

УДК 612.833+612.822.5+591.51

ВЛИЯНИЕ УВЕЛИЧЕНИЯ И СНИЖЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО КАЛЬЦИЯ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМАНДНЫХ НЕЙРОНОВ У ОБУЧЕННЫХ УЛИТОК

*Т.Х. Гайнутдинова, Д.И. Силантьева, В.В. Андрианов,
А.Х. Тимошенко, Х.Л. Гайнутдинов*

Аннотация

В статье представлены результаты исследования влияния повышения и понижения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} на динамику мембранного и порогового потенциалов командных нейронов виноградной улитки после обучения и формирования долговременной сенситизации. Установлено, что у интактных и обученных улиток повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} после добавления кофеина в раствор, омывающий нервную систему моллюска, приводит к снижению порогового потенциала и повышению критического уровня деполяризации при неизменном мембранном потенциале, то есть увеличивается возбудимость командных нейронов. У сенситизированных улиток при повышении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} после добавления кофеина в раствор, омывающий нервную систему моллюска, мембранный и пороговый потенциалы не изменяются. Показано, что снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в командных нейронах как после инъекции ЭГТА, так и после аппликации мембрано-проникающего хелатора ВАРТА-АМ не приводит к изменениям мембранного и порогового потенциалов командных нейронов обученных и сенситизированных улиток.

Ключевые слова: внутриклеточный кальций, условный рефлекс, долговременная сенситизация, кофеин, хелаторы кальция, мембранный потенциал, пороговый потенциал.

Введение

Известно, что в формировании условных рефлексов и различных форм синаптической пластичности важную роль играют ионы кальция [1, 2]. Они участвуют в регуляции разнообразных нейрональных процессов, что обусловлено их специфическими физико-химическими характеристиками, благодаря которым они являются наиболее универсальными внутриклеточными посредниками [3–7]. Ионы кальция, поступающие внутрь клетки во время ее возбуждения, с одной стороны, приводят к изменению свойств ионных каналов мембраны, а с другой стороны, служат сигналами для активации различных биохимических реакций. Таким образом, ионы кальция, осуществляя связь между электрическими явлениями, происходящими в поверхностной мембране клетки, и реакциями, протекающими внутри нейрона, принимают непосредственное участие в интегративной деятельности нервной клетки [8–11]. Ионы Ca^{2+} также принимают участие во внутриклеточных биохимических процессах, запуская каскад вторичных

посредников, набор которых одинаков в пре- и постсинаптических нейронах, но изменения могут идти разными путями [5, 6, 12, 13].

В предыдущих работах нами было показано, что в командных нейронах оборонительного рефлекса виноградной улитки при выработке условного оборонительного рефлекса (УОР), а также при формировании долговременной сенситизации (ДС) происходит снижение мембранного и порогового потенциалов, что свидетельствует о повышении их возбудимости [14]. Поскольку «со времен Рингера известно, что возбудимость нервных и мышечных клеток находится в сильной зависимости от наружной концентрации ионов Ca^{2+} » [15, с. 177], то представляется необходимым и желательным в продолжение этих исследований провести анализ роли ионов Ca^{2+} в проявлении долговременных эффектов ассоциативного обучения и сенситизации. Не так давно нами были проведены исследования роли кальциевой системы в механизмах обучения у виноградной улитки на уровне параметров нейрональной мембраны и ионных каналов [16]. В противоположность увеличению значения порогового потенциала и смещению величины критического уровня деполяризации в сторону положительных значений в командных нейронах оборонительного поведения интактных улиток при повышении внеклеточной концентрации ионов Ca^{2+} было обнаружено, что эффект стабилизации мембраны ионами кальция в командных нейронах обученных улиток отменяется. Данное наблюдение обусловило постановку следующей задачи – исследовать роль внутриклеточных ионов кальция в формировании условного оборонительного рефлекса и долговременной сенситизации у виноградной улитки.

1. Материал и методика

Для изучения механизмов обучения и памяти широко используются некоторые виды беспозвоночных, в том числе брюхоногие моллюски, к которым относится и виноградная улитка. Преимущество их использования состоит в том, что, во-первых, они обладают относительно простой нервной системой при достаточно разнообразном поведении. Во-вторых, крупные размеры нейронов позволяют идентифицировать одни и те же клетки у всех особей данного вида и определить их роль в поведении, что существенно облегчает проведение эксперимента [17, 18]. Кроме того, относительная простота нервной системы существенно ограничивает ансамбль нейронов, обеспечивающих ту или иную поведенческую реакцию.

Эксперименты проводили на виноградной улитке *Helix lucorum*. Перед началом экспериментов животные не менее 2 недель находились в активном состоянии в стеклянном террариуме во влажной атмосфере, при комнатной температуре (18–22 °С) и избытке пищи. Для экспериментов выбирались здоровые на вид, подвижные животные примерно одного веса (около 20–25 г). Далее их разделяли случайным образом на группы. Оптимальные условия содержания поддерживались в течение всех этапов работы.

У виноградной улитки вырабатывали классический условный оборонительный рефлекс на постукивание по раковине [13, 19]. В качестве условного стимула использовали постукивание по раковине, которое в норме практически не вызывало оборонительной реакции. Безусловным стимулом служила струя

воздуха в отверстие легочной полости. Применение данного стимула приводит к безусловной оборонительной реакции закрытия пневмостома. Сочетание стимулов предъявляли с интервалом 2–4 мин, рефлекс вырабатывался за три дня в результате предъявления 180–200 сочетаний условного и безусловного стимулов.

Долговременную сенситизацию оборонительного рефлекса вырабатывали по схеме, описанной ранее [13]. Для этого оказывали воздействие электрическими стимулами в область головы животных 4 раза в день в течение 4 дней с интервалом в 1.5–2 ч. Длительность каждого стимула составляла 0.5 с. Ток имел следующие характеристики: прямоугольные импульсы тока амплитудой 6–8 мА, длительностью 10 мс, частотой 50 Гц. Действительная амплитуда тока при стимуляции контролировалась по показаниям осциллографа. Животные во время воздействия электрического раздражения находились на медной пластине-электроде, покрытой слоем смоченной в воде бумаги. Второй электрод представлял собой металлический стержень, который прикладывался в область головы улитки. Животные контрольных групп проходили те же процедуры, что и опытные, но не подвергались электрошоковой стимуляции. Критерием выработки ДС служило значительное увеличение времени пребывания пневмостома в закрытом состоянии в ответ на предъявление тестирующего раздражения, по сравнению с исходной реакцией. Только полное закрытие пневмостома определялось как положительная реакция на стимул.

После выработки УОР или формирования ДС проводили анализ электрических характеристик командных нейронов ЛПа3, ППа3, ЛПа2, ППа2 оборонительного поведения. Измерения проводились при комнатной температуре (20–22 °С) с применением внутриклеточных стеклянных микроэлектродов, имеющих сопротивление 5–30 МОм и заполненных 2.5 М КСl. В ходе эксперимента регистрировали мембранный потенциал (V_m), порог генерации потенциалов действия (V_t) и критический уровень деполяризации (E_c) нейронов.

Физиологический раствор для виноградной улитки содержал (мМ): NaCl – 80, KCl – 4, CaCl₂ – 10, MgCl₂ – 5 и NaHCO₃ – 5; pH 7.6–7.8. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция достигалось с помощью погружения нервной системы моллюска в физиологический раствор того же состава с добавлением кофеина: Caffeine (1,3,7-Trimethylxanthine) – 2 мМ. Известно, что кофеин вызывает выброс кальция из внутриклеточных депо, преимущественно эндоплазматического ретикулула [6, 9, 20].

Для снижения содержания кальция внутри клетки использовали инъекцию хелатора кальция – ЭГТА (EGTA – ethylene glycol-bis(2-aminoethylether)-N,N,N,N-tetraacetic acid) (Sigma) [21, 22]. Инъекция производилась в течение 5 мин с силой тока 1 нА через регистрирующий микроэлектрод, который был заполнен 0.5 М раствором ЭГТА, затем каждые 5 мин регистрировались электрические характеристики командных нейронов в течение 30 мин. Кроме того, были проведены экспериментальные исследования влияния снижения внутриклеточной концентрации Ca²⁺ посредством применения мембранопроникающего хелатора Са ВАРТА-АМ как у обученных, так и у сенситизированных улиток. ВАРТА-АМ использовался в концентрации 10⁻⁴ М.

Всего было исследовано 44 нейрона в группе интактных улиток, 54 нейрона в группе обученных улиток и 60 нейронов в группе улиток после ДС. Регистрация

потенциалов производилась при помощи аналого-цифрового преобразователя (АЦП). Результаты статистически обрабатывались с применением *t*-критерия Стьюдента. В работе приведены средние значения измеряемых величин и стандартные ошибки среднего ($M \pm SEM$).

2. Результаты исследования

Были проведены исследования воздействия хелаторов кальция ЭГТА и ВАРТА-АМ, которые снижают содержание кальция в среде [21, 22], и кофеина, который вызывает выброс кальция из внутриклеточных депо [6, 20], на электрические характеристики командных нейронов виноградной улитки, в том числе после ассоциативного обучения и долговременной сенситизации.

В первой серии экспериментов было проведено исследование влияния повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} после добавления в раствор кофеина (в концентрации 2 мМ) на электрические характеристики командных нейронов интактных, обученных и сенситизированных улиток. После добавления кофеина в раствор, омывающий изолированную нервную систему моллюска, величина мембранного потенциала (V_m) у интактных животных не изменялась: -57.8 ± 0.9 мВ (в физиологическом растворе) и -58 ± 1 мВ (в растворе, содержащем кофеин). Не изменялась величина V_m и у обученных улиток: -54.8 ± 0.9 мВ (в физиологическом растворе) и -53.5 ± 1 мВ (в растворе, содержащем кофеин) (рис. 1, *а*). Значение порога генерации потенциала действия (V_t) у интактных улиток после добавления в раствор кофеина снижалось с 20 ± 0.7 мВ (в физиологическом растворе) до 16 ± 1 мВ (после добавления кофеина). У обученных улиток после добавления кофеина V_t уменьшался до 13 ± 0.9 мВ по сравнению с 17.2 ± 0.4 мВ в физиологическом растворе, не содержащем кофеин (рис. 1, *б*). Достоверно изменялись при добавлении в раствор кофеина и значения критического уровня деполяризации (E_c) в обеих группах улиток. Смещение E_c в сторону отрицательных значений было характерно как для группы интактных улиток (с -37.7 ± 1 мВ до -42.5 ± 1.5 мВ), так и для группы обученных (с -37.7 ± 1 мВ до -43 ± 1.5 мВ) (рис. 1, *в*). Установлено, что при ДС мембранный потенциал также не меняется: -54 ± 1 мВ (в физиологическом растворе) и -53.5 ± 1 мВ (в растворе, содержащем кофеин) (рис. 2, *а*). Пороговый потенциал командных нейронов у сенситизированных улиток, в отличие от интактных и обученных, после добавления в раствор кофеина не изменялся: 16.3 ± 0.8 мВ (в физиологическом растворе) и 16.1 ± 1 мВ (в растворе, содержащем кофеин) (рис. 2, *б*). Соответственно, не изменялся у сенситизированных улиток и E_c (рис. 2, *в*). Таким образом, в этой серии экспериментов подтверждено, что после добавления кофеина в раствор, омывающий нервную систему моллюска (что должно вести к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+}), мембранный потенциал не изменяется ни у интактных, ни у обученных, ни у сенситизированных улиток. При этом у интактных и обученных улиток происходит снижение порогового потенциала и увеличение критического уровня деполяризации, то есть увеличивается возбудимость командных нейронов.

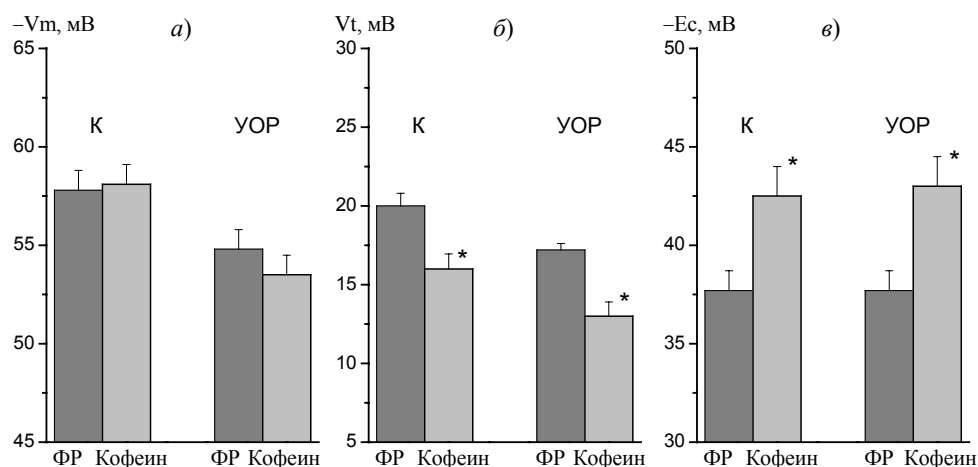


Рис. 1. Значения электрических характеристик командных нейронов оборонительного поведения (ЛПа2, ППа2, ЛПа3 и ППа3) интактных (К) и обученных (УОР) улиток в норме (ФР) и при добавлении в раствор кофеина (Кофеин): а) мембранный потенциал (V_m) в мВ; б) порог генерации потенциала действия (V_t) в мВ; в) критический уровень деполяризации (E_c) в мВ. Звездочкой отмечено достоверное отличие от значений в ФР ($p < 0.05$)

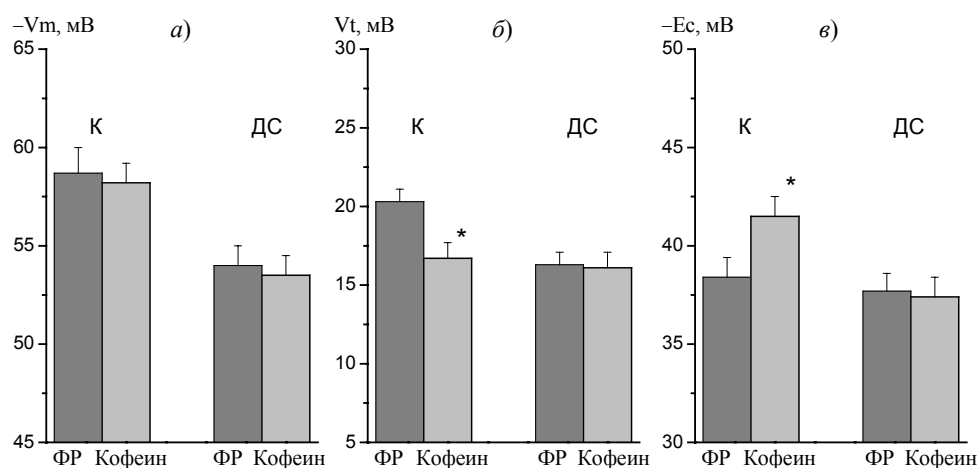


Рис. 2. Значения электрических характеристик командных нейронов оборонительного поведения (ЛПа2, ППа2, ЛПа3 и ППа3) интактных (К) и сенситизированных (ДС) улиток в норме (ФР) и при добавлении в раствор кофеина (Кофеин): а) мембранный потенциал (V_m) в мВ; б) порог генерации потенциала действия (V_t) в мВ; в) критический уровень деполяризации (E_c) в мВ. Звездочкой отмечено достоверное отличие от значений в ФР ($p < 0.05$)

Во второй серии экспериментов исследовалось влияние снижения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} на электрические характеристики командных нейронов интактных, обученных и сенситизированных улиток. Сначала для снижения содержания кальция внутри клетки использовали инъекцию хелатора кальция ЭГТА. Инъекция производилась в течение 5 мин с силой тока 1 нА

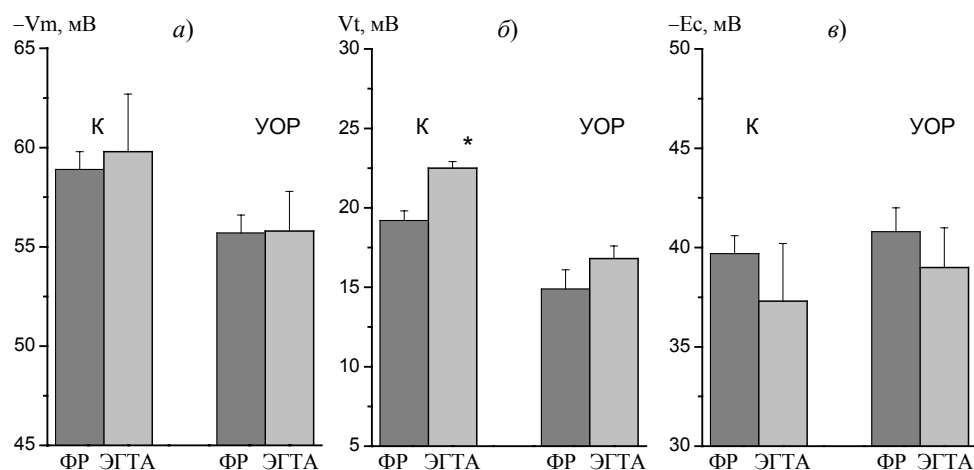


Рис. 3. Значения электрических характеристик командных нейронов оборонительного поведения (ЛПа2, ППа2, ЛПа3 и ППа3) intactных (К) и обученных (УОР) улиток в норме (ФР) и при добавлении в раствор ЭГТА (ЭГТА): *a*) мембранный потенциал (V_m) в мВ; *б*) порог генерации потенциала действия (V_t) в мВ; *в*) критический уровень деполяризации (E_c) в мВ. Звездочкой отмечено достоверное отличие от значений в ФР ($p < 0.05$)

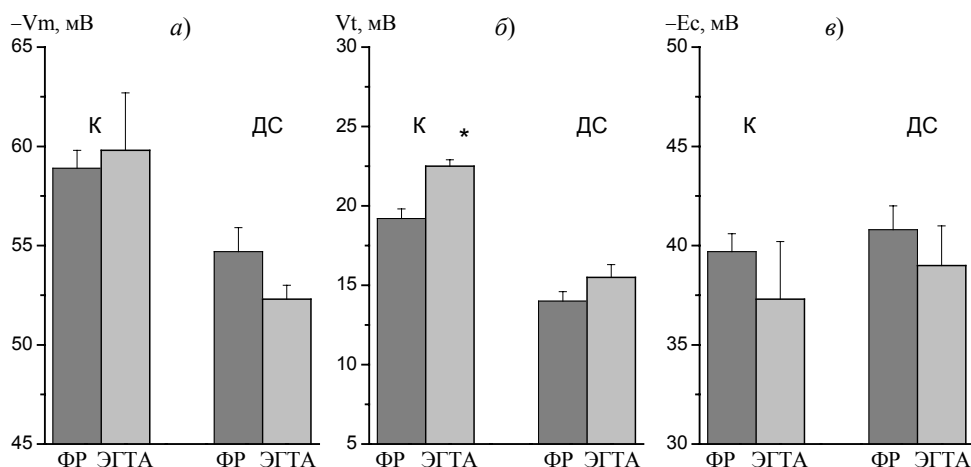


Рис. 4. Значения электрических характеристик командных нейронов оборонительного поведения (ЛПа2, ППа2, ЛПа3 и ППа3) intactных (К) и sensitized (ДС) улиток в норме (ФР) и при добавлении в раствор ЭГТА (ЭГТА): *a*) мембранный потенциал (V_m) в мВ; *б*) порог генерации потенциала действия (V_t) в мВ; *в*) критический уровень деполяризации (E_c) в мВ. Звездочкой отмечено достоверное отличие от значений в ФР ($p < 0.05$)

через регистрирующий микроэлектрод, который был заполнен 0.5 М раствором ЭГТА, затем в течение 30 мин каждые 5 мин регистрировались электрические характеристики.

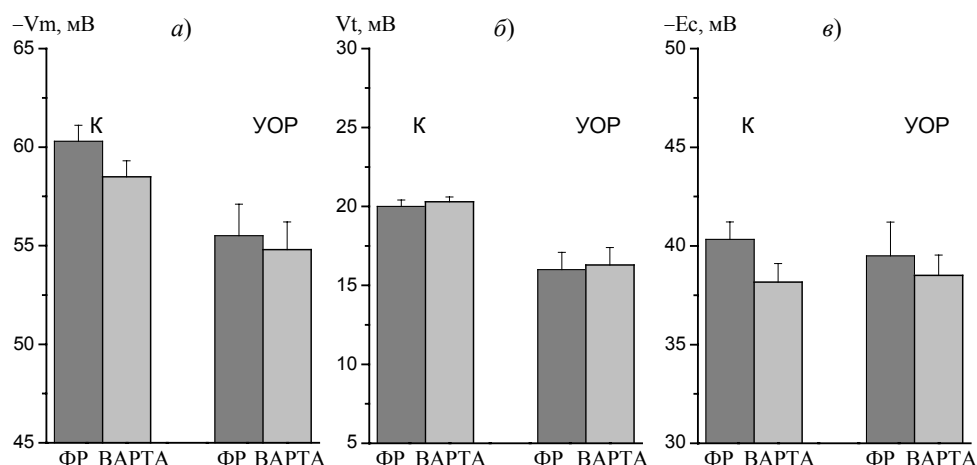


Рис. 5. Значения электрических характеристик командных нейронов оборонительного поведения (ЛПа2, ППа2, ЛПа3 и ППа3) интактных (К) и обученных (УОР) улиток в норме (ФР) и при добавлении в раствор ВАРТА (ВАРТА): а) мембранный потенциал (V_m) в мВ; б) порог генерации потенциала действия (V_t) в мВ; в) критический уровень деполяризации (E_c) в мВ. Звездочкой отмечено достоверное отличие от значений в ФР ($p < 0.05$)

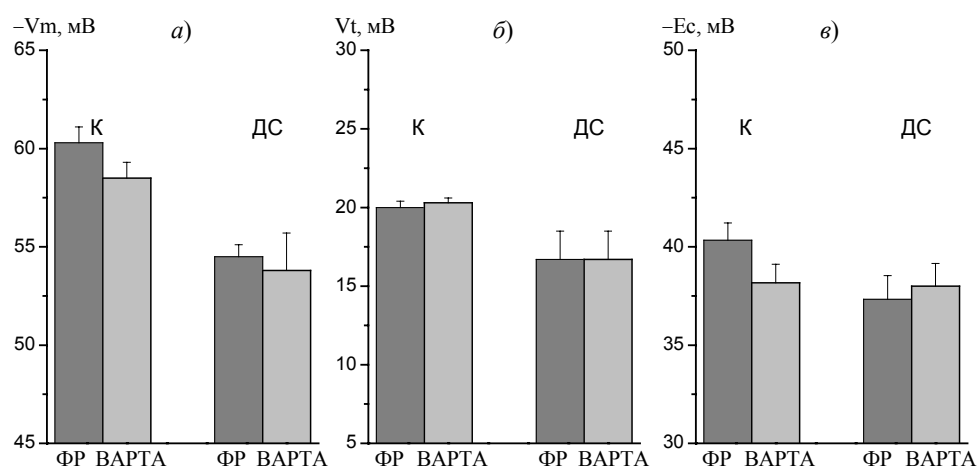


Рис. 6. Значения электрических характеристик командных нейронов оборонительного поведения (ЛПа2, ППа2, ЛПа3 и ППа3) интактных (К) и сенситизированных (ДС) улиток в норме (ФР) и при добавлении в раствор ВАРТА (ВАРТА): а) мембранный потенциал (V_m) в мВ; б) порог генерации потенциала действия (V_t) в мВ; в) критический уровень деполяризации (E_c) в мВ. Звездочкой отмечено достоверное отличие от значений в ФР ($p < 0.05$)

При уменьшении внутриклеточной концентрации кальция инъекцией ЭГТА значения мембранного потенциала не изменялись ни в группе интактных улиток (-58.4 ± 1.1 мВ до инъекции и -59.1 ± 1.5 мВ через 30 мин после инъекции ЭГТА), ни в группе обученных (-55.7 ± 0.9 мВ до инъекции и -55.8 ± 2 мВ через 30 мин после инъекции). Порог генерации потенциала действия в группе ин-

тактных улиток достоверно увеличивался с 19.2 ± 0.6 мВ (до внутриклеточной инъекции ЭГТА) до 22.5 ± 0.4 мВ (через 30 мин после начала инъекции хелатора). В группе обученных улиток пороговый потенциал имел тенденцию к увеличению: 14.9 ± 1.2 мВ (до инъекции) и 16.8 ± 0.8 мВ (после начала инъекции), однако это отличие не было достоверным (рис. 3). В группе сенситизированных улиток мембранный потенциал командных нейронов также не изменялся, а порог генерации потенциала действия также имел тенденцию к увеличению с 14.0 ± 0.6 мВ (до начала инъекции) до 15.5 ± 0.8 мВ (через 30 мин после инъекции) (рис. 4). Критический уровень деполяризации в этих экспериментах имел тенденцию к снижению, но изменения были не достоверными.

В продолжение этих экспериментов снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} командных нейронов интактных, обученных и сенситизированных улиток достигалось аппликацией в омывающий раствор мембранопроникающего хелатора ионов кальция ВАРТА-АМ. Измерения электрических характеристик показали, что мембранный и пороговый потенциалы, а также критический уровень деполяризации в этих экспериментах достоверно не менялись для всех групп животных (рис. 5, 6). Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в командных нейронах как инъекцией ЭГТА, так и аппликацией мембранопроникающего хелатора ВАРТА-АМ не приводит к специфическим изменениям электрических характеристик обученных и сенситизированных улиток.

3. Обсуждение результатов

Известно, что ионы кальция играют важную роль в долговременных формах пластичности поведения. Речь идет прежде всего об индукции пресинаптического облегчения [7, 23]. Однако в одной из работ, посвященных данной проблеме, было показано, что при выработке условного рефлекса наблюдаются также изменения на уровне постсинаптических нейронов [24]. В других работах на уровне постсинаптического нейрона было установлено, что внутриклеточное введение хелатора кальция ЭГТА блокирует индукцию долговременной депрессии [25], а инъекция CaCl_2 в постсинаптический нейрон производит изменения, сходные с синаптическим облегчением [26]. Было также обнаружено, что определяющую роль при этом играет высвобождение ионов Ca^{2+} из внутриклеточных источников хранения, в то время как вход Ca^{2+} через потенциалзависимые каналы нужен только для инициации высвобождения ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо [6, 27]. В экспериментах на клеточной культуре было доказано, что инъекции медленного кальциевого хелатора ЭГТА и быстрого – ВАРТА сильно ослабляли облегчение возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП), вызванное сочетанной стимуляцией, но не влияли на облегчение в ответ на несочетанную стимуляцию либо только на серотонин [28]. Исследователи не обнаружили аддитивности пре- и постсинаптического механизмов, что свидетельствует об их взаимном влиянии и тесной связи. Кроме того, в одном из исследований было продемонстрировано, что постсинаптическая Са-компонента посттетанической потенциации у аплизии необходима только для синапса от сенсорных нейронов к моторным, а для других синапсов она не обязательна [2].

Было также установлено, что первичными клеточными коррелятами ассоциативного обучения у гермиссенды служат изменения свойств фоторецепторов типа В – специфичная для сочетанных стимулов деполяризация, которая накапливается с каждым последующим опытом [29]. Долговременная деполяризация мембраны и увеличение возбудимости сопровождаются также повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , которую можно регистрировать по абсорбции индикатора арсеназо III или визуализацией внутриклеточного Ca^{2+} с помощью красителя fura-2 [30]. В дальнейших экспериментах с помощью внутриклеточной инъекции хелатора Ca^{2+} ЭГТА и антагониста выделения внутриклеточного Ca^{2+} гепарина было эффективно заблокировано повышение возбудимости, вызванной светом [27]. Эти результаты также подтверждают, что увеличение внутриклеточного Ca^{2+} за счет его освобождения из внутриклеточных источников хранения может играть более значительную роль, чем пополнение Ca^{2+} через Са-каналы.

Важность роли внутриклеточного кальция доказана для посттетанической потенциации, гетеросинаптического облегчения, долговременного торможения, сенситизации, ассоциативного обучения [1, 25, 26, 28, 31–33]. Было показано, что пресинаптическое облегчение сопровождается увеличением продолжительности потенциалов действия, генерируемых в сенсорном нейроне, и амплитуды ВПСП в мотонейроне [23, 34]. Имеющиеся в литературе результаты указывают на то, что поступление Ca^{2+} в терминаль является необходимым условием для осуществления пресинаптического облегчения [1, 7, 23]. Была проведена работа [31], показавшая, что выработка сенситизации во время инъекций хелаторов кальция ЭГТА и ВАРТА в нейроны ЛПл1 и ППл1 приводила к подавлению синаптического облегчения в ответах как на химические раздражения головы, так и на тактильные раздражения головы и ноги животного. Вместе с тем в этих условиях возбудимость мембраны возрастала более выражено, чем у нейронов контрольных животных.

Модулирующая роль ионов кальция в пластических изменениях показана в целом ряде экспериментов по гетеросинаптическому облегчению и гомосинаптической депрессии [1, 35]. Повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} после добавления в физиологический раствор кофеина происходит в основном за счет активации рианодиновых рецепторов и выхода ионов Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула [6, 35, 36]. Такое повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} в наших экспериментах приводило к снижению порога генерации потенциала действия и смещению критического уровня деполяризации в сторону положительных значений мембранного потенциала командных нейронов примерно на одинаковую величину как в группе интактных, так и в группе обученных улиток. В то же время сенситизированные улитки отличаются от обученных по изменению порогового потенциала при повышении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Наши результаты показывают, что снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в командных нейронах как инъекцией ЭГТА, так и аппликацией мембранопроникающего хелатора ВАРТА-АМ не приводит к специфическим изменениям электрических характеристик командных нейронов обученных и сенситизированных улиток. Это свидетельст-

вует о том, что снижение внутриклеточного кальция не задействовано в сохранении повышения возбудимости командных нейронов при обучении.

Таким образом, как повышение, так и понижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} не участвуют в сохранении повышенной возбудимости командных нейронов после ассоциативного обучения и долговременной сенситизации. Они необходимы в большей степени на стадии инициации этих форм пластичности.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 07-04-00224).

Summary

T.Kh. Gainutdinova, D.I. Silantieva, V.V. Andrianov, A.Kh. Timoshenko, Kh.L. Gainutdinov. Influence of Intracellular Calcium Level Increase and Decrease on Electrical Characteristics of Command Neurons of Learned Snails.

The article presents the results of research on electrical characteristics of command neurons. It is shown that membrane potential does not reveal any reliable change after the increase of intracellular Ca^{2+} concentration by application of caffeine in saline solution for both naïve, learned and sensitized snails. Ca^{2+} concentrations increasing, a decrease of threshold potential is observed for naïve and learned snails, which shows the increase of neurons excitability. It was shown that decrease of intracellular Ca^{2+} concentration after EGTA injection in command neurons and after the application of membrane permeable chelator BAPTA-AM does not lead to specific changes of electrical characteristics in learned and sensitized snails.

Key words: intracellular calcium, conditioned reflex, long-term sensitization, caffeine, calcium chelators, membrane potential, threshold potential.

Литература

1. *Hawkins R.D., Kandel E.R., Siegelbaum S.A.* Learning to modulate transmitter release: Themes and variations in synaptic plasticity // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1993. – V. 16. – P. 625–665.
2. *Schaffhausen J.H., Fischer T.M., Carew T.J.* Contribution of postsynaptic Ca^{2+} to the induction of posttetanic potentiation in the neural circuit for siphon withdrawal in *Aplysia* // *J. Neurosci.* – 2001. – V. 21, No 5. – P. 1739–1749.
3. *Зефиоров А.Л., Ситдикова Г.Ф.* Ионные каналы нервного окончания // *Усп. физиол. наук.* – 2002. – Т. 33, № 4. – С. 3–33.
4. *Костюк П.Г., Шмиголь А.В., Войтенко Н.В., Свичар Н.В., Костюк Е.П.* Эндоплазматический ретикулум и митохондрии как элементы механизма внутриклеточной сигнализации в нервной клетке // *Рос. физиол. журн.* – 1998. – Т. 84, № 10. – С. 979–984.
5. *Brini M., Carafoli E.* Calcium signaling: a historical account, recent developments and future perspectives // *Cel. Mol. Life Sci.* – 2000. – V. 57. – P. 354–370.
6. *Rizzuto R., Pozzan T.* Microdomains of intracellular Ca^{2+} : molecular determinants and functional consequences // *Physiol. Rev.* – 2006. – V. 86. – P. 369–408.
7. *Rusakov D.A.* Ca^{2+} -dependent mechanisms of presynaptic control at central synapses // *J. Neurosci.* – 2006. – V. 12, No 4. – P. 317–326.
8. *Костюк П.Г.* Кальций и клеточная возбудимость. – М.: Наука, 1986. – 255 с.
9. *Berridge M.J.* Neuronal calcium signaling // *Neuron.* – 1998. – V. 21. – P. 13–26.

10. Blackwell K.T., Alkon D.L. Ryanodine receptor modulation of in vitro associative learning in *Hermisenda crassicornis* // Brain Res. – 1999. – V. 822, No 1–2. – P. 114–125.
11. Verkhratsky A. Physiology and pathophysiology of the calcium store in the endoplasmic reticulum of neurons // Physiol. Rev. – 2005. – V. 85, No 1. – P. 201–279.
12. Rizzuto R., Pozzan T., Carafoli E. Ca²⁺ on the move: ways and means to translate a multifarious signal // Trends in Pharmacol. Sci. – 2002. – V. 23, No 8. – P. 348–350.
13. Николлс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж., Фукс П.А. От нейрона к мозгу. – М.: УРСС, 2003. – 672 с.
14. Гайнутдинов Х.Л., Андрианов В.В., Гайнутдинова Т.Х., Тарасова Е.А. Электрические характеристики командных и моторных нейронов при выработке условного оборонительного рефлекса и формировании долговременной сенситизации у улиток // Журн. высш. нерв. деят. – 1998. – Т. 48, № 6. – С. 1004–1013.
15. Ходоров Б.И. Общая физиология возбудимых мембран. – М.: Наука, 1975. – 405 с.
16. Силантьева Д.И., Андрианов В.В., Гайнутдинова Т.Х., Гайнутдинов Х.Л., Плецинский И.Н. Влияние изменения концентрации внеклеточного кальция на электрические характеристики командных нейронов после выработки оборонительного условного рефлекса у улитки // Журн. высш. нервн. деят. – 2004. – Т. 54, № 6. – С. 801–805.
17. Балабан П.М., Захаров И.С. Обучение и развитие: общая основа двух явлений. – М.: Наука, 1992. – 152 с.
18. Сахаров Д.А. Генеалогия нейронов. – М.: Наука, 1974. – 183 с.
19. Максимова О.А., Балабан П.М. Нейронные механизмы пластичности поведения. – М.: Наука, 1983. – 126 с.
20. Pagala M.K.D., Taylor S.R. Imaging caffeine-induced Ca²⁺ transients in individual fast-twitch and slow-twitch rat skeletal muscle fibers // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 1998. – V. 274. – P. 623–632.
21. Jong D.-S., Pape P.C., Baylor S.M., Chandler W.K. Calcium inactivation of calcium release in frog cut muscle fibers that contain millimolar EGTA or Fura-2 // J. Gen. Physiol. – 1995. – V. 106. – P. 337–338.
22. Turner C.P., Connell J., Blackstone K., Ringler S.L. Loss of calcium and increased apoptosis within the same neuron // Brain Res. – 2007. – V. 1128. – P. 50–60.
23. Eliot L.S., Kandel E.R., Siegelbaum S.A., Blumenfeld H. Imaging terminals of *Aplysia* sensory neurons demonstrates role of enhanced Ca²⁺ influx in presynaptic facilitation // Nature. – 1993. – V. 361. – P. 634–637.
24. Murphy G.G., Glanzman D.L. Enhancement of sensorimotor connections by conditioning-related stimulation in *Aplysia* depends upon postsynaptic Ca²⁺ // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – V. 93, No 18. – P. 9931–9936.
25. Lin X.Y., Glanzman D.L. Hebbian induction of long-term potentiation of *Aplysia* sensorimotor synapses: partial requirement for activation of an NMDA-related receptor // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 1994. – V. 255, No 1344. – P. 215–221.
26. Malyshev A.Y., Balaban P.M. Synaptic facilitation in *Helix* neurons depends upon postsynaptic calcium and nitric oxide // Neurosci. Lett. – 1999. – V. 261, No 1–2. – P. 65–68.
27. Talk A., Matzel L. Calcium influx and release from intracellular stores contribute differentially to activity-dependent neuronal facilitation *Hermisenda* photoreceptors // Neurobiol. Learn. Mem. – V. 66, No 2. – P. 183–197.
28. Bao J.X., Kandel E.R., Hawkins R.D. Involvement of presynaptic and postsynaptic mechanisms in a cellular analog of classical conditioning at *Aplysia* sensory-motor neuron synapses in isolated cell culture // J. Neurosci. – 1998. – V. 18, No 1. – P. 458–466.

29. *Alkon D.L.* Changes of membrane currents during learning // *J. Exp. Biol.* – 1984. – V. 112. – P. 95–112.
30. *Muzzio I.A., Ramirez R.R., Talk A.C., Matzel L.D.* Interactive contributions of intracellular calcium and protein phosphatases to massed-trials learning deficits in *Hermisenda* // *Behav. Neurosci.* – 1999. – V. 113, No 1. – P. 103–117.
31. *Никитин В.П., Козырев С.А.* Критическая роль внутриклеточного кальция в механизмах пластичности командных нейронов оборонительного поведения ЛПл1 и ППл1 виноградной улитки при ноцицептивной сенситизации // *Журн. высш. нервн. деят.* – 2002. – Т. 52, № 3. – С. 326–333.
32. *Bailey C.H., Giustetto M., Zhu H., Chen M., Kandel E.R.* A novel function for serotonin-mediated short-term facilitation in *Aplysia*: conversion of a transient, cell-wide homosynaptic hebbian plasticity into a persistent, protein synthesis-independent synapse-specific enhancement // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2000. – V. 97, No 21. – P. 11581–11586.
33. *Nevejan T., Sakmann B.* Spine Ca^{2+} signaling in spike-timing-dependent plasticity // *J. Neurosci.* – 2006. – V. 26, No 43. – P. 11001–11013.
34. *Klein M., Shapiro E., Kandel E.R.* Synaptic plasticity and the modulation of the Ca^{2+} current // *J. Exp. Biol.* – 1980. – V. 89. – P. 117–157.
35. *Нустратова В.Л., Пивоваров А.С.* Рецепторы инозитолтрифосфата и риадиноновые рецепторы в регуляции Na, K-насосом холинчувствительности нейронов виноградной улитки при привыкании // *Журн. высш. нервн. деят.* – 2004. – Т. 54, № 4. – С. 554–564.
36. *Ткачук В.А.* Мембранные рецепторы и внутриклеточный кальций // *Сорос. образов. журн.* – 2001. – Т. 7, № 16. – С. 10–15.

Поступила в редакцию
15.09.09

Гайнутдинова Татьяна Халиловна – старший научный сотрудник лаборатории биофизики Казанского физико-технического института КазНЦ РАН.

E-mail: tgainutdinova@mail.knc.ru

Силантьева Динара Ирековна – научный сотрудник лаборатории биофизики Казанского физико-технического института КазНЦ РАН.

E-mail: dinaram@mail.ru

Андрианов Вячеслав Вадимович – старший научный сотрудник лаборатории биофизики Казанского физико-технического института КазНЦ РАН.

E-mail: slava_snail@yahoo.com

Тимошенко Алия Халиловна – научный сотрудник лаборатории биофизики Казанского физико-технического института КазНЦ РАН.

E-mail: aliusha1976@mail.ru

Гайнутдинов Халил Латыпович – заведующий лабораторией биофизики Казанского физико-технического института КазНЦ РАН.

E-mail: gainutdinov@mail.knc.ru; kh_gainutdinov@mail.ru