

Биол. ж. Армения, т. 11, № 5, 1988

УДК 612.821.2+577.23

О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ НАУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ

Г. Е. ГРИГОРЯН, А. М. СТОЛЬБЕРГ, С. Н. АИРАПЕТИАН

Институт экспериментальной биологии АН АрмССР,
лаборатория биомембран. Ереван

Дается обзор работ по изучению молекулярных процессов, лежащих в основе кратковременной и долговременной памяти. Обсуждаются некоторые пути дальнейшего углубления анализа молекулярно-клеточных механизмов научения.

Հաղորդում ամփոփում էն ժամանակակից գիտության նվաճումները հորքի և հիշողության պրոցեսների նյութաֆիզիոլոգիական, ինչպիսի և մոլեկուլյար կենսաբանական մեխանիզմների ուսումնասիրման անպարզում: Փնտարվում էն այդ պրոբլեմի հետագա ուսումնասիրման որոշ ուղիներ:

Review of the works concerning the problem of molecular processes underlying short-term and long-term memories has been presented. Some ways of further deepening of analysis of cellular-molecular basis of the learning are discussed.

Ключевые слова: — научение — нейрон — натриевый насос — фосфорилирование.

Вопрос о научении — центральная проблема для исследователей поведения. Хотя по традиции она находилась главным образом в ведении нейропсихологов, становится очевидным, что решить ее (т. е. выяснить механизмы научения и памяти), не выходя за пределы психологии, вряд ли удастся. Для этого необходимо привлечь также нейрофизиологические и нейрохимические подходы и концепции. Однако выяснилось, что «биоэлектрическая» теория научения и памяти не может объяснить всю сложность и разнообразие целого ряда фактов [11, 15, 17, 39, 41, 49]. Ее восполняют нейрохимические исследования, которые проводятся в двух главных направлениях: изучения химии синапсов [12, 48] и внутриклеточных молекулярных структур [4, 30, 31, 35, 40, 47, 51, 53]. Результаты изучения нервной регуляции синтеза макромолекул (РНК и белков) в общем позволяют предположить, что они играют определенную роль в процессах реорганизации пластичности нервных клеток и приобретении индивидуального опыта животного в це-

Сокращения: цАМФ — циклический аденозин-3,5-монофосфат, УР — условный рефлекс, ПТП — посттетаническая потенциация.

лом. Но остается неясным, несут ли они просто какую-то общую функцию в метаболизме клетки, или же их роль в явлениях научения и памяти специфична, уникальна [4].

Наибольший прогресс был достигнут в исследованиях Кэндела, Эллена, Фарли и сотр. [13, 14, 16, 21, 23, 26, 29, 33, 34, 37, 38, 43, 45, 52]. Основываясь на достижениях в области изучения метаболической регуляции возбудимости нервной клетки [2, 8, 9, 26], они разработали новые экспериментальные подходы, значительно расширив возможности анализа молекулярно-клеточных механизмов кратковременных следовых явлений (память) в центральной нервной системе беспозвоночных животных применительно к простым моделям ассоциативного и неассоциативного научения.

Кэндел и сотр. исследовали механизм кратковременной сенситизации рефлекса отдергивания жабры и сифона у аплэзии после болевой стимуляции хвоста. Была изучена нейронная сеть рефлекса и показано, что нейрофизиологическим механизмом, лежащим в основе сенситизации, является гетеросинаптическая фасилитация [13, 14, 29, 33, 43]. Затем, с помощью квантового анализа, было обнаружено, что облегчение синаптической передачи между механосенсорными и моторными нейронами происходит за счет увеличения количества выделяемого медиатора из терминалей сенсорных нейронов. Причем изменений в чувствительности постсинаптической мембраны при сенситизации рефлекса не было выявлено [3, 13, 14, 29, 33, 43]. Заслуга Кэндела и сотр. в том, что им удалось показать, каким образом может изменяться при научении количество выделяемого из пресинаптических нейронов медиатора. При сильной и длительной стимуляции сенситизирующей коннективы в абдоминальном ганглии аплэзии увеличивается содержание цАМФ [14, 33, 43]. Эффект сенситизации можно было имитировать, инкубируя ганглий в серотонине. Введение цАМФ в тело сенсорного нейрона имитировало эффект пресинаптической фасилитации. Электрофизиологический анализ реакции сенсорных нейронов показал, что при сенситизации реакции отдергивания жабры увеличивается ширина спайка нейронов на 15—20%. Инкубация ганглий в серотонине имитировала эффект уширения потенциала действия и реакции постсинаптического мотонейрона, вызванных стимуляцией сенситизирующей плеурально-абдоминальной коннективы [13, 14, 29, 33, 43]. Увеличение ширины спайка сенсорных нейронов при действии серотонина оказалось зависимым от концентрации внеклеточного кальция. Известно, что усиление выхода кальция в терминаль приводит к увеличению выброса медиатора. Кэндел и Клейн предположили, что изменения, наблюдаемые в соме сенсорных нейронов, отражают изменения, происходящие в терминалях. Чтобы выяснить, за счет чего увеличивается ширина спайка—за счет прямой активации кальциевых каналов, или другого, опосредованного механизма,—были проведены эксперименты с фиксацией потенциала и фармакологической блокадой проводимости каналов. Обнаружено, что серотонин и сенситизирующая стимуляция коннективы не приводят к активации кальциевого тока, а инактивируют кальциевый ток, возникающий на стадии реполяризации потенциала действия [3,

29, 33, 43, 45, 50]. Таким образом, увеличение входа кальция в сенсорный нейрон при сенситизации было потенциалзависимым, связанным с инактивацией реполяризирующего калиевого тока. Инактивируемый калиевый ток, по своим характеристикам, не связан с калиевыми каналами известного типа, в связи с чем был выделен в особый S-ток [29, 33, 43, 45]. Для выяснения молекулярных механизмов инактивации S-калиевого тока были проведены опыты с инъекцией каталитической субъединицы цАМФ-зависимой протеинкиназы в сенсорные нейроны [43], в которых наблюдалось такое же увеличение ширины спайка, как в случае с серотонином или цАМФ. Инъекция ингибитора протеинкиназы предотвращала уширение спайка при инкубации в серотонине [29, 33, 43, 45]. Полученные данные указывают на то, что молекулярным механизмом инактивации S-калиевого тока является цАМФ-зависимое фосфорилирование канальных белков. Итак, сложилось целостное представление о молекулярно-клеточном механизме кратковременной сенситизации рефлекса отдергивания жабры и сифона у аплизии, включающее следующую последовательность событий:

Болевое раздражение хвоста	Активация модуляторных интернейронов	Выделение нейромодуляторного медиатора в области сенсорно-моторных синапсов рефлекса отдергивания жабры и сифона
Увеличение аденилатциклязной активности сенсорных нейронов	Увеличение уровня цАМФ	Увеличение активности цАМФ-зависимой протеинкиназы
Усиление фосфорилирования в сенсорных нейронах	Понижение калиевой проводимости	Увеличение ширины спайка в сенсорных нейронах
Потенциалзависимое увеличение входа Ca^{2+}	Увеличение количества выделяемого сенсорными нейронами медиатора	Увеличение ВЧСП в моторных ронах отдергивания жабры и сифона
Повышение спайковой активности моторных нейронов	Усиление поведенческой реакции отдергивания жабры и сифона	

Изучался также процесс α -ассоциативного научения у аплизии [29, 33, 38, 43, 50, 54]. С этой целью вырабатывали α -УР, сочетая слабое тактильное раздражение жабры и сифона с болевым раздражением хвоста. В результате был достигнут эффект более сильного отдергивания органа, раздражение которого сочеталось с безусловным стимулом [33, 43]. Разрабатывая подход к анализу молекулярных механизмов α -УР, авторы исходили из представления о родстве сенситизации и УР. Было высказано предположение, что сочетание условного и безусловного стимулов ведет к специфичному усилению активности конвергентных для условного и безусловного раздражителей нейронов [43].

В опытах на полуинтактном препарате вырабатывали клеточный аналог УР, сочетая внутриклеточную деполяризацию сенсорных нейронов плеврального ганглия с сильным ударом по хвосту. Получен эф-

фект повышенной возбудимости сенсорных нейронов, который определяли по изменению амплитуды возбудительного постсинаптического потенциала в мотонейронах [54]. Для выяснения молекулярных процессов, лежащих в основе изменений возбудимости сенсорных нейронов, были проведены эксперименты на изолированных кластерах сенсорных клеток плеврального ганглия [50]. При сочетании калиевой деполяризации (имитирующей спайковую активность, вызываемую условным стимулом) с инкубацией клеток в серотонине, имитировавшем эффект безусловного стимула, найдено, что уровень цАМФ в кластерах нейронов, где производили сочетанное предъявление стимулов, значительно превосходит уровень цАМФ в нейронах, где стимулы предъявляли в случайном порядке. Для сенсорных клеток плеврального ганглия апализии было показано, что серотонин увеличивает уровень цАМФ, т. е. активирует аденилатциклазу [50]. Предшествующая действию серотонина калий-вызванная деполяризация приводит к потенциалзависимому входу кальция в сенсорные нейроны. При сочетанном предъявлении стимулов увеличение содержания цАМФ в сенсорных нейронах объясняется взаимодействием Ca^{2+} с аденилатциклазной системой. В частности, предполагается наличие Ca^{2+} -чувствительной аденилатциклазы [29, 30, 54]. Следует сказать, что механизм взаимодействия Ca^{2+} и аденилатциклазной системы может быть и другим [7, 20, 22, 44, 45]. Тем не менее предложена схема молекулярных процессов α -обуславливания у апализии: условный стимул, вызывающий вход Ca^{2+} в сенсорных нейронах, при сочетании с безусловным приводит к активизации аденилатциклазной системы, к усилению фосфорилирования S-калиевых каналов и выброса медиатора именно в тех сенсорных нейронах, рецептивное поле которых подвергалось условному раздражению. В результате усиливается моторная реакция при раздражении именно этого рецептивного поля.

В исследованиях на апализии не изучался истинный УР, когда применяемый «индифферентный» стимул сам по себе не способен вызвать безусловнорефлекторную реакцию. Молекулярные механизмы истинного УР успешно изучались на гермиссенде [3, 21, 23, 26, 33, 34, 45]. У этого моллюска в естественных условиях наблюдается положительный фототаксис. В то же время он избегает попадания в турбулентные среды. Сочетая световой стимул с вращением гермиссенды, можно выработать УР избегания света [3, 23, 33]. Изучена зрительно-вестибулярная нейронная сеть этого рефлекса. Найдено, что в результате обучения происходит увеличение входного сопротивления и ответа на свет в фоторецепторных клетках типа В. Тот факт, что эти изменения не связаны с изменением синаптического притока, а носят постсинаптический характер, доказывают опыты с изоляцией фоторецепторных клеток типа В. Изолированные клетки обученных животных сильнее реагировали на включение света и внутриклеточную деполяризацию, чем таковые псевдообученных [23, 33]. Специальная роль клеток типа В в обучении была продемонстрирована тонким экспериментом. Животных преварировали и сочетали вспышка света с искусственной деполяризацией клетки типа В, имитируя, таким образом, эффект синаптического входа

из вестибуло-зрительного тракта, возникающий при вращении. Через несколько дней после процедуры сочетаний животных тестировали. Оказалось, что те, которым предъявлялись сочетания, проявляли значительно большее подавление положительного фототаксиса, чем ложноподоперированные [33]. Ионную природу повышения возбудимости клеток типа В при обучении изучали в опытах с фиксацией потенциала и фармакологической блокадой проводимости в ионных каналов. Было найдено, что увеличение входного сопротивления в клетках типа В происходит за счет уменьшения раннего и Са-активируемого калиевых токов, а также увеличения кальциевого тока [3, 21, 23, 33]. В результате сочетания света с вращением значительно увеличивается уровень внутриклеточного Ca^{2+} . С этим и связывается молекулярный механизм изменения проницаемости ионных каналов клеток типа В. В опытах с нонофоретическими инъекциями цАМФ-зависимой, Са-кальмодулин-зависимой протеинкиназы и протеинкиназы С [21, 23, 26, 33, 34, 45] обнаружено, что инъекция цАМФ-зависимой протеинкиназы уменьшает задержанный калиевый ток и не имитирует, таким образом, эффекты обучения [23]. Инъекция Са-кальмодулин-зависимой протеинкиназы уменьшает ранний калиевый ток, но не влияет на Са-активируемый калиевый и кальциевый токи, изменяющиеся при обучении [21, 23, 33, 45]. Все эффекты обучения имитирует инъекция протеинкиназы С [34] и инкубация клетки типа В в серотонине. На проинкубированные в серотонине клетки инъекция протеинкиназы С не оказывает воздействия [34]. На этом основании была выдвинута гипотеза о молекулярном механизме обучения: условный стимул (свет) приводит к выделению Ca^{2+} из внутриклеточных депо, безусловный — к выделению серотонина и активации протеинкиназы С, степень активности которой будет связана с уровнем свободного внутриклеточного Ca^{2+} . В результате фосфорилированные калиевых и кальциевых каналов увеличивается входное сопротивление и усиливается возбудимость фоторецепторной клетки типа В [34]. Са²⁺-зависимым фосфорилированием каналов объясняет обучение и Элкон [23, 33], хотя специфическое для сочетаний повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} он связывает с кумулятивной деполяризацией и входом Ca^{2+} -потенциалзависимым образом.

Фосфорилирование ионных каналов не является единственно возможным механизмом формирования клеточно-молекулярного следа памяти. Интересные данные [28, 32, 33, 46] были получены при изучении длительного изменения электрической активности нейронов гиппокампа на примере ПТП. Длительная тетанизация входов в зубчатую извилину поля СА-1, СА-3 гиппокампа вызывает длительную синаптическую фасцитацию, которая может продолжаться много дней. Необходимым опосредующим ПТП медиатором является глутамат. Блокада глутаматного рецептора предотвращает развитие ПТП. Для ПТП критическую роль играют изменения концентрации внутриклеточного кальция. Инъекция этиленгликоль тетраацетиловой кислоты (хелатора Ca^{2+}) предотвращает ее развитие. Экспериментально найдено увеличение связывания глутамата в срезах гиппокампа при развитии ПТП. Кальций стимулирует эффект усиления связывания глутамата, но это

влияние кальция блокируется леуцитином—ингибитором Ca^{2+} -активируемой протеиназы кальпаин-1. Кальпаин-1—это протеиназа, атакующая белок цитоскелета фодрина. Использование антител к фодрину предотвращает увеличение связывания глутамата в ответ на добавление Ca^{2+} [28, 33, 46]. На основании этих экспериментов была высказана гипотеза о молекулярно-клеточном механизме ПТП, согласно которой цитоскелет регулирует поверхность нейрона и изменяет количество рецепторов на мембране. Большинство исследователей связывают постепенные изменения в количестве рецепторов на мембране с увеличением внутриклеточного Ca^{2+} . Линч и Бодри полагают, что внутриклеточный Ca^{2+} появляется главным образом из внутренних депо. Его возрастание активирует протеиназу кальпаин-1, которая, осуществляя протеолиз цитоскелетного белка фодрина, разрушает цитоскелет, что и приводит к увеличению количества глутаматных рецепторов [46]. Эккле выдвинул подобную гипотезу, полагая, что Ca^{2+} входит извне и действует не только на цитоскелет, но и на белковый метаболизм, чем и объясняется долговременный характер изменений в потенцированных синапсах [32]. Таким образом, индуцированные кальцием изменения белкового метаболизма и количества рецепторов на мембране также могут быть механизмом памяти.

Следует отметить, что на нейронах виноградной улитки был найден и другой механизм регуляции количества рецепторов на мембране, осуществляемый через насосы вызывающие изменения объема нейрона и соответственно количества рецепторов [1]. С другой стороны, известно, что Ca^{2+} ингибирует активность Na -насоса [5, 42]. Поэтому нельзя исключать и роль Na -насоса в феномене увеличения количества глутаматных рецепторов на срезах гиппокампа.

Роль Na -насоса в научении исследовалась на цыплятах [36, 47]. Изобогательные поведению однодневных цыплят при клевании бусинки оказалось удобной моделью для изучения динамики формирования памяти на целостном организме. Цыплятам предъявляли бусинку, помещенную в аверсивный для них раствор метилантранилата ($\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$). После аверсивной пробы цыплята переставали клевать эту бусинку. С помощью введения в мозг KCl , LiCl , уабанина и циклогексимида удавалось вызвать амнезию, развитие которой зависело от времени введения препарата. В первые 10 мин после аверсивной пробы амнезия вызывалась KCl и LiCl , но не уабанином или циклогексимидом. С 10-й по 30-ю мин память оказывалась чувствительной к уабанину, но не к циклогексимиду. Через 30 мин после аверсивной пробы она становилась чувствительной к ингибитору синтеза белков циклогексимиду [12, 18, 36, 47, 55]. Марк выдвинул гипотезу, согласно которой первая фаза памяти связана с изменением электровозбудимых свойств мембраны нейронов и поэтому блокируется KCl и LiCl , вторая—с активацией Na -насоса и восстановлением ионного градиента. Восстановление Na градиента активирует транспорт аминокислот в нейроны, обеспечивая, таким образом, переход к долговременной памяти, зависящей от синтеза белка [47]. Следует сказать, что в нейронах стриатума цыплят после аверсивной пробы было найдено увеличение чувствительности

гостеннаптических рецепторов к ацетилхолину [51]. В то же время на нейронах инноградной улитки нами была показана корреляция между активностью Na-насоса и сродством ацетилхолиновых рецепторов [24]. Допускается, что влияние активности Na-насоса на хемочувствительность мембраны осуществляется через систему фосфорилирования мембраны [24]. Поэтому его роль в обучении может быть более значительной, чем предполагалось ранее [12, 18, 36, 47, 53]. Изменение активности Na-насоса в результате процедуры обучения может влиять на клеточную активность и электрогенным путем. При проверке гипотезы Кэндела относительно молекулярного механизма сенситизации на нейронах пиявки было установлено, что серотонин и цАМФ модулируют у нее рефлекс сокращения и плавания. В механосенсорных нейронах типа Т серотонин сильно уменьшает фазу гиперполяризации, которая обычно следует в этих нейронах после вспышки лачечной активности [27]. Ставится вопрос: связано ли это с блокадой калиевого тока или с подавлением работы Na-насоса [27]. Серотонин, как известно, активирует в ряде нейронов аденилатциклазу, а есть данные, согласно которым накопление цАМФ до 50% снижает активность Na, K-АТФазы [5]. Надо признать, однако, что вопрос связи между системами фосфорилирования и Na-насосом в процессе научения нуждается в дальнейшем систематическом исследовании, что является предметом наших исследований.

Процессы кратковременной и промежуточной памяти связаны с активацией систем внутриклеточных вторичных посредников, модуляцией активности уже существующих ферментов и структурных белков, и не связаны с синтезом новых белков [13, 14, 18, 33, 37, 43, 51, 53].

Для обеспечения долговременного запоминания при научении необходимы изменения в синтезе белков, процессе транскрипции [18, 19, 37, 43, 51]. Временная блокада синтеза белков у позвоночных и беспозвоночных в определенный период после научения не приводит к нарушению кратковременной, но нарушает долговременную память [18, 31, 33, 36, 37, 43, 51, 53]. Поэтому предполагается, что есть гены и белки, необходимые для формирования долговременной памяти, но не нужные для формирования кратковременной [37, 43, 51]. Согласно гипотезе Кэндела, активация генов при научении может происходить в результате действия вторичных посредников на геном. Как показывают данные исследований, проведенных на аплизии и гермисеиде, накопление Ca^{2+} и цАМФ внутри нейронов при научении может происходить с самого начала. В начале их действие состоит в усилении фосфорилирования мембранных белков. С углублением процесса научения накопление Ca^{2+} и цАМФ может привести к репрессии и дерепрессии генов, изменениям в процессе синтеза белка [10, 19, 37, 43]. Длительность сохранения вызванных научением изменений зависит от того, какие гены изменили при этом свою активность. Активация эффекторных генов приводит к запоминанию информации на несколько дней, т. е. на период, равный времени полужизни информационной РНК и белка. Репрессия или дерепрессия регуляторных генов, согласно гипотезе Кэндела, ведет к длительным изменениям в синтезе белка [43]. Кэндел строит

молекулярную модель долговременной памяти, проводя аналогию с процессом клеточной дифференциации. В процессе клеточной дифференциации гормоны и факторы роста приводят сначала к временной активации эффекторных генов, а при длительном воздействии они меняют действие регуляторных генов, приводя к дифференцировке и росту клеток. Морфологические данные о росте числа синаптических контактов при долговременной сенситизации у аплэзии и постсинаптической потенциации в гиппокампе также свидетельствуют в пользу проведения аналогии между механизмом долговременной памяти и клеточной дифференцировки [43]. Потребность в активации синтеза белков при формировании долговременной памяти сама по себе еще не говорит о синтезе специфичных для процесса обучения белков. Этот вопрос был изучен на цыплятах [51]. При инъекции радиоактивно меченой фукозы (6-дезоксигалактоза), необходимой для синтеза гликопротеидов, обнаружилось специфичное для научения увеличение содержания гликопротеидов в стриатуме мозга цыплят. Этого не наблюдалось у цыплят, которых после процедуры обучения подвергали электрошоку. Последний вызывал амнезию, нарушая формирование долговременной памяти. В эксперименте с блокадой синтеза гликопротеинов было показано, что синтез гликопротеинов необходим для формирования долговременной памяти. В мозг вводили аналог фукозы, 2-дезоксигалактозу, которая препятствует синтезу гликопротеинов из фукозы. Оказалось, что при инъекции в первые два часа после научения возникает амнезия. При более поздней инъекции она не имеет места [51]. Не показано, однако, что синтез гликопротеинов достаточен для формирования долговременной памяти. Учитывая роль систем фосфорилирования при научении, можно предположить возможное изменение содержания и фосфопротеинов. Этот вопрос подлежит дальнейшему анализу.

Таким образом, несмотря на ряд достижений, появление гипотез и программ исследования молекулярных основ долговременной памяти и процесса перехода от кратковременного к долговременному запоминанию [18, 37, 43], проблема по существу остается почти не изученной. В целом, исследования по выявлению молекулярных механизмов как кратковременной, так и долговременной памяти находятся на начальном этапе развития. Однако успехи последних десятилетий открывают новые возможности для анализа, и перспектива понимания молекулярных процессов, лежащих в основе научения и памяти, начинает принимать зримые очертания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетян С. Н., Арванов В. Л., Сулейманян М. А. В кн.: Биофизика мембран, 168. М., 1981.
2. Берридж М. В мире науки, 12, 98, 1985.
3. Гайнутдинов Х. Я., Штарк А. Б. Новые механизмы ассоциативного обучения. Препринт № 243. Новосибирск, 1984.
4. Гэйто Дж. Молекулярная психобиология. М., 1969.
5. Глебов Р. И. Усп. совр. биол., 91, 3, 433, 1981.

6. Гусельников В. П., Пиеоварса А. С. Биол. науки, 4, 66, 1980.
7. Дьяконова Т. Я. В кн.: Всесоюзн. конф. по нейронаукам, 23, Киев, 1986.
8. Иверсен Я. В кн.: Мозг, 141, М., 1982.
9. Костюк П. Г. Нейрофизиология, 16, 3, 286, 1984.
10. Костюк П. Г. Кальций и клеточная возбудимость, М., 1986.
11. Котляр Б. И. Пластичность нервной системы, М., 1986.
12. Кругликов Р. И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти, М., 1981.
13. Кэндел Э. Клеточные основы поведения, М., 1980.
14. Кэндел Э. В кн.: Мозг, 59, М., 1982.
15. Рабинович М. Я. Замыкательная функция мозга, М., 1975.
16. Соколов Е. П. Журн. высш. нервн. деят., 36, 2, 252, 1986.
17. Сторожук В. М. Нейронные механизмы обучения, Киев, 1986.
18. Цитоловский Л. Е. Усп. физiol. наук., 17, 2, 83, 1986.
19. Штарк М. Б., Колпаков В., Фукс Б. Б. Усп. совр. биол., 78, 1, 76, 1974.
20. Щербатко А. Д. В кн.: Всесоюзн. конф. по нейронаукам, 190, Киев, 1986.
21. Acosta-Urquidí J., Alkon D., Neary J. Science, 224, 1254, 1984.
22. Atema S. Met. Ions Biol. Syst., 17, 275, 1984.
23. Alkon D. Science, 226, 1037, 1984.
24. Ayrapiyan S. N., Arvanov V. L., Maginyan S. B., Azatyan K. V. Cell. Mol. Neurobiology, 5, 3, 231, 1985.
25. Brons J., Woody C. D. J. Neurophysiol., 44, 4, 605, 1980.
26. Browning M. D., Huganir R., Greengard P. J. Neurochem., 45, 1, 11, 1985.
27. Brunelli M., Demontis G., Traina G. J. Physiol. (Gr. Brit.), 369, 110, 1985.
28. Burns N. R. Nature, 313, 178, 1985.
29. Byrne J. H. Trends Neurosci., 8, 11, 478, 1985.
30. Corning W. John E. Science, 134, 1363, 1961.
31. Davis H. P., Squire L. R. Psychol. Bull., 96, 3, 518, 1984.
32. Eccles J. C. Neuroscience, 10, 9, 1071, 1983.
33. Farley J., Alkon D. Ann. Rev. Psychol., 36, 419, 1985.
34. Farley J., Auerbach S. Nature, 319, 220, 1986.
35. Gerard R. J. Verbal Learning, Verbal Behavior, 2, 22, 1963.
36. Gibbs M. E., Ng K. T. Neurosci. Lett., 2, 165, 1976.
37. Golet Ph., Castellucci V. F., Schacher S., Kandel E. R. Nature, 322, 419, 1986.
38. Hawkins R. D., Abrams T. W., Garew T. J., Kandel E. R. Science, 219, 400, 1983.
39. Hebb D. The organization of Behavior Wiley, N. Y., 1949.
40. Hyden H. In: On the Biology of learning, Harcourt, USA, 95, 1969.
41. John E. In: Ann. Rev. Physiol., 23, 451, 1961.
42. Kalman M. Exp. Brain Res., 60, 2, 380, 1985.
43. Kandel E. R., Schwartz J. H. Science, 218, 433, 1982.
44. Kononenko N. I., Kostyuk P. G., Shcherbatko A. D. Brain Res., 376, 2, 233, 1986.
45. Levitan I. B. J. Membr. Biol., 87, 177, 1985.
46. Lynch G., Baudry M. Science, 224, 1057, 1984.
47. Mark R. In: Brain Mechanisms in Memory and Learning., 217, N. Y., 1979.
48. Matthews D. In: Brain Mechanisms in Memory and Learning., 197, N. Y., 1973.
49. Mortell F. Physiol. Rev., 41, 442, 1961.
50. Occore K. A., Walters E. T., Byrne J. H. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 8, 2548, 1985.
51. Rose S. New Scientist, 112, 40, 1986.
52. Sahley Ch. Trends Neurosci., 8, 10, 423, 1985.
53. Tsukada Y. Handb. Neurochem., 8, 357, 1985.
54. Walters E. T., Byrne J. H. Science, 219, 405, 1983.
55. Watts M. E., Mark R. F. Brain Res., 25, 2, 420, 1971.

Поступило 5.VI 1987 г.