

# Дослідження роботи синаптичних молекулярних машин

М.І. Ходаковський

Інститут кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України, 03187, м. Київ, проспект Академіка Глушкова, 40, nhodak@ukr.net

*M. Khodakovskiy*

## RESEARCH OF THE WORK OF SYNAPTIC MOLECULAR MACHINES

**Abstract.** Synapses are very complex molecular machines that are a major part of the nervous system. All major events of nervous activity occur precisely at the synapses, i.e. at the points of interaction of neurons with each other. Excitation and inhibition there, rearrangements are underway, leading to the formation of memory structures are generated. Between both parts of the synapse there is a contact pad 10-50 nm wide, between the postsynaptic and presynaptic membranes are enclosed. Integration of signal processing processes in synapses leads to long-term changes in the efficiency of synaptic structures underlying plasticity and memory. The molecular memory of a person is determined by a change in the conductivity of synapses, and the integral assessment of the work of synapses is a characteristic of the brain. It is in the synapse that basic information processes take place and signals are transmitted. Inside neurons in the form of signals to enzymes and DNA information can be transmitted. With the help of synapses, a quick and highly selective interaction between cells is carried out. The functioning of synapses, changes in their number and effectiveness the perception, processing and storage of information are underlied. The key ones are receptor-driven and potential-dependent channels, as well as proteins that precisely the necessary synaptic components in a limited synapse space are localized. Memory as signals pass through the synapses is formed. Memorization occurs when nerve cells the effectiveness of connections called synaptic is increased. In the case of short-term memory, the effect lasts only a minute or an hour. With long-term memory, the synaptic connection for a long time is enhanced. As mentioned above, memory as a result of passing signals through synapses is formed.

**Key words:** Synapses, molecular machines, molecular memory.

**Анотація.** Розглянуто особливості роботи синапсів у складі високоорганізованих молекулярних машин. Показана їх робота з обробки інформації та формуванні запам'ятовуваних структур.

**Ключові слова:** синапси, молекулярні машини, молекулярна пам'ять.

**Аннотация.** Рассмотрены особенности работы синапсов в составе сложноорганизованных молекулярных машин.

*Показана их работа при обработке информации и формировании запоминающих структур.*

**Ключевые слова:** синапсы, молекулярные машины, молекулярная память.

**Вступ.** Для створення перспективних запам'ятовуваних пристроїв на наноелектронній елементній базі дослідження роботи синаптичних молекулярних машин є дуже актуальними. Синапси – це досить складні молекулярні пристрої у нейронних мережах біосистем. Всі основні події нервової діяльності відбуваються саме на синапсах, тобто в точках взаємодії нейронів один з одним. Також породжується збудження і гальмування та йдуть перебудови, що призводять до формування запам'ятовуваних структур. При цьому дуже важливо зрозуміти і ті механізми, які лежать в основі роботи синапсів – тобто роботу йонних каналів мембран.

Кількість синапсів у мозку людини близько 100 трильйонів, і кожен індивідуально й точно налаштований на передачу більш сильних або більш слабких сигналів між клітинами. Синапси мають розміри від 100 нанометрів. Між обома частинами синапсу є контактна площадка шириною 10–50 нм, укладена між пресинаптичною і постсинаптичною мембранами, краї якої укріплені міжклітинними контактами. В роботі досліджено роботу синапсів у складі складних молекулярних машин. Приведені їх можливості при обробці інформації та формуванні запам'ятовуваних структур.

**Інтеграція процесів обробки сигналів у синапсах викликає тривалі зміни ефективності синаптичних структур, що лежать в основі пластичності і пам'яті.** Молекулярна пам'ять людини визначається зміною провідності синапсів, а інтегральна оцінка роботи синапсів є характеристикою роботи мозку. Саме в синапсі відбуваються базові інформаційні процеси і передаються сигнали. Всередині нейронів

інформація може передаватися у вигляді сигналів на ферменти і ДНК.

**Синапс – складноорганізована, спеціалізована молекулярна машина.** За допомогою синапсів здійснюється швидка і високовибіркова взаємодія між нейронами. Функціонування синапсів, зміна їх числа і ефективності лежать в основі сприйняття, обробки і закріплення інформації. Для нормального функціонування синапсів у нервовій системі людини природа створила близько 2000 білків. Ключовими з них є рецептор-керовані і потенціал-залежні канали, а також білки, які здійснюють точну локалізацію необхідних синаптичних компонент в обмеженому просторі синапсу. Сила синаптичної передачі може бути модифікована завдяки різним чинникам, що включає специфічний характер активності. Пластичність збуджуючих синапсів безпосередньо пов'язана зі зміною актинового цитоскелета, активністю кальцій-кальмодулін-залежної кінази і функціональних компонент дендритних шипиків. На молекулярному рівні ця регуляція може досягатися зміною локалізації синаптичних компонент, зворотньою пост-трансляційною модифікацією (фосфорилуванням, глікозилюванням) і ступенем експресії функціональних білків при зміні кінетики їх синтезу і деградації [1, 2].

**Функціонування синапсу.** Робота синапсу починається з того, що електричний імпульс «надходить» в пресинаптичне закінчення аксона. У цьому закінченні вже наготові знаходиться медіатор, який упакований у спеціальні мембранні бульбашки-везикули. Для того, щоб речовина медіатора потрапила всередину везикули, потрібен спеціальний транспортний білок-насос. Такий білок бере з цитоплазми пресинаптичного закінчення медіатор і переносить всередину везикули. Останню можна порівняти з упаковкою для зберігання і виділення медіаторів [1]. Причому ця упаковка має досить стандартний розмір, тобто везикули в кожному пресинаптичному закінченні мають більш-менш фіксований діаметр, і в кожній знаходиться в середньому 7–10 тисяч молекул медіатора. Накопичені везикули знаходяться в пресинаптичному закінченні наготові, для того щоб передавати сигнал, якщо прийде потенціал дії. При надходженні потенціалу дії потрібно рух електричного імпульсу перетворити в рух медіатора. Везикули зміщуються до закінчення аксона і лопаються, і медіатор виявляється у

вузькому міжклітинному просторі між аксоном і наступним нейроном.

**Синапс – це пульт керування, через який впливають один на одного нейрони, які він з'єднує.** Синапси – це керуючі і керовані структури, що зв'язують нейрони один з одним і іншими клітинами організму людини. На пресинаптичне закінчення в синапс приходять нервовий імпульс, але на постсинаптичному закінченні виникає лише збуджуючий постсинаптичний потенціал (ЗПСП), тобто локальний потенціал, а не нервовий імпульс. І потрібно ще довести такий ЗПСП до критичного рівня деполяризації, щоб він перетворився в потенціал дії (нервовий імпульс). В середньому синапс повинен отримати підряд не менше 4–5 нервових імпульсів на пресинаптичному закінченні, щоб зробити свій нервовий імпульс на постсинаптичному закінченні.

**Формування запам'ятовуючих структур шляхом зміни пластичності синаптичних структур.** Пластичність – це здатність синапсу змінювати свої властивості в процесі функціонування. Синапси можуть перебудовуватися і змінювати свої характеристики, наприклад, збільшувати або зменшувати амплітуду своїх ЗПСП або ГПСП. Це дуже важлива властивість синапсів, яка тільки починає реалізовуватись в електронній техніці. Саме пластичністю синапсів забезпечується запам'ятовування, пам'ять, навчання.

**Можливості РНК нейронів керувати формуванням запам'ятовуючих структур.** Матрична РНК (рибонуклеїнова кислота), що кодує необхідний для формування синапсів білок, в нейронах зазвичай неактивна. Активується вона лише тоді, коли на нейрон приходять імпульси, і чим більше буде таких імпульсів, тим довше РНК пропрацює і тим міцніше буде утворений синапс. На молекулярно-клітинному рівні формування пам'яті супроводжується утворенням синапсів і зміною в активності безлічі генів і білків, які відповідають у нейронів за «синаптичну інженерію».

Для відслідковування молекулярних змін в нейронах в роботі [2] помітили флюоресцентною міткою всю РНК бета-актину. Бета-актин – один з найчисленніших білків у нейронах, який відіграє важливу роль у процесах запам'ятовування. При цьому не вводили в нейрони ніяких додаткових генів і білків, котрі могли б

порушити нормальну роботу нервових клітин. У відповідь на стимул у нейронів, які готові утворити синапс, змінюється структура дендритних шипиків – мембранних виростів, які допомагають нейронам з'єднуватися один з одним. В свою чергу, форма шипиків залежить від роботи бета-актину. Через 10–15 хвилин після стимуляції нейрона у гіпокампі в нейроні з'являлися нові молекули бета-актинової мРНК. Ці мРНК склалися у великі і маленькі частинки, які потім відправлялися в ту область дендрита, де потрібно було синтезувати бета-актин. Результати спостережень за РНК-частинками були отримані в реальному часі [2].

**Дослідження процесів формування запам'ятовуваних структур шляхом прийому електричних сигналів для активації генів у ядрі нейрона.** Дослідження етапів формування запам'ятовуваних структур доцільно почати від прийому електричних, а потім і хімічних сигналів нейроном для активації генів у його ядрі. Отримавши необхідну інформацію, гени направляють свою відповідь назад в синаптичні структури нейронів [3, 4]. Далі будуть відображені етапи роботи вище зазначеного алгоритму формування структур молекулярної пам'яті.

Для прийняття рішення, нейрон вирішує яким чином зберегти зв'язки в мережі, які відповідають за певну інформацію. Останню нейрон зберігає тільки в тому випадку, якщо її важливість була підтверджена. Процес перетворення поточної інформації у стійку пам'ять є наріжним каменем утворення структур молекулярної пам'яті. При пред'явленні учневої інформації, частина її зберігається в короткочасній пам'яті і через кілька хвилин забувається. Однак частина інформації, яка нас дуже вражає, переходить у довготривалу пам'ять і може зберігатися там протягом всього нашого життя. Механізм, який змушує мозок зберігати одні враження і дозволяє іншим зникнути, продовжує інтенсивно досліджуватися.

Оскільки довготривала і короткочасна пам'ять зберігаються в синаптичних мережах, то досить при роботі короткочасної пам'яті стимуляції синапсу, щоб тимчасово сенситивувати його, тобто підвищити ефективність проходження наступних сигналів.

Для забезпечення довготривалої пам'яті необхідно постійне підвищення ефективності

синапсу [5]. Для цього потрібно запустити синтез білків, що, в свою чергу, вимагає активації генів у ядрі нейрона. При цьому необхідно знати, яким чином активність генів у ядрі клітини може керувати подіями у віддалених синапсах. Звідки ген "знає", коли потрібно посилити синаптичний зв'язок, а коли дозволити швидкоплинній миті зникнути безслідно.

Проводячи пошук алгоритму «потрібних» програм активації генів у ядрі нейрона і подальшого підвищення ефективності синапсу шляхом запуску синтезу необхідних білків, необхідно розглянути етапи процесу проходження сигналу від синапсу до гена в ядрі і назад [6, 7]. Адже пам'ять формується при проходженні сигналів через синапси. Запам'ятовування відбувається тоді, коли у нервових клітин підвищується ефективність зв'язків, які називаються синаптичними. У разі короткочасної пам'яті ефект триває всього хвилини або години. При довготривалій пам'яті синаптичний зв'язок посилюється надовго. Як вказувалось вище, пам'ять формується як наслідок проходження сигналів через синапси.

Повідомлення починають передаватися від одного нейрона до іншого тоді, коли електричний імпульс, відомий як потенціал дії, досягне кінчика відростка першого нейрона, який називається аксоном.

Було показано [8], що "білки пам'яті" не потребують адресації до певних синапсів. Вони можуть поширитися по всій клітині, але вплинуть тільки на ті синапси, які зазнали тимчасового підвищення своєї ефективності, і підвищать силу цих зв'язків на тривалий час.

Однак сигнальну молекулу, яка подорожує з синапсу в ядро і визначає, коли слід активувати білковий транскрипційний фактор (CREB) і зберегти слід пам'яті, ідентифікувати не вдається. Для наближення до вирішення даного завдання можна розглянути пошук сигнальної молекули під іншим кутом зору. Для цього можна розглянути яким чином формуються зв'язки в мозку під час внутрішньоутробного розвитку. При цьому нас буде цікавити, як гени можуть кодувати всі ті мільйони з'єднань, які виникають у мозку, який розвивається.

Одним із пояснень такого феномену є кодування генами синапсів з точки зору накопичення або навчання системи з мільйонами

підсистем «ген-синапс» при налагодженні схеми зв'язків мозку.

Правило посилення окремих нейронних зв'язків [9] виглядає наступним чином: «Якщо аксон клітини А знаходиться досить близько, щоб збуджувати клітину В, і неодноразово або постійно бере участь в її збудженні, то спостерігається певний процес зростання метаболічних змін в одній або обох клітинах, що веде до збільшення ефективності А, як однієї з клітин, які збуджують В». Вивчаючи підсистеми «ген-синапс» важливо розуміти механізми роботи молекулярної пам'яті при формуванні запам'ятовуючих структур.

Одним з механізмів формування запам'ятовуючих структур є вибірковість. Як зазначалося вище, мозок людини відбирає найбільш важливу, загальну інформацію, уникаючи свого роду «інформаційної катастрофи». Умовно інформаційна ємність кори головного мозку у людини дорівнює приблизно  $3 \times 10^8$  біт. Якщо вважати, що в середньому інформаційний потік становить 20 біт/сек, а для зберігання 1 біта потрібно 10 нейронів, то за 70 років при тривалості активного дня 16 годин, загальне надходження інформації складе  $3 \times 10^{10}$  біт. Це в 100 разів більше, ніж інформаційна ємність мозку. Звідси випливає, що зберігатися в мозку може не більше 1 % від загального потоку інформації [10].

#### **Вивчення процесу передачі сигналів нейронами за допомогою синаптичних мереж.**

Від нейрона до нейрона сигнал передається способом, який схематик не може навіть уявити. Коли в нервові закінчення прибуває черговий імпульс, пресинаптична мембрана деполяризується і стає проникною для іонів кальцію. Їх входження запускає наступний етап.

До пресинаптичної мембрани зсередини причаляють бульбашки із спеціальною речовиною – нейромедіатором. Ці речовини називають нейротрансмітерами. Бульбашки відкриваються назовні, і медіатор надходить у синаптичну щілину. На постсинаптичній мембрані є рецептори, на які сідають молекули медіатора. Після цього вже в постсинаптичній мембрані відкриваються канали, і вона деполяризується або гіперполяризується – залежно від того, які канали повинні відкриватися.

Якщо розглядати особливості роботи хімічних синапсів, то можна констатувати, що це

складні електротехнічні пристрої, які мають корисні властивості, серед яких односпрямованість передачі і здатність з однаковою силою передавати сильний і слабкий сигнали.

Для того, щоб зрозуміти принципи роботи біохімічної машини всередині нейрона за програмами генів, необхідно розглянути шлях проходження сигналу від постановки задачі (мотиваційна установка) для створення структур довготривалої пам'яті в синапсах. В основі роботи зазначених програм лежать дуже важливі властивості білків – це поява потрібного білка в потрібному місці за складною ієрархією програми.

Тут необхідно ще раз підкреслити, що вищезазначений термін – складна ієрархія програм і є результатом, здатним підтримувати інтелектуальні властивості синаптичних і нейронних мереж при роботі молекулярних запам'ятовуючих структур.

Необхідно особливо виділити головну властивість білків як ферменти-каталізатори, які виконують функції керування в клітині знову за програмами ДНК [11, 12]. Більше того, білки дозволяють відновлювати і саму ДНК. При цьому ДНК, як вищевказувалося представляється своєрідним жорстким диском, що запускає роботу всієї субнаносистеми у вигляді ієрархії від клітини до організму.

Білки плавають у цитоплазмі або проникають в ядро, вбудовуються в мембрану або тільки прилипають до неї з одного боку, утворюють разом з іншими молекулами органи або працюють поодиноці, збираються в видимі оком агрегати або залишаються крихітними частинками. Система побудови білків кожного виду спочатку розбере його на деталі – амінокислоти, а потім збере з них конструкцію за заданою інструкцією програми.

Народившись і отримавши додаткові компоненти, білки за програмою виконують свої функції. Процес формування сліду в нейронній мережі у статусі згадування, тобто отриманні можливості знову викликати в свідомості цю інформацію відбувається наступним чином. Вказаний слід фіксується шляхом його "запису" за допомогою синапсів. При кожному проходженні даного сигналу по своїй системі нейронів ті й тільки ті синапси, які з'єднують ці нейрони в єдиний "слід", стають, грубо кажучи, більш "провідними" [13].

Багаторазове проходження одного і того ж сигналу у вигляді наказу-думки створює на «карті» мозку невелику "підкарту" змінених синапсів. Сукупність таких "підкарт" утворює нашу пам'ять. Процес "згадування" того чи іншого "спогаду" – це повторне запалювання відповідної йому "підкарти" [13].

Коли "вольовий імпульс", що викликає спогад, запалює кілька перших нейронів даної підкарти, то далі сигнал вже "сам собою" біжить по самому легкому шляху, тобто через більш провідні синапси, запалюючи всю "підкарту". Подібно до того, як при написанні листа в системі E-mail, варто написати кілька перших букв електронної адреси якогось адресата, і раптово "сама собою" появляється вся ця адреса.

**Вивчення можливостей програм ДНК у синтезі білків при формуванні молекулярної пам'яті шляхом фіксування подій на молекулярному рівні в синапсах.**

Досліджуючи можливості програм ДНК у синтезі білків для молекулярної пам'яті, необхідно зазначити величезну ієрархію програм. При цьому білки після виконання програм розпадаються, а на зміну їм виробляються інші.

Розглянемо роботу молекулярної пам'яті при формуванні довготривалої пам'яті. Запам'ятовування відбувається в тому випадку, якщо в мозку утворюється еквівалент отриманого зовнішнього впливу у вигляді образу, переживання, поняття. Кожний вплив на мозок відбувається у вигляді певної зміни білків, які містяться в нервових клітинах – нейронах.

Розглянемо послідовність роботи молекулярних структур клітини при введенні інформації у клітину. Під дією нервового імпульсу з синапсу виділяється речовина, яка сприймається певним рецептором [14]. Це білкова молекула, що має ділянку – «замок», який відповідає «ключу» – речовині, що виділяється синапсом. Розглядаючи механізм нейронного молекулярного комп'ютера (МК) на основі роботи синапсів, необхідно додати до етапів введення інформації ще і синтез молекул РНК, в яких записувався б характер нервових імпульсів. Наведені вище положення засновані на реальних, твердо встановлених фактах, на дослідних даних сучасної молекулярної інженерії. В принципі все, що потрібно для роботи МК, у нейроні є. Так, зокрема, цілком зрозуміло, що могли б представляти собою молекули-оператори, – це фер-

менти, які зшивають і розрізають молекули-слова – ДНК і РНК. Можна досліджувати як влаштований вхід в машину, її вихід, а також як МК входить у єдину нейронну мережу. Виходячи з того, що є в наявності механізми, які могли б виконувати й інші функції, можна описати вхід в МК. Таким входом є пристрій, який перетворює певні серії нервових імпульсів у певні зміни внутрішньоклітинних молекулярних структур.

**Висновки.** Шляхом досліджень надходження сигналу від синапсу в ядро нейрона, необхідно відмітити, що імпульс, який прийшов у закінчення аксона, змушує синаптичні пухирці, що зберігаються в пресинаптичному нейроні, вивільняти нейромедіатори у синаптичну контактну площадку. Нейромедіатори зв'язуються з рецепторами на дендриті, запускаючи локальну деполяризацію мембрани постсинаптичного нейрона, в якому сигнал досягає його ядра.

Говорячи про важливість ланки програм в ядрі нейрона необхідно підкреслити, що програми, які запускаються генами, беруть участь у перетворенні пам'яті з короткочасної в довготривалу.

Щоб зробити новий білок, необхідно, згідно з програмою, ділянку ДНК, що знаходиться в клітинному ядрі, скопіювати на відносно невелику рухливу молекулу, яка називається матричною РНК (мРНК). Потім ця мРНК виходить в цитоплазму клітини, де спеціальні клітинні органели зчитують закодовані в ній інструкції програми і синтезують молекули білка. Особливо необхідно виділити роль транскрипційних факторів (CREB) – керуючих білків, що містяться в клітинному ядрі, які шукають конкретні послідовності ДНК і зв'язуються з ними. Фактично вони є вимикачами-тригерами, які керують транскрипцією генів. При цьому активація CREB в нейроні веде до активації генів, що призводить до виробництва білків, що підсилюють синаптичний зв'язок, і перетворюють короткочасну пам'ять в довготривалу.

Таким чином, наведені вище особливості роботи синапсів, підтверджують, що останні є складноорганізованими молекулярними машинами. Такі пристрої дозволяють виконувати швидко і високовибіркову взаємодію між нейронами, а також здійснювати процеси обробки інформації та формування запам'ятовуваних структур.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fowler M., Staras K. Synaptic vesicle pools: Principles, properties and limitations. *Experimental Cell Research*. 2015. Vol. 335, N 2. P. 150–156.
2. Pereda A.E. Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014. Vol. 15, N 4. P. 250–263.
3. Ходаковский Н.И. Исследование процессов работы молекулярных устройств при формировании памяти в ядре нейрона. *Компьютерні засоби, мережі та системи*. 2017. № 16. С. 118–125.
4. Ходаковский М.И., Вербицкий В.Г. Дослідження процесів зберігання інформації в генних комплексах нейронів. *Комп'ютерні засоби, мережі та системи*. 2018. № 17. С. 60 – 66.
5. Ai-Hui, Chen H., Li T. P., Metzbowser S.R., MacGillavry H.D., Blanpied T.A. A transsynaptic nanocolumn aligns neurotransmitter release to receptors. *Nature*. 2016. Vol. 536, N 7615. P. 210–214.
6. Колчанов Н.А., Подколodная О.А., Игнат'єва Е.В., Суслов В.В., Хлебодарова Т.М., Проскура А.Л., Воронич Е.С., Дубовенко Е.А. Интеграция генных сетей, контролирующая физиологические функции организма. *Вестник Вавиловского общества генетиков и селекционеров*. 2005. Т. 9, № 2. С. 179–198.
7. Проскура А.Л., Малахин И.А., Запара Т.А., Ратушняк А.С. Молекулярные функциональные системы как основа когнитивных реакций нейрона. *Сб. трудов XV Всероссийской научно-технической конференции «Нейроинформатика-2013»*, М. С. 45–55.
8. Najem J.S. et al. Memristive ion channel-doped biomembranes as synaptic mimics. *American Chemical Society Nano*. 2018. N 12. P. 4702–4711.
9. Trinidad J.C. et al. Quantitative analysis of synaptic phosphorylation and protein expression. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2008. Vol. 7, N 4. P. 684–696.
10. Fisher-Lavie A., Ziv N.E. Matching dynamics of presynaptic and postsynaptic scaffolds. *Journal of Neuroscience*. 2013. Vol. 33, N 32. P. 13094–13100.
11. Holt C.E., Schuman E.M. The central dogma decentralized: new perspectives on RNA function and local translation in neurons. *Neuron*. 2013. Vol. 80, N 3. P. 648–57.
12. Glock C, Heumüller M, Schuman E.M. mRNA transport & local translation in neurons. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017. Vol. 8, N 45. P. 169–177.
13. Kelleher R.J., Govindarajan A., Jung H., Kang H., Tonegawa S. Translational control by MAPK signaling in long-term synaptic plasticity and memory. *Cell*. 2004. Vol. 116, N 3. P. 467–479.
14. Salvatico C., Specht C. G., Triller A. Synaptic receptor dynamics: from theoretical concepts to deep quantification and chemistry n cellul. *Neuropharmacology*. 2015. N 88. P. 2–9.

## REFERENCES

1. Fowler M., Staras K. Synaptic vesicle pools: Principles, properties and limitations. *Experimental Cell Research*. 2015. V. 335. N 2. P. 150–156.
2. Pereda A.E. Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014. V. 15. N 4. P. 250–263.
3. Khodakovskiy N.I. Issledovaniye protsessov raboty molekulyarnykh mekhanizmov pri formirovaniy pamyati v yadre neyrona. *Komp'yuterni zasoby, merezhi ta systemy*. 2017. № 16. S. 118–125.
4. Khodakovskiy M.I., Verbytskyi V.H. Doslidzhennya protsesiv zberihannya ynformatsyy v hennikh kompleksakh neyroniv. *Komp'yuterni zasoby, merezhi ta systemy*. 2018. № 17. S. 60 – 66.
5. Ai-Hui, Chen H., Li T. P., Metzbowser S.R., MacGillavry H.D., Blanpied T.A. A transsynaptic nanocolumn aligns neurotransmitter release to receptors. *Nature*. 2016. V. 536. N 7615. P. 210–214.
6. Kolchanov N.A., Podkolodnaya O.A., Ignat'yeva Ye.V., Suslov V.V., Khlebodarov T.M., Proskura A.L., Voronich Ye.S., Dubovenko Ye.A. Integratsiya gennykh setey, kontroliruyushchikh fiziologicheskoye funktsii organizma. *Vestnik Vavilovskogo obshchestva genetikov selektsionerov*. 2005. T. 9, N 2. S. 179–198.
7. Proskura A.L., Malakhin I.A., Zapara T.A., Ratushnyak A.S. Molekulyarnyye funktsional'nyye sistemy kak osnova kognitivnykh reaktsiy neyrona. *Sb. rabot XV Vserossiyskoy nauchno-tekhnicheskoy konferentsii «Neyroinformatika-2013»*, Moskva. S.45–55.
8. Najem J.S. et al. Memristive ion channel-doped biomembranes as synaptic mimics. *American Chemical Society Nano*. 2018. N 12. P. 4702–4711.
9. Trinidad J.C. et al. Quantitative analysis of synaptic phosphorylation and protein expression. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2008. V. 7. N 4. P. 684–696.
10. Fisher-Lavie A., Ziv N.E. Matching dynamics of presynaptic and postsynaptic scaffolds. *Journal of Neuroscience*. 2013. V. 33. N 32. P.13094–13100.
11. Holt C.E., Schuman E.M. The central dogma decentralized: new perspectives on RNA function and local translation in neurons. *Neuron*. 2013. V. 80. N 3. P. 648–57.
12. Glock C, Heumüller M, Schuman E.M. mRNA transport & local translation in neurons. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017. V. 8, N 45. P. 169–177.
13. Kelleher R.J., Govindarajan A., Jung H., Kang H., Tonegawa S. Translational control by MAPK signaling in long-term synaptic plasticity and memory. *Cell*. 2004. V. 116, N 3. P. 467–479.
14. Salvatico C., Specht C. G., Triller A. Synaptic receptor dynamics: from theoretical concepts to deep quantification and chemistry n cellul. *Neuropharmacology*. 2015. N 88. P. 2–9.

Одержано 29.10.2019