

Бузуртанова Т.М.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ

Научный руководитель – ст. преподаватель Волкова А.Т.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Проведён анализ литературных источников с целью определения механизмов памяти на молекулярном уровне. Также рассмотрен принцип преобразования кратковременной памяти в долговременную.

Ключевые слова: молекулярные механизмы памяти, долговременная память, кратковременная память.

Buzurtanova T.M.

MOLECULAR MECHANISMS OF MEMORY

Scientific supervisor - senior lecturer Volkova A.T.

Bashkir state medical university, Ufa

An analysis of literary sources was carried out in order to determine the mechanisms of memory at the molecular level. The principle of converting long-term memory from short-term memory is also considered.

Keywords: molecular mechanisms of memory, long-term memory, short-term memory.

За последние несколько десятилетий произошёл существенный прогресс в понимании механизмов обучения и памяти. Этот прогресс по-прежнему зависит от сочетания дополнительных экспериментальных подходов. Память и обучение — это важные когнитивные процессы, которые позволяют нам получать, сохранять и вспоминать информацию. Эти факторы имеют решающее значение для выживания, адаптации и творчества. Однако нейронные и молекулярные механизмы, лежащие в основе этих когнитивных функций, до конца не выяснены. На протяжении десятилетий исследователи были очарованы нейробиологическими и молекулярными основами получения, хранения и извлечения информации [4].

Цель работы

Изучить механизмы формирования памяти на клеточном уровне.

Материал и методы

Материалом для исследования служили публикации и результаты опытов отечественных и иностранных учёных. В качестве метода исследования использовала анализ теоретических данных.

Результаты и обсуждения

Последние технологии нейровизуализации предоставили ценную информацию о лежащих в основе нейроанатомических цепях мозга. Миндалевидное тело, гиппокамп и префронтальная кора имеют большое значение для формирования памяти и облегчения обучения. Миндалины, известная своей значимостью в обработке эмоций, взаимодействует с нижестоящими структурами, такими как гипоталамус и области ствола мозга, влияя на

выражение эмоционально заряженных реакций. Тормозные механизмы в миндалевидном теле, включая определенные отделы и ядра, способствуют модуляции памяти. Гиппокамп, необходимый для пространственной навигации и контекстуальной памяти, образует прямые проекции с инфраламбической корой в префронтальной коре и базолатеральной миндалине. Отдельные субрегионы гиппокампа отвечают за поведенческие особенности человека, что подчеркивает их многогранную роль в процессах обучения [2].

В основу нашей научной работы легли исследования лауреата Нобелевской премии Эрика Кандела. В 2000 году он был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине вместе с Арвидом Карлссоном и Полом Грингардом. Нобелевский комитет признал открытия троих ученых по «передаче сигналов в нервной системе». На протяжении всей своей исследовательской деятельности Эрик Ричард Кандел занимался вопросом о том, как функционируют память и воспоминание.

Интерес Эрика Кандела сосредоточился на биохимических процессах во время обучения и хранения воспоминаний. Он исследовал основы с помощью традиционных поведенческих экспериментов на нервной системе морской улитки (аплизии). Дальнейшие эксперименты показали разные реакции нервных клеток в зависимости от типа раздражителя. После поверхностных раздражителей пострадала только кратковременная память; фосфорилирование белков в синапсах приводило к кратковременному увеличению высвобождения нейромедиаторов. Этого было недостаточно для создания долговременной памяти. Информация должна выражаться в образовании новых белков, только тогда форма и функция синапса смогут навсегда измениться, и мозг приобретет новую структуру.

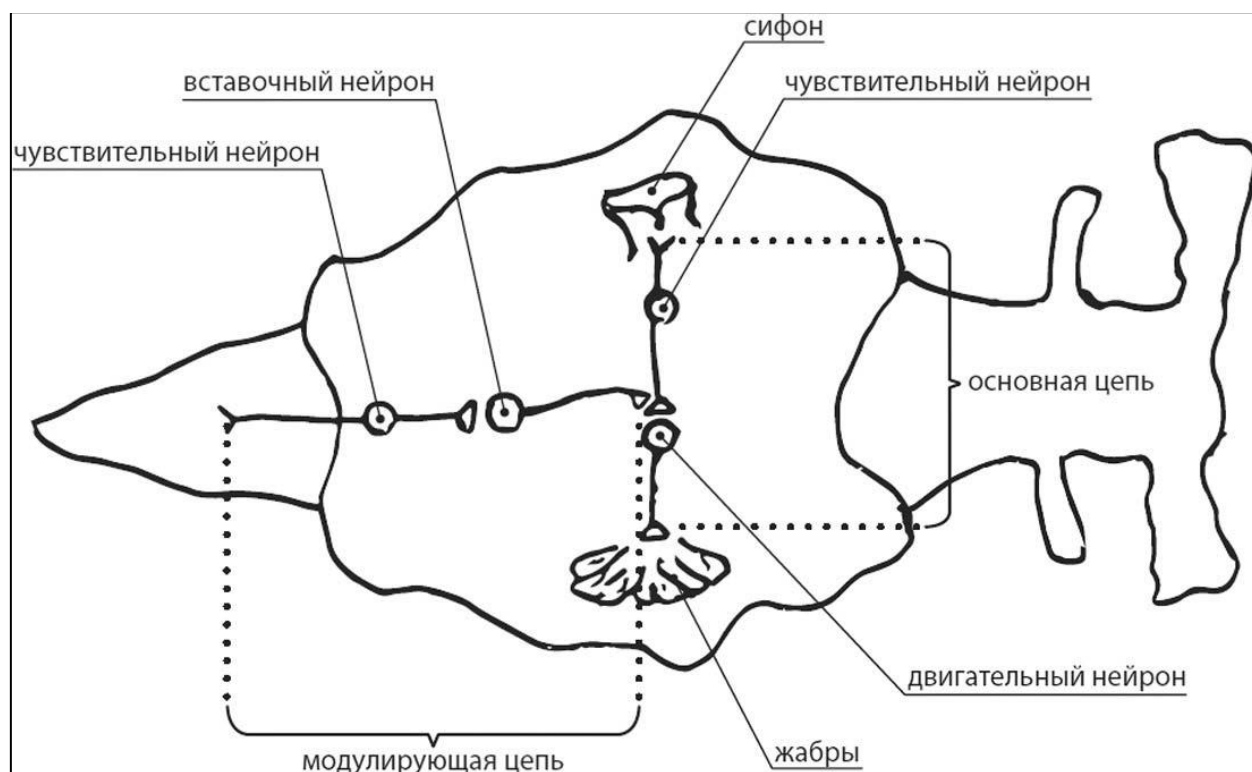
Эрик Кандел определил физиологические изменения, которые происходят в мозге во время формирования и хранения воспоминаний. Работая постдоком в лаборатории Ладислава Таука в Париже в 1962 году, Кандел научился работать с необычной животной моделью: *Aplysia californianica*, морским моллюском, имеющим всего 20 000 нейронов, некоторые из которых гигантские (диаметром 1 мм) и легко идентифицируемые даже без микроскопа. Более того, аплизия способна проявлять защитный поведенческий рефлекс отдергивания жабр после сифонной стимуляции. Таким образом, Кандел выбрал апизию в качестве экспериментальной модели для продолжения своей работы по нейробиологии поведения в своей собственной группе, которую он открыл в 1965 году на факультетах физиологии и психиатрии Медицинской школы Нью-Йоркского университета [9].

Процесс запоминания у всех организмов происходит в результате изменения в синаптических контактах между нейронами. Для формирования кратковременной памяти достаточно одного воздействия, а для долговременной памяти необходимо многократное действие импульсом. Команда вместе с учёным решили поставить такой эксперимент:

одновременно с прикосновением бить электрическим током по сифону. Реакция на прикосновение увеличилась, но длилась недолго - это и есть пример кратковременной памяти [7].

Память у живых существ, в том числе и у человека, возникает в результате изменения синаптических связей между нервными клетками. Он становится сильнее или слабее. Чтобы сформировалась кратковременная память, человеку достаточно услышать всего одно слово, чтобы его запомнить, но это может занять минуты или часы. А для долговременной памяти необходимо постоянно работать и мотивировать, а время хранения воспоминаний составляет дни или месяцы. Рассмотрим процесс создания кратковременной памяти на примере очень простого инструмента *Aplysia*. Кандель и соавторы провели следующие опыты: одновременно при прикосновении к сифону двигалась задняя часть тела того же моллюска. После этого реакция на прикосновение усиливается, и это усиление продолжается в течение нескольких минут. Это быстрое напоминание об очень простом поведении [8].

Ученые хотели установить связь между силой поведенческой реакции и изменениями в нервной системе. Для начала нужно понять, какой отдел нервной системы отвечает за поступление воздуха при использовании сифона. Удалось идентифицировать небольшую цепочку нейронов, обладающую этим рефлексом и ответственную за его изменение при воздействии электричества на заднюю часть тела моллюска. Таких нейронов всего четыре — два дают обратную связь и два ее контролируют. Попробуем представить, что происходит: когда мы прикасаемся к сифону, моллюск слышит, а значит, мы стимулируем сенсорный нейрон. Моллюск в ответ втягивает клешни тазовыми мышцами. Похоже, что импульс в мотонейроне передается мышце, которая сокращается. При прикосновении к сифону дыхательные мышцы отходят назад, то есть сенсорный нейрон и двигательный нейрон соединяются последовательно: они посылают информацию по цепочке от сифона к жаберным мышцам. За этот рефлекс отвечают две другие нервные клетки. Клетка также реагирует, когда держит сифон. Он посылает нервный сигнал клетке, но не мышце, а пресинаптическому концу сенсорного нейрона центральной цепи. Эта схема называется модулирующей (рис 1) [9].



Оказалось, что если один из нейронов цепи модуляции простимулировать электрическими токами, то в основную цепь посылается сигнал большей мощности. Это означает, что если моллюск взволнован, он ударится о сифон, в результате чего газы вернутся с большей силой. То есть выброс медиатора из аксона модулирующего нейрона меняет силу синаптической связи в центральной цепи.

Следующим шагом в понимании этого процесса является изучение биохимических механизмов, укрепляющих синаптические связи. Группа Канделя сосредоточилась на химических изменениях, происходящих в клетке во время фотолиза. Если нервный импульс проходит через сенсорную клетку и импульс модулирующего нейрона переходит на пресинаптический конец сенсорного нейрона в рефлекторной цепи, то синапс основного нейрона посылает более сильный сигнал. Это происходит потому, что высвобождается больше медиатора. Как нейрон меняет синапс? Сюда входят и конкретные молекулы, которые начали искать исследователи [6].

Информация от клетки к клетке переносится химическим путем. Это делается для размещения других молекул, которые связываются с белками хозяина на клеточной мембране. В принципе предполагалось участие неких специфических молекул. Более того, их эффективность была доказана. Молекулы, подлежащие тестированию, экспрессировались в синапсе, и наблюдали, существует ли решение синаптической связи при ее стимуляции модифицированным аксоном. Когда сенсорные волокна достигают аксона нейрона, серотонин становится важным нейромедиатором. Серотонин связывается с одним из рецепторов пресинаптического окончания сенсорного нейрона. Динамик придает сигналу

рабочий ритм. В результате этого каскада определенные химические белки (к которым прикреплен фосфатная группа) играют важную роль в роли передатчика в синаптической передаче. Их изменение меняет основной релиз владельца [1].

Но это изменение не является постоянным. Дело в том, что измененные белки со временем исчезают, а на смену приходят неизменные. Поэтому до тех пор, пока сигнал от модулирующего нейрона не поступит снова, сила синаптической связи остается постоянной.

С помощью этой модели Кандел смог объяснить, что существуют разные формы обучения, задействующие разные молекулярные пути, каждый из которых специфичен для данного стимула и коррелирует с электрофизиологическим ответом нейронов. Защитный поведенческий рефлекс, представленный аплизией, на самом деле может быть изменен тремя формами обучения: привыканием, сенсibilизацией и кондиционированием.

Привыкание: когда стимул повторяется или предъявляется в течение длительного периода времени, реакция на стимул снижается.

Сенсibilизация: при многократном применении стимула реакция на него усиливается. Условный: условный раздражитель (обычно нейтральный) сочетается с безусловным раздражителем. После повторения спаривания реакция на условный раздражитель сохраняется, даже если раздражитель предъявлен один [5].

Привыкание и сенсibilизация — это кратковременные воспоминания, а обусловливание — это форма ассоциативного обучения (долговременная память). Переведя свою лабораторию в Колумбийский университет в 1974 году и став директором Центра нейробиологии и поведения, Кандел занялся идентификацией белков, необходимых для долговременной памяти. Он успешно показал, что долговременная память, в отличие от кратковременной, требует синтеза новых белков и образования новых синапсов. Это означает, что экспрессия генов необходима для поддержания долговременной памяти [5].

При длительной стимуляции нейрона активируется сигнальный белок, приводящий к усилению синаптической связи, и сигнальный каскад перемещается от синапса к ядру клетки, что приводит к индукции ранее неактивных генов и синтезу белков, необходимых для длительного укрепления синаптической связи. Укрепление связи происходит за счет увеличения количества передатчиков и аксонов, на которых растут новые синапсы.

Исследования, которые мы описываем, связаны с пресинапсом. Постсинаптические изменения также важны и стали предметом большого количества исследований. Важная постсинаптическая молекула была идентифицирована как протеинкиназа М-дзета. Это единственная молекула, участвующая в сигнальном каскаде, приводящая к долговременным изменениям в постсинапсе и не обнаруживаемая в других реакциях. На самом деле это не

единственная молекула «в пуле памяти», остальные участвуют во многих других функциях организма.

По этой причине изменения продолжают длительное время постсинаптически. Благодаря своему фосфорилирующему эффекту он снимает ограничение на трансляцию мРНК (мессенджерной, или информационной, РНК). Другими словами, однажды произведенный PkM-zeta сохраняет свой состав.

В России отдаленные постсинаптические изменения изучает группа Павла Балабана из Института перспективной нейрофизиологии и нейрофизиологии (ИВНДиНФ РАН).

Было обнаружено, что долговременные изменения пресинапса заключаются только в его росте.

Кандел и его соавторы обратились к молекулярной биологии и продолжили свою работу. В экспериментах на животных Эрик Кандел и его исследовательская группа определили белки, участвующие в преобразовании кратковременную память в долговременную и открыл фактор транскрипции CREB (цАМФ). Оказывается, РНК распределены по всему «сну» синапса: они не производят белки, пока их не «запустит» сигнал. Этот сигнал представляет собой прионный белок под названием CREB. Прионы — это белковые молекулы, способные изменять свою молекулярную структуру, тем самым вызывая заболевания в организмах, воздействию которых они подвергаются. Активация CREB привела к усилению образования синапсов. Торможение раздражало животных так, что они больше не могли найти себе пищу. Судя по всему, информация больше не хранилась долгосрочно. Белок CREB был идентифицирован как один из главных переключателей участвует в создании долговременной памяти [3].

Заключение и выводы

В настоящее время учёным неизвестно, что все когнитивные процессы происходят в мозге с участием нервных клеток и сигнальных молекул. Это означает, что разум и мозг изменились. Следовательно, многие привычки человеческого разума были переданы от наших далеких предков и могут быть переняты у живых существ. Хотя первые эксперименты проводились с простыми существами, такими как моллюски, другие исследования показали, что принципы формирования памяти распространяются и на более сложные организмы, включая человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Греченко Т. Н., Соколов Е. Н. Изолированная сома нейрона как объект электрофизиологических исследований памяти // Биологические науки. 1979. № 9. С. 5–22.
2. Греченко Т. Н. Пейсмекерная активность нейронов: происхождение и функции // Гиппокамп Изд. Тюменского гос. университета, 2018. С. 324–433.

3. Принципы нейронауки, пятое издание Кандель Э.Р. [и др.] // McGraw-Hill Education 2019 г.
4. Понятия памяти. Наука памяти: концепции Дудай Ю. Рёдигер Х.Л. // Издательство Оксфордского университета. 2017 г. : 1–9.
5. Специфическое для типа позвоночника рекрутирование вновь синтезированных рецепторов АМРА с помощью обучения Мацуо Н., Реймерс Л., Мэйфорд М. // Наука. 2018. 319, 1104–1107.
6. Сигельбаум С.А. и др. Серотонин и циклический АМФ закрывают отдельные К⁺-каналы в сенсорных нейронах // Природа 2019. 299, 413–417.
7. Монтароло П. и др. Критический период макромолекулярного синтеза при долгосрочной гетеросинаптической фасилитации у *Aplysia*. // Наука 2018. 234, 1249–1254.
8. Шачер С и др. цАМФ вызывает долговременное облегчение в сенсорных нейронах аплии, что требует синтеза нового белка. // Наука 2020. 240, 1667–1669.
9. Кандель Э.Р. Биология памяти: сорокалетняя перспектива. Дж. Нейроски 29 , 12748–12756. // Бесплатная статья о РМС 2019.

Сведения об авторе статьи:

Бузурганова Танзила Мустафаевна - студентка 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: tanzilabuzurtanova15@gmail.com