразно изменяют расстояния между ВЗ ( $\lambda_1 \leftrightarrow \lambda_2$ ). При гиперполяризации притяжение ВЗ возрастает, инициируется ГКП, цепи погружаются в БЛМ ( $\lambda_1$ ), и их контакт с обеими внеклеточными средами уменьшается. Связывание МРК с агонистом или деполяризация мембраны, т. е. ХКП или ДКП, выталкивает цепи рецепторов из БЛМ ( $\lambda_2$ ) наружу и внутрь клетки, заставляя МРК контактировать с обеими средами. Это инициирует два процесса: 1) в цитоплазме активируется вторичный посредник и генерируется эндогенный спайк; 2) на поверхностях БЛМ активируются процессы адгезии и полимеризации. Если они длительны, то трансмембранная подвижность рецепторов (ВЗ) уменьшается или блокируется (процесс  $a \rightarrow b \rightarrow c$  на рис. 11). Далее полимеризация увеличивает жесткость "подвески" ВЗ ( $c \rightarrow d$ ), и кластер теряет гистерезисные свойства. Его вольт-конформационная характеристика (ВКХ) становится монотонной (область М), что соответствует записи "1" энграммы.

Секреция медиаторов и реакции рецептивных кластеров соотносятся как экзо- и эндоцитоз. Механизм памяти следует начальным фазам эндоцитоза: по-

сле конформационного перехода  $\lambda_1 \rightarrow \lambda_2$  МРК преобразуется в "пэтч" и "шапку", где адгезия и затем полимеризация с помощью, например, клатрина постепенно увеличивают жесткость подвески ВЗ. Далее "шапка" преобразуется в "ямку", она инвагинирует в клетку, образуя везикулу, происходит ее отрыв и т. д. в соответствии с рис.14, где эти стадии сопоставлены с эволюцией ВКХ. Механизм памяти эксплуатирует только часть трофических функций клетки. Начальной стадией консолидации, похоже, является "пэтч", а достаточной — "шапка". При этом дискретные конформационные свойства МРК заменяются монотонными (кратковременная память), МРК теряет способность запасать (ГКП) и отдавать (ДКП или ХКП) энергию. Если гистерезисные свойства МРК не были восстановлены электрической активностью мозга, индуцирующей ГКП, то дальнейшая полимеризация рецепторов постепенно упрочнит МРК, и память будет долговременной.

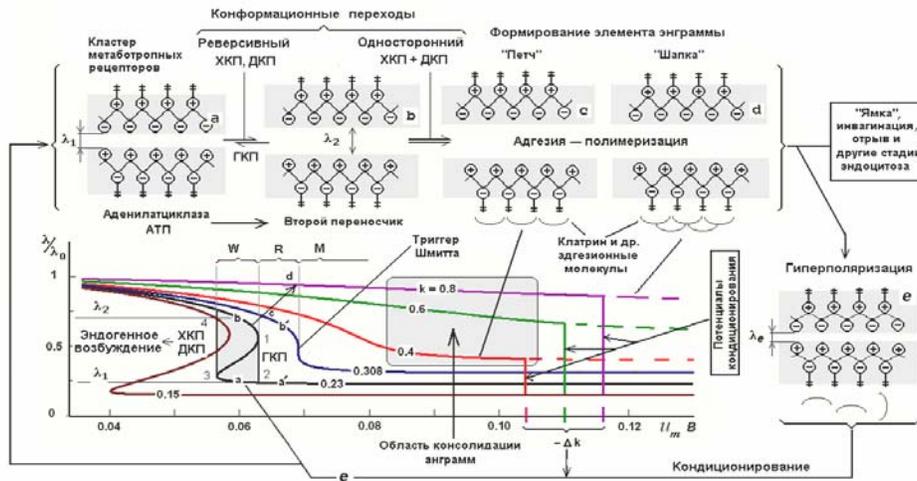


Рис. 14. Эволюция конформационных состояний МРК от записи (W) к чтению (R) и хранению (M) энграмм [4, 8]. Химические или электрические стимулы в области R вызывают реверсивные конформации  $a \leftrightarrow b$  (ХКП→ГКП или ДКП ↔ ГКП). Сочетание ХКП и ВПСП в области W включает в процесс адгезию и полимеризацию ( $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d$ ), которые модифицируют МРК в "пэтч" и затем "шапку" (показаны скобками). Возможна дихотомия: 1) инвагинация, образование "ямки" и последующие стадии эндоцитоза, 2) возврат ( $d \rightarrow e \rightarrow a$ ) – распад "пэтча" или разрушение "шапки" гиперполяризацией.

Продолжение трофического цикла не изменяет результат: бит информации, соответствующий "1", сохраняется в памяти также после вакуолизации и распада вакуоли, — важно, что центр данной синаптической ловушки перестает быть источником "спонтанной" активности. Для постоянного хранения "1" желательно, чтобы вакуоль не отрывалась от мембраны или рецепторы, регенерированные на последующих стадиях эндоцитоза, не возвращались бы полностью в данную синаптическую ловушку. В этом случае забывание можно представить как появление и кластеризацию на месте бывшей "шапки" новых рецепторов. Тогда память окажется кратко- или среднесрочной.

Такой возврат маловероятен, т. к. регенерированные рецепторы, скорее всего, равномерно распределяются между многими тысячами МРК данного нейрона. Более того, есть данные, что такие рецепторы встраиваются в уже существующие кластеры, а не в освободившееся место бывшей "шапки". Такие изменения в синаптической ловушке способны удерживаться всю жизнь. Однако для чтения энграмм в них должны сохраниться не только единицы, но и нули — гистерезисные МРК, т. е. нейроны с МРК с ВАХ в областях R и W.

При отсутствии такого смещения (режим R) или смещении в обратном направлении процесс не достигает стадии "пэтча", и консолидация не успевает начаться. Гистерезисные свойства МРК в этом случае сохраняются, что соответствует записи "0" ( $a \rightarrow b \rightarrow a$ ). Для записи "0" благоприятен моностабильный режим — область R, где конформации МРК реверсивны: при повышенном МП нейрон "отказывается от пищи", прерывая эндоцитоз. Стабильность нулей энграммы (интактные гистерезисные свойства МРК) и стабильность ее единиц (монотонные состояния МРК) одинаково важны для памяти. Поэтому необходимо учитывать все дестабилизирующие факторы.



Рис. 15. Расслоение энграмм по возрасту и потенциалам кондиционирования,  $u_0 < u_1 < \dots < u_i$ . Параметры возрастающих конформационных ограничений  $k$  и жесткости полипептидных цепей  $Y$  соотнесены с адгезией и полимеризацией рецепторов в МРК.

Рассмотренные стадии эндоцитоза — кластеризация, образование "пэтчей", "шапок", "ямок" и т. д. — присущи всем клеткам. Нервные клетки отличаются тем, что они подвергаются электрическим влияниям, например во время синхронной ритмической активности мозга. Ее гиперполяризационные полутолны могут деполимеризовать рецепторы и вернуть МРК в начальное гистерезисное состояние,  $d \rightarrow e \rightarrow a$ . Параметры такого "кондиционирования" мембран изучались при исследовании воротных зарядов [19]. От длительности процессов адгезии полимеризации на интервале  $c-d$  зависит потенциал кондиционирования, а, следовательно, возраст и прочность энграмм. Четкое разграничение краткосрочной и долговременной памяти вряд ли возможно, но свежие энграммы можно условно соотнести с ограничением конформационной подвижности ( $k \rightarrow 1$ ), а прочно консолидированные — с возросшей жесткостью полипептидных цепей (увеличение модуля Юнга  $Y$  в процессе полимеризации рецепторов). Эти отношения схематизированы на рис. 15.

Независимо от конформационных режимов R или W и эволюции конформационных состояний МРК, а именно:  $a \leftrightarrow b$  (незавершенность консолида-

ции – запись "0") или  $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d$  (запись "1"), в обоих случаях переходы  $a \rightarrow b$  освобождают кванты энергии, пропорциональные площади гистерезисной петли. Они содействуют активации вторичного посредника, инициируя *при записи* эндогенное возбуждение и "спонтанные" спайки. Однако *при воспроизведении* спайки будут возникать только при адресации гистерезисных МРК, т.е. нули энграмм будут воспроизводиться как единицы, а единицы – как нули. *Инверсия энграммы при воспроизведении позволяет игнорировать заключительные стадии эндоцитоза: сохранится или исчезнет в синаптической ловушке "шапка" или "ямка" – совершенно безразлично для записи "1".* В любом случае она будет воспроизводиться инверсно как "0", т. е. правильно. Однако остальные МРК с гистерезисными ВКХ (т. е. "0" и интактные кластеры), должны быть сохранены — они обеспечивают правильное инверсное воспроизведение "0" энграммы как "1". Первоначальная форма записи легко восстанавливается, например, повторной инверсией при передаче информации через тормозные синапсы.

Консолидация МРК, сопровождаемая увеличением  $k$  (адгезия) и  $Y$  (полимеризация) в соответствии с рис. 15, стратифицирует энграммы по потенциалу кондиционирования. Старые энграммы будут устойчивее к разрушающим их гиперполяризационным воздействиям. Можно ожидать, что длительность консолидационных процессов — вся жизнь [46]. Но у нейронов с возросшим количеством "пэтчей", "шапок" и "ямок" токопроводящая поверхность уменьшается, и поддержание обмена достигается повышением МП. Это приближает застарелые энграммы к границе кондиционирования, где амнестические процессы, индуцируемые гиперполяризационными полуволнами ритмической активности мозга, "заставляют бледнеть изображения в кладовой памяти" [14].

### 3.3. Адресный механизм: паттерны когерентной адресации и опознающая выборка

Пространственные параметры каждой синаптической ловушки и ее временные свойства (пре- и постсинаптические задержки) определяют индивидуальную настройку МРК на "свои" афферентные паттерны [35,36,48]. Паттерны, конформирующие МРК, можно выписать как табличную форму булевой функции. На рис. 16 расстояния от МРК к окрестным синапсам пронумерованы величиной задержки сигналов. Зная задержки, легко указать паттерн когерентного прихода всех возбуждающих сигналов к МРК и отсутствие хотя бы одного тормозного. Один из эффективных паттернов выписан под рисунком. На расстояниях (задержках) 14, 16, 17 и 19 (отмечены буквой  $Z$ ) не оказалось ни возбуждающих, ни тормозных синапсов. Эти позиции кода можно заполнять произвольно. В результате в булеву форму войдет 16 паттернов.

В общем случае, когда  $Z$ -позиций много и конформационный порог МРК невысок, допустимо пропадание части импульсов паттерна или появление лишних импульсов (единиц) на месте нулей. Такие паттерны — точки булевого (адресного) пространства — присоединяются к перечисленным паттернам, образуя выпуклое подмножество — *адресный домен*. Число переменных этой булевой функции равно числу нервных волокон, влияющих на конформацию МРК. Однако в общем случае эту булеву функцию нужно рассматривать в расширенном пространстве, включив в него все несущественные переменные. Это

поможет отразить конформации всех МРК данного нейрона и преобразование, заданное на многомерном входном потоке нервных импульсов.

В общем случае конфигурация паттерна, адресующего данный МРК, зависит от активности многих окрестных волокон, *включая синапсы смежных нейронов* и ближние несинаптические терминали. В результате адресный вектор заменяется матрицей с числом строк, равным числу конвергирующих волокон. В каждой строке адресной матрицы будут значимые позиции с элементами 0 или 1. Их число равно количеству тормозных и возбуждающих синапсов (и несинаптических источников), активируемых данным волокном прямо или через вставочные нейроны. Позиции значимых 0 и 1 в каждой строке матрицы зависят от суммарных афферентных задержек, включая время распространения медиаторов от возбуждающих и тормозных источников в нейроно-глиальных щелях. **Для каждого МРК существует набор адресующих его многомерных паттернов нервных импульсов – адресный домен.** Условие когерентности и задающие его уникальные пространственно-временные особенности окрестных синапсов определяют систему адресации нейронной памяти.

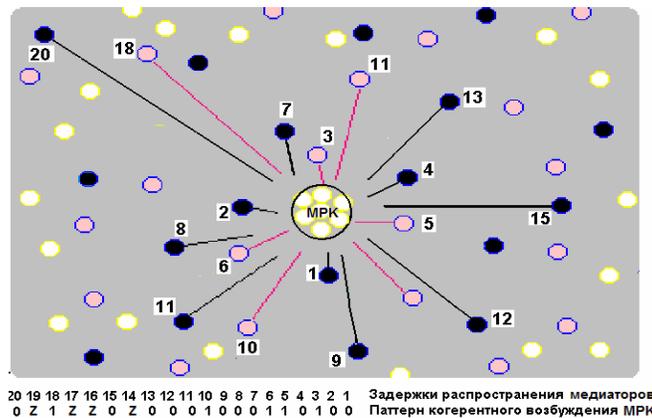


Рис. 16. МРК в ловушке возбуждающих (серые кружки) и тормозных (зачернены) синапсов Их номера отображают задержки прихода сигналов к МРК. Свободные рецепторы (белые кружки) внутри синаптической ловушки отсутствуют. Внизу выписан паттерн, обеспечивающий когерентный приход возбуждений к МРК. Z-позиции паттерна могут быть любыми — 0 или 1.

Анализируя адресацию каждого МРК нейрона и нейронного ансамбля, получим *их преобразующие функции, как дизъюнктивную булеву форму*. Ее единицы соответствуют точкам пространства, покрытым адресными доменами, а нули – свободным точкам. Скользящая последовательность афферентных паттернов порождает траекторию адресных точек в булевом (адресном) пространстве. Попадание этих точек в покрытые и непокрытые доменами области этой функции заставляет нейронный ансамбль воспроизводить энграмму, генерируя "1" и "0" соответственно.

## Заключение

Движение медиаторов в нейроно-глиальных щелях и заякоренность каналов и рецепторов на постсинаптическое уплотнение определяет суб- и экстра-синаптические локусы кластеризации нейрорецепторов и их функции — ионотропные или метаботропные. Рецепторы и каналы, удерживаемые постсинаптическим уплотнением, оказываются ионотропными. Рецепторы, вытесненные из синаптической щели, кластеризуются у квазистационарных точек синаптических ловушек, образуя на нейроне мозаику из  $10^4$ – $10^5$  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 монотонна и 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 в этом режиме «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 следует прибегнуть к повторной

инверсии, например, с помощью тормозных синапсов, как это сделано в клетках Пуркиньи и Гольджи мозжечка.

Подводя итог, отметим, что наиболее быстрыми в этих процессах должны быть конформационные механизмы (i). Их скорость не зависит от временной интеграционной базы адресного механизма, которая определяется скоростью распространения медиаторов и временем их удержания в нейроно-глиальных щелях.

Более длительно протекают процессы консолидации. Время удержания разобченного конформационного состояния «b» должно быть достаточным для начала адгезионно-полимеризационных процессов (ii). Это критическая точка консолидации энграмм. Последующий период (iii), после которого процесс станет необратимым, отделяет кратковременную память от долговременной. Однако время последующего упрочнения энграммы не ограничено (iiii).

Наиболее инерционными могут быть переключения режимов записи-воспроизведения энграмм. Эти задержки не должны существенно удлинять поиск и воспроизведение новых энграмм.

### Литература

1. Nablitz J. J., Jonston D. Cell. Mol. Endogenous nature of spontaneous bursting in hippocampal pyramidal neurons // Neurobiol., 1981. Vol. 1, P. 325–334.
2. Валиев К.А., Кокин А. А. Квантовые компьютеры: надежды и реальность. Москва-Ижевск. 2001. С. 352.
3. Ашмарин И. П. Загадки и откровения биохимии памяти. Издательство Ленинградского университета. 1975. 160 с.
4. Прибрам К. Языки мозга. М.: Прогресс. 1975. 467 с.
5. 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 and analytical methods. Puschino, 1997. P. 79.
6. Щуранова Ж.П., Гвоздикова З.М. Реакция нейронов сенсомоторной области коры на ее прямое электрическое раздражение. В сб.: "Исследование организации нейронной деятельности коре больших полушарий головного мозга "Наука", М., 1971. С. 158-180.
7. Соколов Е.Н. Пейсмекерный потенциал в нейронной организации В сб. Системный анализ интегративной деятельности нейрона. М: Наука, 1974, С. 41-52
8. Johansson S., Arhem P. Single channel currents trigger axon potentials in small cultured hippocampal neurons (1994). Proceedings National Acad. of Sci. USA. V. 91, No 5, pp. 1761-1765.
9. Экклз Дж. Тормозные пути центральной нервной системы. М.: Мир, 1971. 168 с.
10. Ливанов М.Н. Пространственная организация процессов головного мозга. Наука. М: 1972, 132 с
11. 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, pp. 8733–8746.
12. Семьянов А. Диффузная внесинаптическая нейротрансдукция посредством глутамата и ГАМК <<http://www.biomednet.ru/content/view/57/57>>
13. 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, pp. 31055–31060.

14. Soyer O., Dimmic M. W., Neubig R. R., Goldstein R. A. Using evolutionary methods to study G-protein coupled receptors // University of Michigan. Ann. Arbor., 2005: MI 48109–1055.
15. Хаггис Дж., Миши Д., Мюир А., Робертс К., Уокер П. Введение в молекулярную биологию. Мир, М. 1967.
16. Бергельсон Л.Д. Биологические мембраны. М.: Наука, 1975.
17. 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, pp. 505–512.
18. 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. V. 7. P. 293–334.
19. 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. pp. 679–683.
20. 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, pp. 219–241.
21. 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, pp. 435–449.
22. Kullmann D. M., Ruiz A., Rusakov D. M., Scott R., Semyanov A., Walker M. C. Pre-synaptic, extrasynaptic and axonal GABAA receptors in the CNS: where and why? // Progress in Biophysics and Molecular Biology, 2005, pp. 8733–8746.
23. Agnati L. F., Zoli M., Stromberg I., Fuxe K. Intercellular communication in the brain: Wiring versus volume transmission // Neurosci. 1995. V. 69, pp. 711-726.
24. Sykova E., Mazel T., Vargova L., Vorisek I., Prokopova-Kubinova S. Extracellular space diffusion and pathological states // Progress in Brain Research. 2000. Vol. 125, pp. 155–178.
25. 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, pp. 794–802, <doi:10.1038/90498>.
26. Klauck T. M., Scott J. D. The postsynaptic density: a subcellular anchor for signal transduction enzymes // Cell Signal 1995. Vol. 7, pp. 747–757.
27. Kennedy, M.B. The postsynaptic density. Curr. Opin. Neurobiol. 1993. Vol. 3, pp. 732–737.
28. Ehlers M. D., Mammen A. L., Lau L. F., Huganir R. L. Synaptic targeting of glutamate receptors. Curr. Opin. Cell Biol. 1996. Vol. 8, pp. 484–489.
29. Радченко А.Н. Двухканальное управление нейронной памятью // Труды международной конференции «Устойчивость и процессы управления (SCP'2005)». Том 2. С. 1173–1182.
30. Hanson J. E., Smith Y. Cell-adhesion molecules in memory formation // Journal of Neuroscience. 1999. Vol. 19(15), pp. 6488–6496.
31. 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, pp. 2874–2890.
32. Nieuwenhuis R. Comparative aspects of volume transmission, with sidelight on other forms of intercellular communication // Progress in Brain Research. 2000. Vol. 125, pp. 49–126.
33. Радченко А. Н. Оптимизация распределенной ассоциативной памяти со случайной организацией // Биофизика. 1993. Т. 38, вып. 2. С. 294–299.

#### Ионотропные и метаботропные реакции нейрона

34. Радченко А. Н. Межуровневые отношения в нейронной памяти: внесинаптическая рецепция медиаторов, потенциация, спонтанная активность // Успехи физиологических наук. 2002. Том 33, № 1. С. 58–76.
35. Радченко А. Н. Ассоциативная память. Нейронные сети. Оптимизация нейропроцессоров. СПб.: Наука, 1998, 261 с.
36. Радченко А. Н. Информационные механизмы нейронной памяти и модели амнезий. СПб.: Анатолия, 2002. 297 с.
37. Радченко А. Н. Влияние подвижности воротных зарядов на вольтамперные характеристики возбудимых мембран // Биофизика. 1996. Т. 41, № 3. С. 625–635.
38. 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, pp. 2311–2328.
39. Schmidt R. Cell-adhesion molecules in memory formation // Behavior Brain Research. 1995. Vol. 66, pp. 65-72.
40. Mueller V. J., Wienisch M., Nehring R. B., Klingauf J. Monitoring Clathrin-Mediated Endocytosis during Synaptic Activity // The Journal of Neuroscience. 2004. V. 24(8), pp. 2004–2012.
41. Chachisvilis M., Zhang Y-L., Frangos J. A. G protein-coupled receptors sense fluid shear stress in endothelial cells. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2006. V. 103, pp. 15463–15468.
42. Avissar S., Amitai G. and Sokolovsky M. // Oligomeric structure of muscarinic receptors is shown by photoaffinity labeling: Subunit assembly may explain high- and low-affinity agonist states," Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1983. V. 80, pp. 156-159
43. Sukharev S., Durell S. R. and Guy H. R. Structural Models of the MscL Gating Mechanism. Biophysical J. 2001.V. 81, pp.917–936
44. Поликар А. Молекулярная цитология мембранных систем животной клетки. М.: Мир, 1982. 158 с.
45. Coster H. G. L. Electromechanical stresses and the effect of pH on membrane structure // ВВА. 1975. Vol. 382, pp. 142–146.
46. Вейн А.М., Каменецкая Б. И. Память человека. Наука. М: 1973. 209 с.
47. Радченко А.Н. Настройка соматодендритных мембран на афферентные паттерны. Проблемы нейрокибернетики Ростов-на-Дону: 1999. — С. 149–152.
48. Radchenko A.N. Transmembrane receptive dimers as molecular triggers having chemical and electrical inputs. Nuclear Instruments & Methods in Physics Research. Section A. V. 502 (2003), pp.745—748.

Статья поступила 15 мая 2006 г.  
После доработки 23 сентября 2006 г.