

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОНА И НЕЙРОННОЙ ПАМЯТИ

А.Н. Радченко

Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН
199178, Санкт-Петербург, 14-я линия В.О., д.39
radch@gw2.spiiras.nw.ru

УДК: 612.821.2

А. Н. Радченко. **Информационные механизмы нейрона и нейронной памяти** // Труды СПИИРАН. Вып. 1, т. 1 — СПб.: СПИИРАН, 2002.

Аннотация. Рассмотрена схема биофизических процессов нейрона и нейронной памяти, основанная на конформационных изменениях соматодендритной мембраны. Показано, что вызываемая этими изменениями "спонтанная" активность нейрона в действительности детерминирована афферентацией, а также комбинаторной и геометрической спецификой синаптического окружения конформационных кластеров. Анализируется рецептивная структура таких кластеров и их реакции на химические и электрические стимулы. Найдена связь биомолекулярных и нейрофизиологических явлений, включая соответствие между тремя конформационными состояниями рецептивных кластеров, и функциями воротных зарядов, определяющих закрытое, открытое и инактивированное состояние ионных каналов. Инактивация связана с формированием энграмм. Селективные свойства конформационных локусов отражены в информационной модели, которая позволяет получить информационно-преобразующую функцию нейрона. — Библ. 39 назв.

UDC: 612.821.2

A. N Radchenko. **Information Mechanisms of Neuron and Neural memory** // SPIIRAS Proceedings. Issue 1, v. 1. — SPb.: SPIIRAS, 2002

Abstract. The scheme of biophysical processes of neuron and neural memory based on conformational changes of soma-dendrite membrane is investigated. It is shown, that the "spontaneous" activity, produced by these changes in neuron membrane is determined in reality by afferent signals, as well as both combinatorial and geometrical specificity of synaptic environment of conformation clusters. The array of such clusters and their responses to chemical and electrical stimulations is analyzed. The relationship is found between biomolecular and neurophysiologic phenomena, including correspondence between three conformation states of receptive clusters and gating charge function, that defines closed, open and inactivated state of ion channels. The inactivation is connected with engram forming. The selective properties of conformation clusters are described with an information model, which allows deriving information-transforming function of the neuron. — Bibl. 39 items.

Введение¹

В этой статье исследуется информационная значимость **спонтанной активности** в процессах обучения и памяти. Анализ такой активности показывает, что она не является шумом, а выступает как инструмент ВНД — управляется входными сигналами и детерминирует выходные [28]. Исследуя пейсмерные нейроны, Соколов [15] установил отношение памяти и спонтанных спайков, отметив следующее: 1) эти спайки запускаются **триггерными зонами** (ТЗ); 2) множество таких ТЗ расположено на **несинаптической** мембране;

¹ Сокращения: ВЗ — воротные заряды; МП — мембранный потенциал; ММП — медленный мембранный потенциал; СД — соматодендритный; Е-элементы — межсинаптические конформационные элементы СД-мембраны; ТЗ — триггерные зоны (электрочувствительные Е-элементы); ЭД — эндогенная деполяризация; ПД — прямая деполяризация; ДКП и ГКП — деполяризационный и гиперполяризационный конформационный переходы; ВКХ — вольт-конформационная характеристика мембраны.

3) рецепторы ТЗ активируются двумя способами — аппликацией *медиаторов* и *электрически*, причем совместное действие этих стимулов отличается от их действия порознь; 4) для запуска спонтанной активности (извлечения информации) необходима *потенциация* нейрона. Кроме того, известно, что консолидация энграмм 5) основана на *конформационных изменениях* [1], которые сопровождаются 6) *иммобилизацией воротных зарядов* [6] с возможным участием 7) процессов *адгезии* [39] и *полимеризации* [22, 35]. С первыми тремя особенностями коррелируют данные об *объемной передаче* синаптических медиаторов [19], [26] и их тормозно-возбудительной интерференцией на соматодендритной мембране [4].

В качестве элемента, возбуждающего спонтанный спайк (ТЗ), мы рассматриваем кластер рецепторов, способный к кооперативным конформационным переходам. При инициации этих переходов учитываются задержки сигналов в афферентных путях, включая тракты, пресинаптические терминалы и распространение медиаторов от синапсов к ТЗ. В сочетании с геометрическими и комбинаторными особенностями расположения синапсов в окрестности каждой ТЗ задержки определяют ее селективные свойства по отношению к афферентным паттернам. Селективная настройка ТЗ позволяет провести анализ афферентно-эфферентного преобразования в структурах памяти на содержательном информационном уровне.

Привлечены данные о трех конформационных состояниях рецепторов на мембране нейрона [39] и формально описано химическое взаимодействие ТЗ с конвергирующими медиаторами. Учет электрических влияний в этом взаимодействии позволяет понять механизмы записи-воспроизведения в нейронной памяти и управление тремя конформациями ТЗ с помощью воротных зарядов. Эти конформации определяют закрытое, открытое и инактивированное состояния ионных каналов. Один из конформационных переходов сопровождается инициацией спонтанного спайка, другой — запускает процесс инактивации мембраны и формирования энграммы, третий — обеспечивает ее неразрушающее считывание, четвертый — аналогичен электрошоку, он вызывает разрушение энграмм или их элементов.

В результате определены информационные параметры нейронной памяти, их количественные соотношения и связь с информацией в афферентных текстах. Это создает базу для информационного исследования нейронной памяти и амнезий.

1. Спонтанная активность нейронов — основа нейронной памяти

Роль усилительных механизмов в формировании спонтанной активности. Обоняние обнаруживает несколько молекул, зрение — несколько квантов света. Такую чувствительность обеспечивают механизмы "химического усиления" [3]: конформация одной рецептивной молекулы активирует много молекул трансдуцина, каждая из них инактивирует сотни молекул цГМФ и т. д. В каждом звене в этой метаболической цепи освобождается связанная энергия. В итоге энергия возрастает в $10^3 - 10^7$ раз и процесс завершается генерацией спайка. Те же процессы усиления присущи центральному нейрону, где **локальный конформационный переход (ЛКП) рецептивной молекулы способен запустить процесс эндогенной деполяризации (ЭД)**. Достигая порога прямой деполяризации (ПД), ЭД преобразуется в спайк регенеративной природы и

стабильной амплитуды, называемый в этом случае "спонтанным", "эндогенным" или "пейсмекерным" [2]. В сенсорных и центральных нейронах пусковые механизмы аналогичны — это ЛКП рецептивных молекул. Но рецепторы нейрона настроены на молекулы нейромедиаторов. Только высочайшая чувствительность ЭД помогает преодолеть грубость механизма ПД, обусловленную низким емкостным импедансом мембраны.

Чувствительность нейронов не постоянна. **Для эндогенного возбуждения нужна потенциация усилительного механизма.** Ее вызывает, например, гиперполяризация: по ее окончании нейрон генерирует серию спайков (реакция отдачи). Долговременную потенциацию нейронной популяции вызывают ритмической активацией. Обе формы потенциации гомосинаптически [23], т.е. действие всех синапсов растет одновременно, вызывая иллюзию их "модификации". Реально же активируются метаболические процессы, лежащие в основе эндогенного усилительного механизма, который транслирует конформационные переходы рецепторов соматодендритной мембраны в "спонтанные" спайки. **С помощью механизма ЭД сигналы периферических ЛКП переносятся к аксону без возбуждения мембраны дендритов** [32]. Без таких транспортных функций 98% синапсов были бы неоправданным излишеством. Эти синапсы не могут вызывать ПД, но способны инициировать ЭД и спонтанные спайки.

Участие спонтанной активности в формировании ВНД показано на примере гиппокампа [20]. Здесь ТЗ могут дислоцироваться только между синапсами, а перечисленные условия взаимодействия медиаторов и ТЗ усилены более жесткими геометрическими отношениями: источники медиаторов — синапсы — приближены к несинаптической мембране и, главное, **положение ТЗ относительно синапсов жестко фиксировано** — в данном случае шипиковыми соединениями. Эта фиксация ТЗ по отношению к источникам нейромедиаторов важна, так как **распространение медиаторов к ТЗ** в щелевой нейроглиальной структуре по электрохимическим и "гидравлическим" градиентам **сопровождается заметными временными задержками.** Известно, что пределы такого распространения в десятки раз (!) превышают среднее расстояние между синапсами [26]. Чем жестче фиксировано взаимное положение рецептивного кластера и окрестных синапсов, тем точнее конформации ТЗ регистрируют пространственно-временные особенности потока тормозных и возбуждающих медиаторов, и тем меньше могут быть размеры ТЗ. Таким образом, мы не видим принципиальной разницы в возбуждении спонтанной активности у моллюсков и высокоорганизованных животных, хотя селективные возможности ТЗ у последних реализованы четче. Это же относится к нешипиковым синапсам, хотя здесь возможности миниатюризации и пространственно-временного разрешения меньше. Временные задержки в развитии таких в основном метаболических процессов на несколько порядков больше, чем при прямой синаптической передаче.

Спонтанное возбуждение нейрона любым из M локальных конформационных локусов нейрона представлено схемой на рис.1. Начальный и конечный этапы (ЛКП и спайк) возбуждения клетки дискретны, а промежуточный (ЭД) — аналоговый с многокаскадным усилением. ПД это лишь грубое выходное реле внутриклеточного усилителя с M чувствительными входами ($M = 10^4 - 10^5$ на нейрон). Многозвенность усилительного механизма определяет его зависимость от многих причин. Поэтому спонтанной активности присущи утомляемость, обостренная чувствительность к гипоксии и наркозу, зависимость от

активаторов и ингибиторов белкового синтеза. Ни одна из этих причин не влияет на грубый релейный механизм ПД. Чувствительность к наркозу — наиболее простой способ различения спонтанной активности от вызванной.

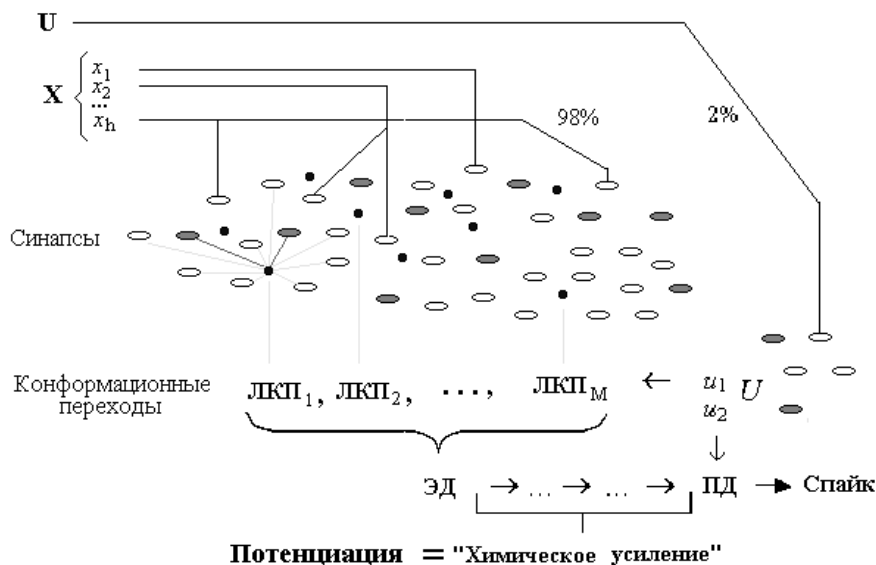


Рис.1. Схема детерминистского возбуждения "спонтанной" активности нейрона. U и X — афферентация "эффективных" и "неэффективных" синапсов (эллипсы): светлые — возбуждающие темные — тормозные; черные точки между ними — триггерные зоны; ЛКП — локальные конформационные переходы триггерных зон (ТЗ); M — число ТЗ; ЭД и ПД — эндогенная и прямая деполяризации нейрона. Для ЛКП₁ показаны тормозные и возбуждающие связи с окрестными синапсами.

На схеме отмечен путь прямого возбуждения нейрона через "эффективные" синапсы (U , u_2). Спайки называются "спонтанными" или "вызванными" в зависимости от участия в их генерации химического усиления. Но **в обоих случаях процесс детерминирован**: в первом — распространением по несинаптической СД-мембране возбуждающих и тормозных медиаторов, во втором — прямой и значительно более быстрой деполяризацией по пути u_2 . "Эффективные" синапсы участвуют в обоих процессах. На "спонтанную" активность они влияют с упреждением, модулируя мембранный потенциал. **Компонент u_1 действует в направлении дендритной периферии как переменный пьедестал под локальными химически иницируемыми конформациями.** Термин "эндогенный" здесь неточен за исключением случая самовозбуждения "химического усилителя".

Оба механизма — ЛКП и ПД — электрочувствительны, причем ЭД много чувствительнее благодаря усилению. Общность причин маскирует первопричину, откуда и появилось слово "спонтанный". Синфазность действия u_1 и u_2 дает повод путать спонтанные спайки с вызванными. Скрывая детерминистские основы "спонтанной" активности, этот термин принижает ее значимость. Спонтанная активность (далее без кавычек) связана с памятью, т.е. является основой ВНД. Например, спонтанная активность клеток Пуркинье и Гольджи мозжечка является основой для управления движениями. Что касается "вызванных" спайков, то они, видимо, лежат в основе лишь простых рефлексов и судорожной активности. Эти явления значимы лишь для примитивных функций.

ЛКП определяются активностью синапсов, которые окружают ТЗ, а их конформации ТЗ не всегда обратимы. Поэтому иллюзия модификации синапсов, которые иницируют ЛКП, вполне естественна.

Химическое взаимодействие рецепторов. Существует два главных типа нейромедиаторных рецепторов — ионотропные и метаботропные. Первые обеспечивают быстрое управление ионными каналами, обеспечивая модуляцию мембранного потенциала. Они могут частично влиять на метаболизм клетки, вводя в нее ион кальция — второй посредник. Метаботропные рецепторы это соединенные с G-протеинами мономеры [24]. Они реагируют на агонист с задержкой, вызывая метаболические изменения в клетках-мишенях, и активируют внутриклеточные системы второго посредника. Изменения мембранного потенциала малозаметны.

Оба типа рецепторов по обе стороны несинаптической мембраны взаимодействуют через липидные слои, образуя трансмембранные пары — димеры. Например, два мускариновых рецептора объединяются в гомодимер, а пара, состоящая из мускаринового и адренергического рецепторов, образует гетеродимер [31, 37]. Многие данные свидетельствуют, что димеры изменяют свои реакции по отношению к медиаторам в зависимости от своего конформационного состояния. Для ионотропных рецепторов описаны *три таких конформационных состояния* [22], [31]. Два из них обусловлены взаимодействием рецепторов внутри билипидной мембраны [38], третье — согласно данным [22], [30], [35] может быть обусловлено адгезией и полимеризацией рецепторов на поверхностях мембраны. Для метаботропных рецепторов описаны два конформационных состояния, отличающиеся связью рецептора и G-протеина. Конформационные состояния могут сохраняться и в отсутствие агонистов [29]. Поверхностные силы объединяют димеры в кластеры [18, 25], где конформационные переходы кооперативны [34, 37].

Взаимодействие рецепторов внутри димерного кластера и его конформационные состояния, обозначенные a, b и (c+d), можно описать схемой на рис.2. Она указывает на симметричные возможности для управления конформациями извне и изнутри клетки. Однако отсутствие фиксирующих структур типа синапсов и соответствующих посредников делают управление изнутри менее селективным. Для более подробного объяснения и формализации требуется рассмотреть электростатическое взаимодействие рецепторов внутри билипидного слоя мембраны, происхождение воротных зарядов мембраны, их конформационную подвижность, а также связь конформационных превращений с открытием, закрытием и инактивацией ионных каналов.

Электрическая инициация конформационных переходов. Подвижные цепи вне- и внутриклеточных рецептивных белков погружены в билипидный слой с разных его сторон. Ограниченная длина цепей препятствует их замыканию внутри мембраны (uncoupling dimer), но, сближаясь, они ионизируются [27], образуя диполь с возможным включением **иона кальция** (crosslinking agent). Взаимодействие зарядов диполя и расстояние между ними зависят от диэлектрических свойств среды, конформационной подвижности, упругости и длины молекулярных цепей [5]. Расстояние между зарядами и погружение рецепторов в билипидный слой меняются в зависимости от трех факторов: 1) концентрации молекул нейромедиатора у ТЗ, 2) вариаций МП и 3) совместного их действия. Эти факторы управляют длиной диполя, иницируя хемо- и потенциалзависимые конформации рецепторов. **Параметры диполя такие же, как у воротных зарядов (ВЗ)** [5, 33].

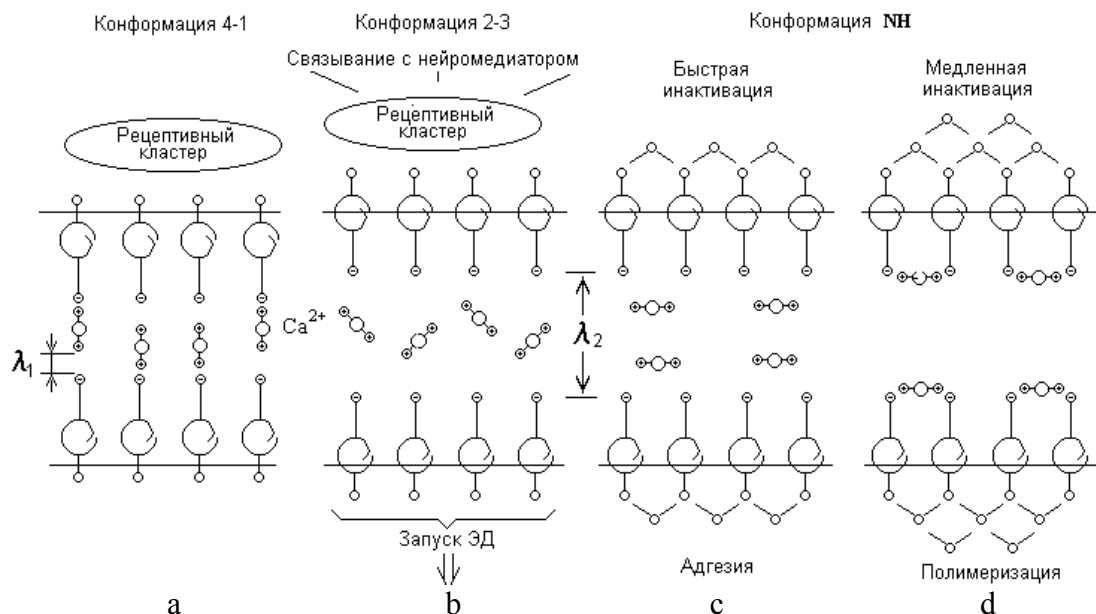


Рис. 2. Предполагаемая схема конформационных изменений рецептивного кластера (ТЗ). Обозначения: а — "нижнее" конформационное состояние (ионные каналы закрыты); б — "верхнее" конформационное состояние (каналы открыты); с — промежуточное инактивационное состояние (кратковременная память); д — консолидация энграммы. Схема встраивания Ca^{2+} неизвестна.

Агрегация рецепторов в кластеры сопровождается образованием разнополярных решеток ВЗ. Притягиваясь, ВЗ связывают наружный и внутриклеточный кластеры между собой. Димерный кластер аналогичен заряженному конденсатору, обкладки которого (решетки ВЗ) упруго связаны через цепи димеров с протеинами на поверхностях мембраны и шунтированы пронизывающими их ионными каналами (ИК). Притягиваясь, ВЗ стремятся погрузить рецепторы в билипидный слой, что создает внутримембранное давление, закрывающее ИК. Деполяризация мембраны, уменьшая это давление, открывает ИК (рис. 2 и 3А). Зазор λ между решетками ВЗ зависит от 1) **связывания медиаторов с рецепторами** и 2) **величины МП**. Эти два фактора соотносятся с метабо- и ионотропным действием нейромедиаторов [36] и соответственно с двумя способами инициации конформационных переходов. Наиболее изучена химическая инициация под влиянием медиаторов.

Итак, димеризация рецепторов порождает воротные заряды (ВЗ) мембраны, а три упомянутые конформационных состояния ТЗ, "а", "б", и "(с+д)" — открытие закрытие и инактивация ионных каналов [21], обусловлены связыванием нейромедиаторов с рецепторами и взаимодействием ВЗ с МП. Последнее определяет потенциалзависимость конформаций. Данные [30, 39] показывают связь инактивации с адгезией и полимеризацией рецепторов в кластере, а также с консолидацией следа памяти [9]. Показано, что один из конформационных переходов является **пусковым стимулом спонтанного спайка.**

ЛКП триггерных зон. Расчет электростатических сил между ВЗ [5], [27] дает вольт-конформационную характеристику (ВКХ) димерного кластера, Она выявляет важные особенности трех упомянутых конформационных состояний и выражается формулой:

$$V^2 U^2 = \lambda^2 \ln [(1 - k)/(\lambda - k)]. \quad (1)$$

Здесь U — МП, приведенный к зазору между ВЗ λ ; $B = 0,51$ — константа параметров; k — наименьший зазор между ВЗ (конформационные ограничения ВЗ относительно толщины мембраны, нормированной к единице). Функция (1), представленная как $\lambda = f(U, k)$ на рис.3 ($k = 0,23$), имеет гистерезисную петлю 2-3-4-1-2. Она определяет дискретность действия ИК, скачкообразность движения ВЗ и величину смещенного заряда [33]. В случае гистерезисной ВКХ, когда $k < 0.308$, это расстояние изменяется скачком (гиперполяризационный и деполяризационный конформационные переходы ГКП и ДКП) и сопровождается поглощением и быстрым освобождением энергии (пропорциональна площади гистерезисной петли). Включение кальция между взаимодействующими рецепторами уменьшает k , что согласно (1) расширяет гистерезисную петлю. Два конформационных состояния рецептивного кластера, 4-1 или 2-3, определяют закрытие (ГКП) или открытие (ДКП) пронизывающих его ионных каналов. Третье конформационное состояние при $k > 0.308$ соответствует семейству монотонных ВКХ. Они описывают состояние мембраны после иммобилизации ВЗ и инактивации ионных каналов.

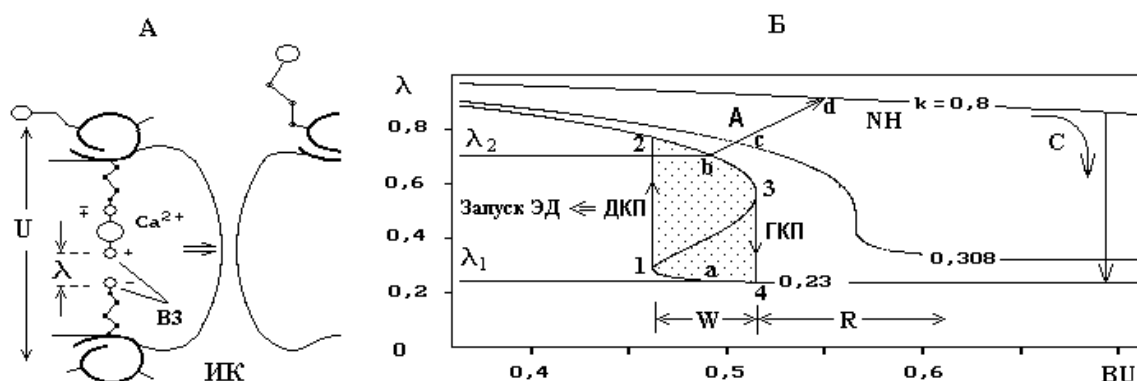


Рис. 3. Вольт-конформационная характеристика рецептивного кластера в процессе инактивации и обездвижения воротных зарядов (ВЗ) в пределах $k = 0.23 \rightarrow 0.8$ [11]. А — Схема управления ионным каналом (ИК), знак \Rightarrow внутримембранное давление. Б — Динамика ВКХ рецептивного кластера. Граница между гистерезисными и монотонными ВКХ соответствует конформационной подвижности ВЗ $k = 0.308$. W и R — диапазоны МП, соответствующие бистабильным (запись) и моностабильным (чтение) режимам конформаций ТЗ. Обозначения a, b, c, d согласованы с рис. 2; ДКП и ГКП — деполяризационный и гиперполяризационный конформационные переходы. Разрушение инактивационных перестроек ТЗ, обозначенное буквой C , соответствует потенциалу "кондиционирования" (recovery from inactivation).

Конформационные состояния внутри гистерезисной части ВКХ, показанные также на рис. 2 а и б, реверсивны. Доказано [38], что конформационные переходы $a \leftrightarrow b$ происходят внутри мембраны. Химическая и электрическая инициация перехода $a \rightarrow b$ с освобождением энергии различны. Первая — нарушает электростатическое равновесие ВЗ за счет химического сродства медиатора и рецептора. Во втором случае ослабляется электростатическое притяжение ВЗ. Важнейшая особенность перехода $a \rightarrow b$ состоит в освобождении энергии, которая иницирует ЭД, переходящую в "спонтанный" спайк. Таким образом, **химическая инициация ДКП может выполняться без деполяризации ТЗ**. Однако обратный переход $b \rightarrow a$ (ГКП) требует подвода энергии, поэтому он легче реализуется за счет мембранного насоса — повышением МП. Последующие состояния "с" и "d", обусловленные адгезионным и полимеризационным связыванием рецепторов на поверхности мембраны, определяют рост k (иммобилизацию ВЗ) и переход на монотонные ВКХ, соответствующие инактивированным ТЗ.

Инактивация возникает после задержки ТЗ в состоянии 2-3, когда подвижность ВЗ уменьшается, $k \rightarrow 1$, и гистерезисная петля ВАХ начинает сужаться. После пересечения границы $k \geq 0.308$ гистерезисная ВКХ преобразуется в монотонную (стрелка А). Имобилизация ВЗ начинается с деполяризации, при которой рецепторы всплывают (Анохин, 1997) (рис.2 b). Их концентрация на поверхности возрастает, что согласно [30] резко усиливает адгезионные силы между рецепторами (рис.2 c) и обездвигивает ВЗ. Далее (рис.2 d) иммобилизационное состояние кластера укрепляется за счет полимеризации рецепторов в кластере [35]. Эти процессы сопровождают консолидацию энграмм и коррелируют с ней по времени. Важно, что после обездвижения ВЗ соответствующий рецептивный кластер теряет гистерезисные свойства, а вместе с ними способность запасать и отдавать энергию, а, следовательно, способность инициировать запуск ЭД и спонтанного спайка.

Сильная гиперполяризация мембраны, называемая также "кондиционированием" [21], сближает ВЗ и, сломав инактивационные перестройки, разрушает их иммобилизационное состояние (recovery from inactivation). Это возвращает кластеру гистерезисные свойства ВКХ (переход от "d" к "a" на рис.2). Перестройки, вызванные таким **электрошоком**, сопровождаются стиранием энграмм и восстановлением гистерезисных ВКХ димерных кластеров.

ВКХ на рис.3 описывает три конформационных состояния димеров, открытые и исследованные химическими методами. Но ВКХ в виде (1) не отражает хемозависимости конформаций рецептивных кластеров. В дальнейшем очень важно помнить, что ДКП, т. е. **конформационный переход "a-b", можно вызывать без деполяризации мембраны — только повышением концентрации медиаторов** на ТЗ. Важнейшее отличие электрических и химических стимулов состоит в том, что первые являются общими для всех ТЗ нейрона, а вторые — локальными, селективно действующими только на те ТЗ, где локальная концентрация медиаторов превысила критический уровень. Концентрационная динамика и определяющее ее разнообразие возбuditельно-тормозного синаптического окружения каждой ТЗ, фиксация взаимного расположения ТЗ и синапсов, например шипиковыми соединениями, задает индивидуальную химическую **настройку каждой ТЗ на различные афферентные паттерны** и индивидуальную химическую адресацию каждой ТЗ [6].

2. Информационный анализ нейронных преобразований

СД-мембраны нейронов как запоминающая структура. Множество ТЗ спонтанной активности можно сравнить с клавиатурой, которой присущи два конформационных режима в зависимости от МП. Если значение МП лежит между ДКП и ГКП, то — режим бистабильный; если МП больше ГКП — моностабильный. Каждая "клавиша" (ТЗ) может находиться в трех состояниях — прижатом, опущенном и "отпущенном-залипшем" — в зависимости от конформаций ТЗ. Две позиции (4-1 и 2-3) находятся на гистерезисной петле ВКХ, третья — на безгистерезисной (НН). В исходном состоянии "клавиши" прижаты (4-1) и хранят аккумулярованную энергию. В прижатое состояние клавиши переводит "конденционирование" (гиперполяризация). Рабочий ход — отпускание клавиши (ДКП, 1-2), поддержанный потенциацией нейрона, высвобождает энергию, запуская процессы ЭД и генерацию спонтанного спайка.

Конформационные элементы СД-мембран объединены ветвлениями афферентов на входе и эфферентов на выходе в единую структуру (нейронный ансамбль) с общим числом M входящих в нее ТЗ:

$$E_1, E_2, \dots, E_M. \quad (2)$$

"Клавиатура" ансамбля (колонки) на два порядка больше, чем у нейрона, т.е. $M = 10^6 \div 10^7$. В моностабильном режиме "клавиши" после такой активации возвращаются в исходное (прижатое) состояние, а в бистабильном — селектированная их часть спустя некоторое время обратимо или необратимо "залипает", формируя элементы энграммы кратко- или долгосрочной памяти. Для этого необходимо, чтобы химическая селекция ТЗ была поддержана колебанием МП типа ВПСП, ослабляющего электростатическое притяжение ВЗ. Это позволяет рецепторам всплыть и активировать адгезионные силы. В результате часть "отпущенных клавиш" задерживается в верхнем конформационном состоянии и залипает, формируя элементы краткосрочной энграммы. По мере полимеризации селектированная часть ТЗ теряет способность возврата в исходную конформацию, а также свойство запасать и отдавать энергию, т.е. способность генерировать "спонтанные" спайки. Залипая в отпущенном состоянии, "клавиши" выполняют функции долгосрочной памяти. Подчеркнем, для этого необходимы три условия — бистабильный режим, химическая селекция данной ТЗ и электрическая поддержка "верхнего" конформационного состояния 2-3. Сочетание этих условий обозначим буквой W (запись энграмм).

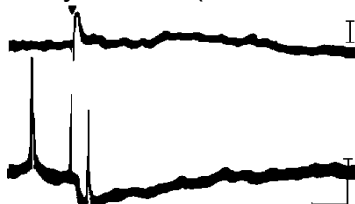


Рис. 4. Спайк, возникающий на фоне развития ТПСП в клетке [17]. Калибровка 250 мкв и 20 мсек. Эта осциллограмма показывает также независимость химических и электрических пусковых механизмов спонтанной активности.

Для тестирования конформационных состояний (чтение энграмм) достаточны два условия — химическая селекция ТЗ и потенциация. Спонтанный спайк возникает вследствие метаботропного действия медиатора и поэтому не зависит от поляризации мембраны. Он может появиться в момент гиперполяризации, как это показывает осциллограмма на рис.4. Сочетание условий потенциации и метаботропной активации ТЗ обозначим буквой R (чтение энграмм).

Преобразование информации нейроном и нейронным ансамблем для режимов W и R можно описать отношением трех нервных текстов **X**, **U** и **Y** из двоичных элементов x, u и y , где **X** и **U** определяют метабо- и ионотропные влияния (химические — **X**, электрические — **U**), а **Y** представлен спонтанными спайками в аксоне или аксонах ансамбля, т.е. является результирующим эфферентным текстом:

$$\mathbf{X} = \mathbf{X}(t) = x(1), x(2), \dots, x(v), \quad (3)$$

$$\mathbf{U} = \mathbf{U}(t) = u(1), u(2), \dots, u(v), \quad (4)$$

$$\mathbf{Y} = \mathbf{Y}(t) = y(1), y(2), \dots, y(v). \quad (5)$$

Здесь t — дискретное время, v — длина текстов. Дискретизация должна быть мелкой, чтобы гарантировать сохранность временных отношений. Афферентно-эфферентное преобразование $\mathbf{X} \rightarrow \mathbf{Y}$ удобно представлять как псевдолин-

гвистический перевод текстов. Далее они называются также записываемым или менторским — U , адресным — X , и выходным или считываемым — Y .

Текст X будем считать h -мерным, где h — число волокон, конвергирующих к ТЗ, нейрону или ансамблю. Этот текст порождает сложную интерференцию тормозных и возбуждающих медиаторов на M элементах рецептивной мозаики (2). Текст X представлен далее последовательностью паттернов $X = \{Q(t)\}$, где $Q(t)$, — скользящая матрица размерности $h \times n$, $t = \dots, n, n+1, \dots, v$:

$$Q(t) = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1n} \\ \vdots & x_{ij} & \vdots \\ x_{h1} & \dots & x_{hn} \end{pmatrix}, \quad (6)$$

где $x_{ij} = x_i(t-j)$ — задержанные на j тактов спайки в i -той афферентной терминали X . Величина n определяется разностью наибольшей и наименьшей задержек при распространении сигналов в межнейронных соединениях и трактах, а также распространением медиаторов по мембране нейрона. Все запаздывания можно моделировать h линиями задержки с индивидуальными отводами для каждой ТЗ. Дискретизация позволяет заменить все эти задержки h -мерным сдвигающим регистром, как это показано на рис.5. Величина n зависит от шага дискретизации, что непринципиально, хотя и определяет особенности анализа. Таким образом, учитывается время последействия каждого афферентного спайка, который приходит к ТЗ по h разным путям.

Текст Y описывает "спонтанные" спайки нейрона. Для $y(t) = 1$ достаточно, чтобы ДКП произошел хотя бы в одной из ТЗ. Для ансамбля достаточно, чтобы спайк возник хотя бы в одном из объединенных нейронов.

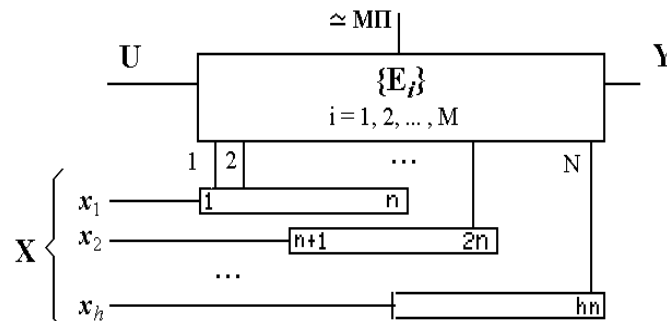


Рис.5. Моделирование задержек в микроструктуре синаптических соединений линиями задержки с отводами или многомерным сдвигающим регистром (hn ячеек), адресующим конформационные элементы памяти $\{E_i\}$ — "клавиатуру" (2). Выбор "клавиш" E_i задается текстом X (3), а запись энграммы определяет текст U (4).

Текст U описывает ионотропные колебания МП, их амплитуда (u_1 на рис.1) может быть меньше порога ПД нейрона, но достаточна для удержания химически селективной ТЗ в "верхней" конформации до начала инактивационного процесса. Такое действие U важно в бистабильном конформационном режиме W , где верхнее конформационное состояние (разобщение димеров) удерживается на время достаточное для запуска процессов иммобилизации ВЗ и инактивации ИК. Текст U показывает, будут ли химически селективные ТЗ инактивированы или вернутся в исходное конформационное состояние. Для нейронного ансамбля тексты U и Y могут быть одномерными, если U действует параллельно на все нейроны, выходы которых объединены. В число h можно

включить лишь волокна, непосредственно влияющие на данную ТЗ, но для распространения результатов на ансамбль следует увеличить h за счет нулевых строк, включив в $Q(t)$ все волокна соответствующего нерва или нейронного образования. Громоздкость матриц $Q(t)$ (6) не имеет значения для анализа: далее мы будем изображать их точками в N -мерном пространстве X_N , $N = hn$. Текст X изображается в этом пространстве траекторией точек $Q(t)$, которая метится нулями и единицами текста U , образуя энграмму.

Таким образом, приходим к схеме рис.5. Здесь каждая ТЗ адресуется различно благодаря неповторимым особенностям комбинаторного взаимодействия с окрестными тормозными и возбуждающими источниками медиаторов. Эти окрестные микроструктуры действуют как химический дешифратор адресов запоминающего устройства. Замедленность адресации, как и замедленность метаботропных реакций, зависят от скорости распространения медиаторов и других афферентных задержек.

Чтобы не нарушить структуру паттернов, шаг дискретизации Δt нужно установить меньше (или значительно меньше) порога временного различия (например, $\Delta t = 0,03$ мс — близко к порогу бинауральной чувствительности). Тогда задержки можно моделировать h -мерным регистром сдвига с общим числом ячеек $N = hn$, где $n = T/\Delta t$. При $T = 80$ мс, указанном временном разрешении и $h = 100$ получим $n > 2000$ и $N > 200000$. Выбор столь мелкой дискретизации может показаться перестраховкой. Однако **значимость микросекундных интервалов была выявлена не только для слухового, но и для зрительного анализаторов** [16]. Далее мы устремим n к бесконечности, $n \rightarrow \infty$, т. е. перейдем к аналоговому рассмотрению текстов (3-4).

Выбирая мелкую дискретизацию можно избежать гипотез о кодировании информации — паттерны будут представлены в их естественном виде, и точность не пострадает из-за дискретизации. Однако физический спайк будет представлен несколькими единицами в формулах (3-6) и последующих. Полученная в результате большая величина N определяет ассоциативную базу для связывания в памяти информационно содержательных пар $\{X, U\}$ и размерность пространства состояний нейронного ансамбля. Возникающее при таких N "проклятие многомерности" создает трудности для информационного исследования, но они преодолимы [13].

Информационное взаимодействие ТЗ с источниками медиаторов. Чтобы найти паттерн A_k , адресуемый E_k -элемент (k -тая ТЗ) наибольшим метаботропным воздействием, рассмотрим действие тестового паттерна размерности hk , у которого последний столбец содержит только единицы, а все другие — нули:

$$Q(t) = \begin{pmatrix} 0 & \dots & 1 \\ \vdots & 0 & \vdots \\ 0 & \dots & 1 \end{pmatrix}. \quad (7)$$

Каждая тестовая единица (спайк) идет к ТЗ различными путями, испытывая в них различные задержки. В районе k -той ТЗ получим реакцию гетерохимической интеграции вида:

$$G_k = \begin{pmatrix} g_{11} & \cdots & g_{1n} \\ \vdots & g_{ij} & \vdots \\ g_{h1} & \cdots & g_{hn} \end{pmatrix}, \quad (8)$$

где $g_{ij} = g_i(t+j)$ — задержанные на j тактов реакции i -той терминали. Величина и знак g_{ij} заданы локальной эффективностью окрестных синапсов и локусов несинаптического выброса медиаторов относительно E_k . В общем случае гетерохимической интеграции элементы матрицы (8) представлены векторами, размерность которых равна числу медиаторов. Мы ограничимся двумя медиаторами, возбуждающим и тормозным, и, присвоив им разные знаки, сведем размерность элементов матрицы к единице.

Заменим тест комбинацией спайков A_k вида (6) такой, чтобы **все возбуждающие реакции пришли к ТЗ одновременно в момент $j = t+n+1$** . Для этого в тестовой матрице (7) нужно передвинуть спайки вперед на число тактов, равное их запаздыванию у ТЗ, т. е. прочесть положительные значения (8) в обратном времени — от конца к началу. Самый поздний импульс должен подаваться первым, а самый ранний — последним,

$$g_I(t-j) \Rightarrow x_i(j). \quad (9)$$

Здесь знак \Rightarrow означает также округление к 1 для положительных g_{ij} и 0 — для остальных. Тогда воздействие паттерна на ТЗ будет максимальным. Этот адресный паттерн A_k имеет такой же вид как матрица (6):

$$A_k = \begin{pmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1n} \\ \vdots & x_{ij} & \vdots \\ x_{h1} & \cdots & x_{hn} \end{pmatrix}. \quad (10)$$

Максимальное действие возбуждающего медиатора на k -тую ТЗ возникнет в случае, если $Q(t) = A_k$. Эта матрица, соответствующая наибольшей концентрации возбуждающего медиатора в для данной ТЗ и представляющая ее наиболее эффективный адрес, изображается точкой в адресном пространстве X_N , $A_k \in X_N$, $k = 1, 2, \dots, M$. Для тригерных зон E_1, E_2, \dots, E_M соответствующие адреса-точки находятся аналогично:

$$\begin{matrix} E_1, E_2, \dots, E_M \\ A_1, A_2, \dots, A_M \end{matrix} \quad (11)$$

Вторую строку назовем центральными адресами ТЗ. Для получения этих адресов в случае расширенной гетерохимической интеграции максимальность (10) нужно заменить условием образования сбалансированного "гетерона" [14], т.е. такого соотношения нескольких медиаторов, которое наиболее эффективно конформирует данный рецептивный кластер.

Селективность настройки тригерных зон на афферентные паттерны. Паттерны близкие к центральному адресу A_k также могут возбудить ТЗ. Присоединяя к A_k все эти паттерны, получим в адресном пространстве область толерантности ТЗ к ограниченным вариациям A_k , т.е. к пропаже части импульсов на любой из N позиций (10) и появлению лишних импульсов на нулевых позициях. Зная порог ДКП и эффективность разномодальных синапсов в окре-

стности ТЗ, можно сосчитать, число V_k паттернов ее активирующих [6], [10], [12]. Значение V_k — это число вариантов имени "k-той клавиши" спонтанной активности. Эти V адресов образуют в пространстве X_N выпуклую область — адресный домен $\{A_k\}$. Показано, что он состоит из двух мультипликативных компонент — морфологической — A и пороговой — B , $V = AB$. Первая определяется числом нулевых строк в (10), а вторая — порогом ДКП. Если изменить порог округления синаптических весов g_{ij} в (9) или учесть модификацию синапсов, то B и V_k изменятся, но центр $\{A_k\}$ неподвижен. Его положение в X_N задано дислокацией точек выброса медиаторов в окрестности ТЗ, и другими задержками. Чем ниже порог ДКП, тем больше адресные домены, тем шире опознающие свойства памяти. С учетом такого расширения получим соответствие:

$$\mathbf{A} = \left[\begin{array}{c} E_1, E_2, \dots, E_M \\ \{A_1\}, \{A_2\}, \dots, \{A_M\} \end{array} \right], \quad (12)$$

где фигурные скобки означают замену точки центрального адреса совокупностью V_k соседних точек — адресным доменом. Любой паттерн, принадлежащий $\{A_i\}$, вызывает в E_i надпороговую концентрацию медиатора. Таким образом, настройка ТЗ на опознание определенных нервных паттернов определена индивидуальной фиксированной локализацией синаптических и внесинаптических источников медиаторов, окружающих данную ТЗ [9]. Забегая вперед, отметим, что оптимальная селективность ТЗ не оказывается острой, т.е. число V_k включает столь обширный набор адресующих эту ТЗ паттернов, что адресные домены пересекаются и почти каждый афферентный паттерн вызывает в нейронном ансамбле несколько спонтанных спайков.

Функция возбуждения нейрона и нейронного ансамбля. Отображение (12), расширяя (11), определяет функцию "спонтанной" активности нейрона или нейронного ансамбля для любого паттерна в последовательности X (3). **Отображение (12), заданное упаковкой N-мерного адресного пространства V-**

точечными доменами, обозначим как $A \equiv \bigcup_{k \leq M} \{A_k\}$. Каждый домен в этой упаковке отражает "нижнее" конформационное состояние k-той ТЗ (рис.1Б), так как только из него возможен ДКП. Попадание $Q(t)$ в любой из M доменов соответствует ДКП k-той ТЗ, генерации спонтанного спайка ($y(t) = 1$) и переходу рабочей точки на верхний участок гистерезисной петли (2-3), где повторный ДКП невозможен. Следовательно, адресный домен k-той ТЗ исчезает обратимо, если конформационный режим моностабильный, или необратимо, если конформационный режим бистабильный и состояние 2-3 поддержано электрически, $u(t) = 1$. Непопадание точки $Q(t)$ в домен означает отсутствие спонтанного спайка $y(t) = 0$. Проекция паттернов траектории X в это пространство приводит к сложному чередованию попаданий и промахов и, следовательно, к генерации сложных паттернов эфферентного текста Y . Преобразование текстов $X \rightarrow Y$ можно записать как

$$\begin{aligned} y(t) &= 1, \text{ если } Q(t) \in A \\ y(t) &= 0, \text{ если } Q(t) \notin A, \quad k = 1, 2, \dots, M \end{aligned} \quad (13)$$

В моностабильном режиме (R) изменения $A = \bigcup \{A_k\}$ восстанавливаются после ГПК, в бистабильном (W) — часть селектированных адресных доменов, соответствующая $u(t) = 1$, исчезает. Эти изменения могут быть кратковременными

или длительными в зависимости от принадлежности ТЗ к одной из двух популяций нейронов, отмеченных на рис.3 буквами R и W. Необратимое исчезновение домена означает переход ТЗ в популяцию долговременной памяти.

Дистрибутивность конформационных изменений. Для построения отображения (12) и функции (13) требуется перечислить активирующие паттерны всех ТЗ (!). Для этого необходимо знать порог ДКП и все особенности соединений с пресинаптическими волокнами, учесть разнообразные задержки сигналов в разнородных афферентных трактах, ультратонких претерминалях и нейропиле. Один из откликов вида (8) можно зарегистрировать электродом при активации h волокон тестом (7) вблизи ТЗ. Но для тысяч ТЗ даже одного нейрона эта задача невыполнима. Трудности можно обойти, допустив, что все перечисленные параметры заданы случайными фиксированными реализациями. **Тогда отображение (12) будет случайной упаковкой N -мерного адресного пространства M адресными доменами.** В этом случае домены $\{A_k\}$ в упаковке $U \{A_k\}$ могут S -кратно пересекаться и могут существовать точки пространства X_N , не принадлежащие ни одному домену. Если допустить, что все они имеют одинаковый объем V , то в среднем каждая точка X_N покрыта S_m адресными доменами:

$$S_m = \frac{MV}{2^N} \quad (14)$$

Величина S_m это кратность адресации. Ее можно назвать коэффициентом дистрибутивности памяти. S — это среднее число ТЗ, которое адресуется одним афферентным паттерном. Каждый элемент памяти выбирается V адресами, а каждый текущий паттерн вида (6) в тексте нервных импульсов X , т.е. точка адресной траектории, адресует в среднем по S_m ТЗ. В каждой точке адресного пространства S определяет число рассеянных по ансамблю ТЗ, к которым происходит одновременная адресация. Число S характеризует дистрибутивность памяти и множественность ежетапных конформационных изменений. Если конкретное значение $S \geq 1$, то возникает S одновременных спонтанных спайков. Все эти события объединяются как $u(t) = 1$. Величина V описывает пороговые свойства ДКП на локальном, а S_m — на системном уровнях, S_m — это плотность упаковки адресного пространства памяти адресами ТЗ. Объем V доменов неизвестен, т. к. неизвестен порог ДКП и эффективность синапсов, но V можно найти аналитически, предположив, что эта величина оптимизирует точность памяти.

Метрические свойства траектории развертки. Траекторией развертки называется серия точек $Q(t)$, которую определяет афферентный текст (3) в адресном пространстве нейронного ансамбля, $X = \{Q(t)\}$, где $Q(t)$ паттерны, вычлененные из X скользящей матрицей (6). Ее формат hn был определен выше. Представление X в виде $\{Q(t)\}$ более громоздко, так как каждая следующая матрица включает $n-1$ последних столбцов предыдущей матрицы со смещенной нумерацией. Но это представление полезно, т.к. вскрывает метрические свойства траектории. Если текст X имеет псевдослучайную структуру, то хемминговские расстояния в адресном пространстве X_N между точками адресной траектории $D = D(Q(t_i), Q(t_j))$ распределены биномиально:

$$p(D) = 2^{-N} \cdot C_N^D, \quad (15)$$

т. е. **среднее расстояние оказывается очень большим** $D_{cp} = N/2$ в том числе и для точек траектории $X = \{Q(t)\}$ смежных по времени, $Q(t)$ и $Q(t+1)$.

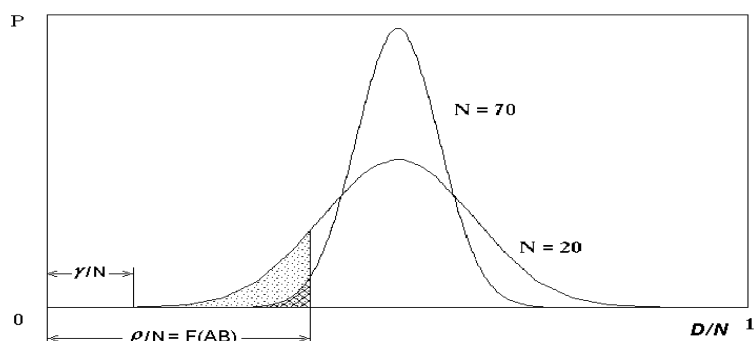


Рис.6. Влияние размерности адресного пространства N на погрешность воспроизведения информации. Биномиальные распределения расстояний D между точками $Q(t)$ адресной развертки аппроксимированы гауссовскими кривыми; ρ — размер адресного домена, γ — размытость адресной траектории. Затенением отмечена вероятность ошибок при формировании энграмм.

Например, при $N = 8$ и $h = 1$, две смежные по времени точки $Q(t) = 11100010$ и $Q(t+1) = 01110001$ оказываются на расстоянии $D = 4$ (число несовпадающих позиций). Траектория X оказывается скачкообразной со средней величиной скачка $N/2$ (см. рис. 6), в нашем случае $N = 200000$. Если текст X не псевдослучайный, то распределение будет деформировано, адресное пространство будет заполнено точками $Q(t)$ неравномерно и метрические скачки не будут подчиняться (15). Однако в среднем они будут достаточно большими. Равномерное (в пределе — эквидистантное) заполнение адресного пространства точками траекторий эволюционно выгодно, что должно сказаться на кодировании афферентной информации органами чувств. Показанные на рис.6 два распределения демонстрируют именно эту тенденцию при увеличении N .

Скачкообразность развертки в адресном пространстве соответствует такому же физическому свойству концентрационных эксцессов в картине динамического распределения смеси медиаторов на СД-мембранах нейронов. Поэтому вполне уместно говорить о том, что энграмма на адресной траектории и в физическом пространстве ансамбля нейронов характеризуется широким шагом. Из (15) следует, что вероятность попадания следа в смежные точки энграммы ($D = 1$) или даже их принадлежность смежным нейронам ничтожно мала.

Проводя аналогию между адресной траекторией и движением руки по клавишам, отметим важные различия. Скачкообразность траектории адресной развертки на мозаике ТЗ намного больше по трем причинам: 1) здесь нет согласования в расположении клавиш (12) со структурой текста (3), "как в пишущей машинке"; 2) имена "клавиш" и ТЗ на СД-мембранах распределены независимо по закону (15); 3) число M "клавиш" клавиатуры (12) больше на 2–4 порядка; 4) ежетапно активируется аккорд (в среднем S) рассредоточенных "клавиш".

Вариабельность афферентной импульсации в обучении и тестах. Другая метрическая особенность следа вытекает из того, что афферентный текст может воспроизводиться неточно при повторных предъявлениях стимула. Размытость адресной траектории можно оценить максимальным числом γ измененных символов в n -отрезках X (6) или выразить числом точек d , компактно расположенных в окрестности каждой адресной точки $Q(t)$,

$$d = \sum_{i \leq \gamma} C_N^i, \quad (16)$$

где d — объем точки адресной траектории. Даже при γ порядка десятков или сотен величина d ничтожно мала, как относительно 2^N , так и размера адресного домена V . Соответственно величина γ должна быть меньше шага D адресной траектории (15), как это показано на рис.6. Поэтому можно считать, что адресная траектория задана "физическими точками" диаметра 2γ . Для точного чтения энграммы эти точки должны попадать в след энграммы, т.е. быть меньше, чем изображения элементов энграммы в адресном пространстве X_N .

Отклонения от псевдослучайного распределения паттернов в тексте X могут влиять на форму графика на рис.6, но не изменяют его характера. Метрические свойства — скачкообразность траектории — сохраняются. Размытость сигнальной траектории из-за неточной воспроизводимости афферентных сигналов и разреженность матриц (6) из-за рефрактерности также не нарушают этой метрической особенности, т. е. свойство $N/2$ верно и для "физических точек".

Скачкообразность адресной траектории (15), т.е. свойство $N/2$, дополняет понятие дистрибутивности S_m (14). Первая величина описывает геометрическую рассредоточенность следа памяти в адресном и физическом пространствах, а вторая — множественность (кратность) этого следа. Афферентация определяет развертку на множестве ТЗ. Множественность и метрические свойства (дистрибутивность) этой развертки проявляются в "псевдоголографичности" памяти [7]. В режиме записи выбранные ТЗ, изменяя или сохраняя конформационные состояния, формируют энграмму. При воспроизведении конформации этих ТЗ тестируются, причем один из конформационных переходов инициирует спонтанный спайк [9], [10].

Заключение

Рецептивные кластеры имеют три конформационных состояния, два из которых описываются "нижней" и "верхней" позицией на гистерезисной петле ВКХ. Кластеры изменяют свои конформационные состояния под действием окружающих синапсов. Медленно распространяющиеся по СД-мембране метаболитные медиаторы селективно адресуют эти кластеры, освобождая запасенную в них энергию при переходе в "верхнее" состояние и возбуждая эндогенные процессы "спонтанной" генерации спайка. Вид адресующих паттернов задается индивидуальными для каждого кластера геометрическими параметрами синаптического окружения и задержками спайков в афферентных путях, а наибольшая разность задержек определяет временную базу адреса. Быстрые ионотропные влияния, способны задержать измененный кластер в "верхней" конформации на время запуска инактивационных процессов. Они фиксируют это изменение, преобразуя гистерезисную ВКХ этого кластера в монотонную. Такой кластер не может запасать и отдавать энергию, а следовательно, и запускать спонтанные спайки.

Он образует нулевой элемент энграммы. Информационно-преобразующая функция нейрона и ансамбля нейронов образуется объединением функций содержащихся в них кластеров.

Литература

- [1] *Бородкин Ю. С.* Нейрофармакологический анализ различных этапов формирования энграмм кратковременной и долгосрочной памяти и проблема неспецифической коннекции. — Механизмы управления памятью. — Л.: Наука, 1979. — 14-24.
- [2] *Кабаков А. Ю.* О природе пейсмекерной активности // *Биофизика*. 1991. Т. 36. Вып. 4. С 632-639.
- [3] *Прибрам К.* Языки мозга. — М.: Прогресс, 1975. — с.95–96.
- [4] *Радченко А.Н.* Физическое моделирование нейронной памяти как мозаики хемо- и электроцептивных элементов СД-мембраны // *Нейрофизиология*. 1974. Т. 6. № 1. — С. 90-97.
- [5] *Радченко А.Н.* Гистерезисные свойства возбудимых мембран — основа нейронной памяти // *Биофизика*. 1993. Т. 38. Вып. 2. — С. 288–293.
- [6] *Радченко А.Н.* Оптимизация распределенной ассоциативной памяти со случайной организацией // *Биофизика*. 1993. Т. 38. Вып. 2. — С. 294–299.
- [7] *Радченко А.Н.* Запись, консолидация и воспроизведение в нейронной памяти. — *Биофизика*. 1993. Т.38. Вып.2. — С. 300-304.
- [8] *Радченко А.Н.* Влияние подвижности воротных зарядов на вольтамперные характеристики возбудимых мембран // *Биофизика*. 1996. Т. 41. №3. — С. 625–635.
- [9] *Радченко А.Н.* Ассоциативная память. Нейронные сети. Оптимизация нейропроцессоров. — СПб.: Наука, 1998. — 261 с.
- [10] *Радченко А.Н.* Селективные свойства межнейронных соединений и их изменение в процессе инактивации элементов соматодендритной мембраны // Сб. Научных трудов в 3-х частях. Часть 1. — М.: МИФИ. 1999. — С. 168-176.
- [11] *Радченко А.Н.* Биофизические основы нейронной памяти. // Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика — 99». Сб. научных трудов в 3-х частях. Часть 1. — М.: МИФИ. 1999. — С. 176 — 185.
- [12] *Радченко А.Н.* Настройка соматодендритных мембран на афферентные паттерны. Проблемы нейрокибернетики. — Ростов-на-Дону: 1999. — С. 149–152.
- [13] *Радченко А.Н.* Многомерность — без проклятий // International Conference "Intelligent Systems and Information Technologies in Control" IS&TC-2000. — St. Petersburg/Pskov, SPbSTU Publishers, 2000. — Pp. 146–149
- [14] *Сахаров Д.А.* Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журнал эволюционной физиологии и биохимии. — 1990. Т.26. — С.733.
- [15] *Соколов Е.Н.* Нейронные механизмы памяти и обучения. — М.: Наука, 1981. — 140 с.
- [16] *Шевелев И.А., Левшина И.П.* Временная суммация в зрительной системе при электрической стимуляции зрительного нерва // Механизмы кодирования зрительной информации. — М.-Л.: Наука, 1966. — С.41.
- [17] *Шуранова Ж.П., Гвоздикова З.М.* Реакции 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.
- [18] *Agnati, L. F., Fuxe, K., Zini, I., Lenzi, P. L. and Hökfelt, T.* // Aspects on receptor regulation and isoreceptor identification," *Med. Biol.* 1980. V. 58. — Pp. 182-187.
- [19] *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.
- [20] *Arhem P. and Johansson S.* Spontaneous signaling in small central neurons: mechanisms and roles of spike-amplitude and spike-interval fluctuations // *International Journal Neural Systems*. 1996. V. 7. — Pp. 369-376.
- [21] *Armstrong C.M., Bezanilla F.* Inactivation of the sodium channel // *J. Gen.Physiol.* 1979. V. 74. — 691-711.
- [22] *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 — 156-159
- [23] *Barnes C.A.* Involvement of LPT in memory: Are we «searching under the street light»? // *Neuron*. 1995. V.15. — 751-754.
- [24] *Chabre M.* 1987. The G-protein connection: Is it in the membrane or the cytoplasm? // *Trends Biochem. Sci.* V. 12:— Pp. 213-215.
- [25] *Conn P. M., Rogers D. C., Stewart J. M., Niederl J. and Sheffield T.* Conversion of a gonadotropin-releasing hormone antagonist to an agonist // *Nature*. 1982. V. 296. — Pp. 653-655.

- [26] *Contant C., Umbriaco D., Garcia.* Ultrastructural characterization of acetylcholine innervation in adult rat neostriatum // *Neurosci.* 1996. V. 71. P 937-.
- [27] *Coster H.G.L.* Electromechanical stresses and the effect of pH on membrane structure // 1975. *BBA.* V. 382 — Pp. 142-146.
- [28] *Hablitz J.J. and Jonston D.* Endogenous nature of spontaneous bursting in hippocampal pyramidal neurons. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1981. V.1. — Pp. 325-334.
- [29] *Kenakin T.* Agonist receptor efficacy I: Mechanisms of efficacy and receptor promiscuity. // *Trends. Pharmacol. Sci.* 1995. V. 16. — Pp. 188-192.
- [30] *Kloboucek A., Behrisch A., Faix J. and Sackmann E.* Adhesion-Induced Receptor Segregation and Adhesion Plaque Formation: A Model Membrane Study // *Biophys J.* 1999. V. 77. — Pp. 2311-2328
- [31] *Maggio R., Vogel Z. and Wess J.* Coexpression studies with mutant muscarinic/adrenergic receptors provide evidence for intermolecular cross-talk" between G-protein-linked receptors. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V.90. — Pp. 3103-3107.
- [32] *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
- [33] *Nonner W., Rojas E., Stamfly R.* Displacement currents in the node of Ranvier // *Pflugers Arch.* 1975. V. 354. — Pp. 1-18.
- [34] *Schindler H., Spillecke F. and Neumann E.* Different channel properties of Torpedo acetylcholine receptor monomers and dimers reconstituted in planar membranes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984. V. 81. — Pp. 6222-6226.
- [35] *Schmidt R.* Cell-adhesion molecules in memory formation. — *Behavior Brain research.* 1995. V. 66. — Pp. 65-72
- [36] *Sutor B., Hablitz J.J.* Excitatory postsynaptic potentials in rat neocortical neurons in vitro. I. Electrophysiological evidence for two distinct EPSPs. *J Neurophysiol.* 1989. V. 61. — Pp. 607-620.
- [37] *Yeramian E., Trautmann A. and Claverie P.* Acetylcholine receptors are not functionally independent. "Biophys. J. 1986. V. 50. — Pp. 253-263.
- [38] *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. — Pp. 293-334
- [39] *Zoli M., Guidolin D., Fuxe K., Agnati L. F.* The receptor mosaic hypothesis of the engram possible relevance of Boolean network modeling // *Int. J. Neural Syst.* 1996. V. 7. No 4. — Pp. 363-368.