

Извилистость пути

-путь на вершину горы
извилист, независимо
от того, улитка ты или
великан - говорила
мудрая улитка,
ползущая на вершину
Фудзиямы

-The way to the top
of the mountain is not
straight, and it does not
depend on whether you
are the snail or a giant -
said the snail moving to
the top of Fudziyama

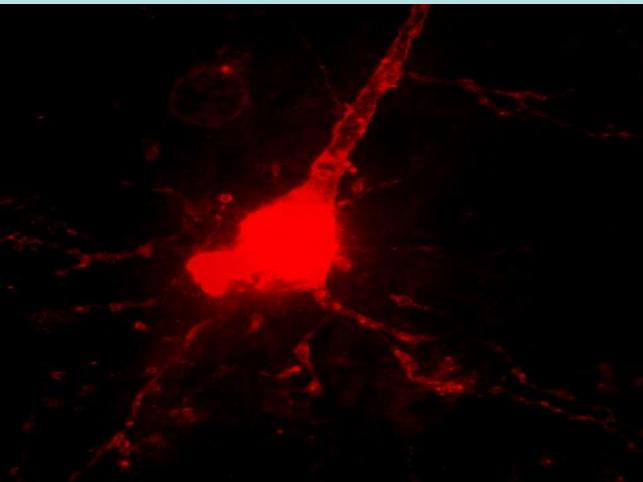


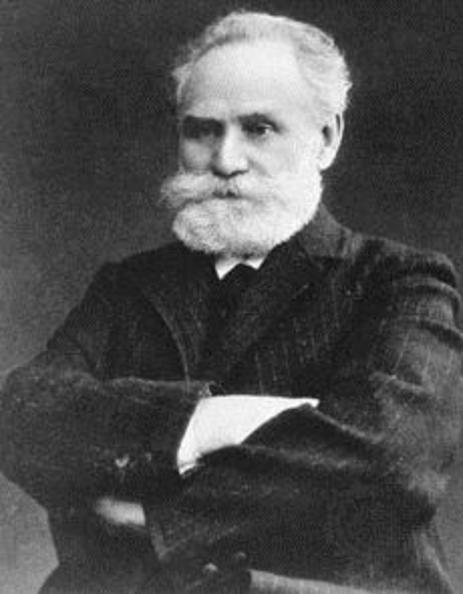
ТИХО. ТИХО ПОЛЗИ, УЛИТКА
ВВЕРХ ПО СКЛОНУ ФУДЗИ
ВВЕРХ ДО САМЫХ ВЫСОТ
Slowly, slowly crawl, the snail
Up the Fudzi slope
Up to the very top

Молекулярные механизмы стабильности и пластичности памяти

П. Балабан

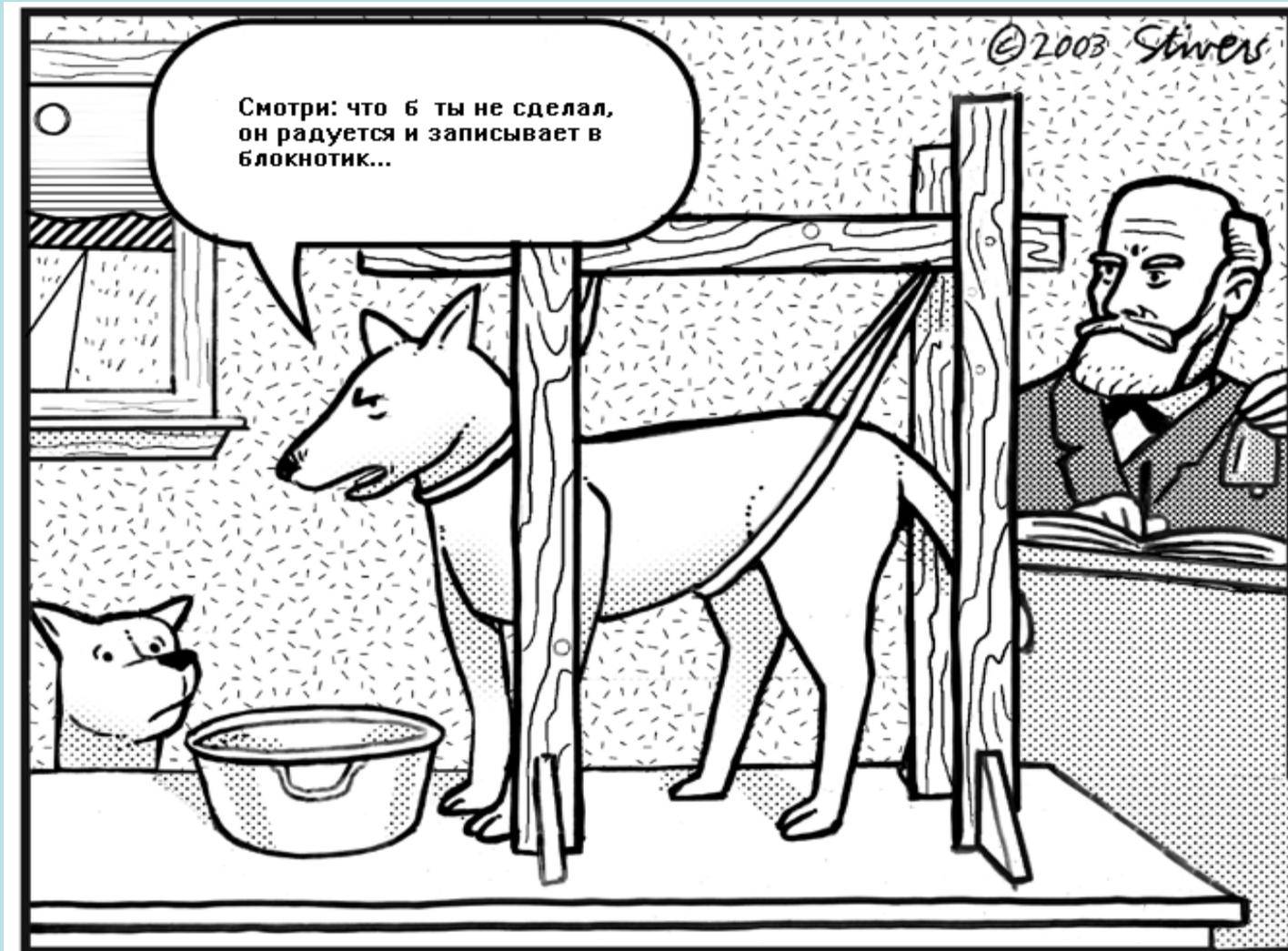
Институт высшей
нервной деятельности
и нейрофизиологии
Российской академии
наук



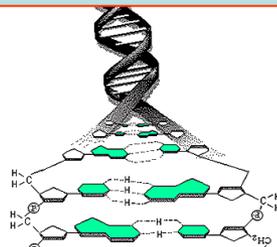


И.П. ПАВЛОВ

1849-1936

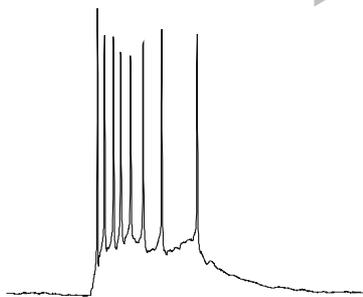


Основной вопрос нейробиологии - как во время индивидуального развития организма 10^{11} нейронов устанавливают 10^{15} специфических синаптических связей образующих функциональный думающий мозг



genes

activity



«критические периоды»

Мы есть то, что мы помним... Ч. Айтматов



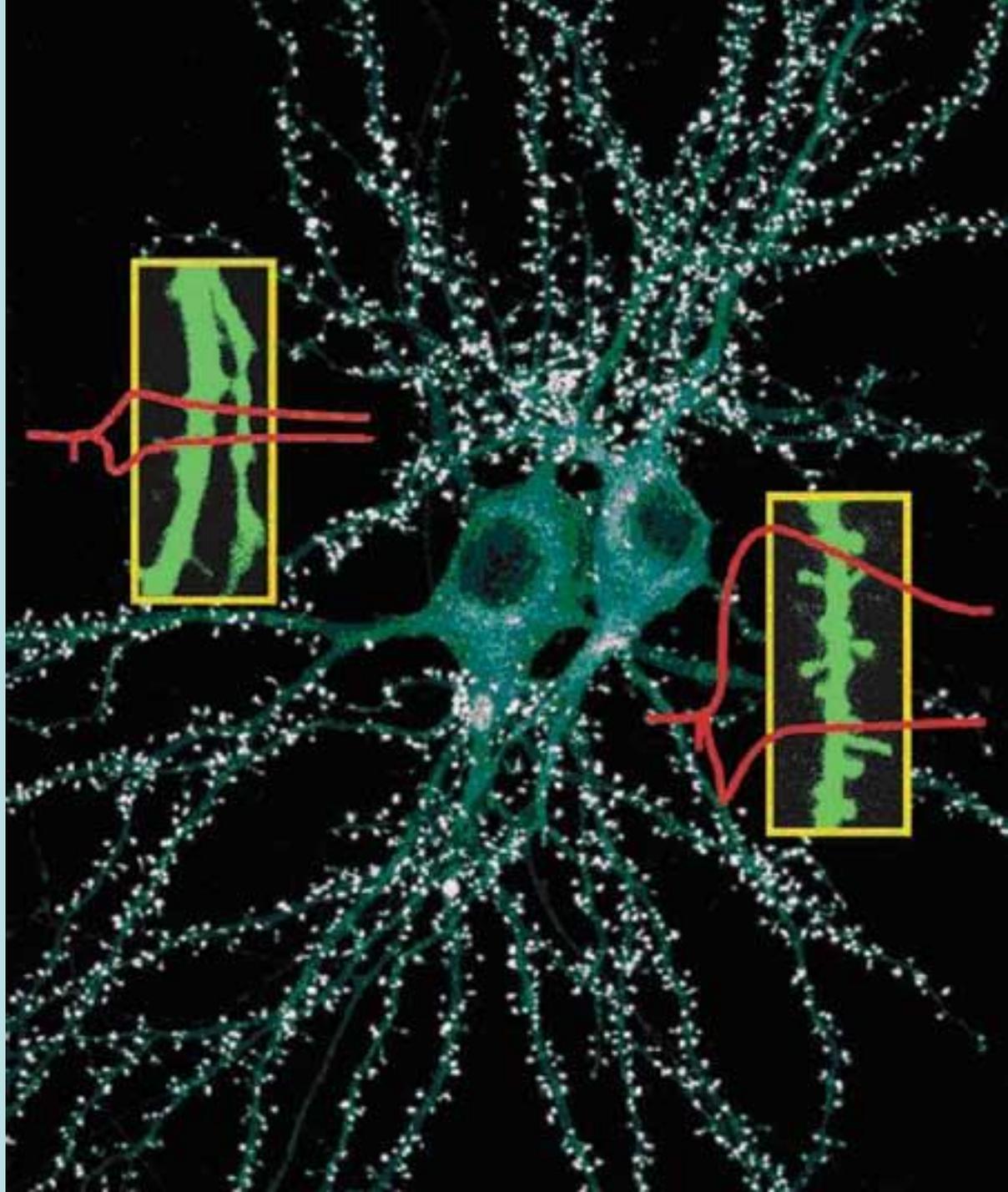
Как возникает и где хранится информация об изменении активности в синапсах?

СТАБИЛЬНОСТЬ VERSUS ПЛАСТИЧНОСТЬ

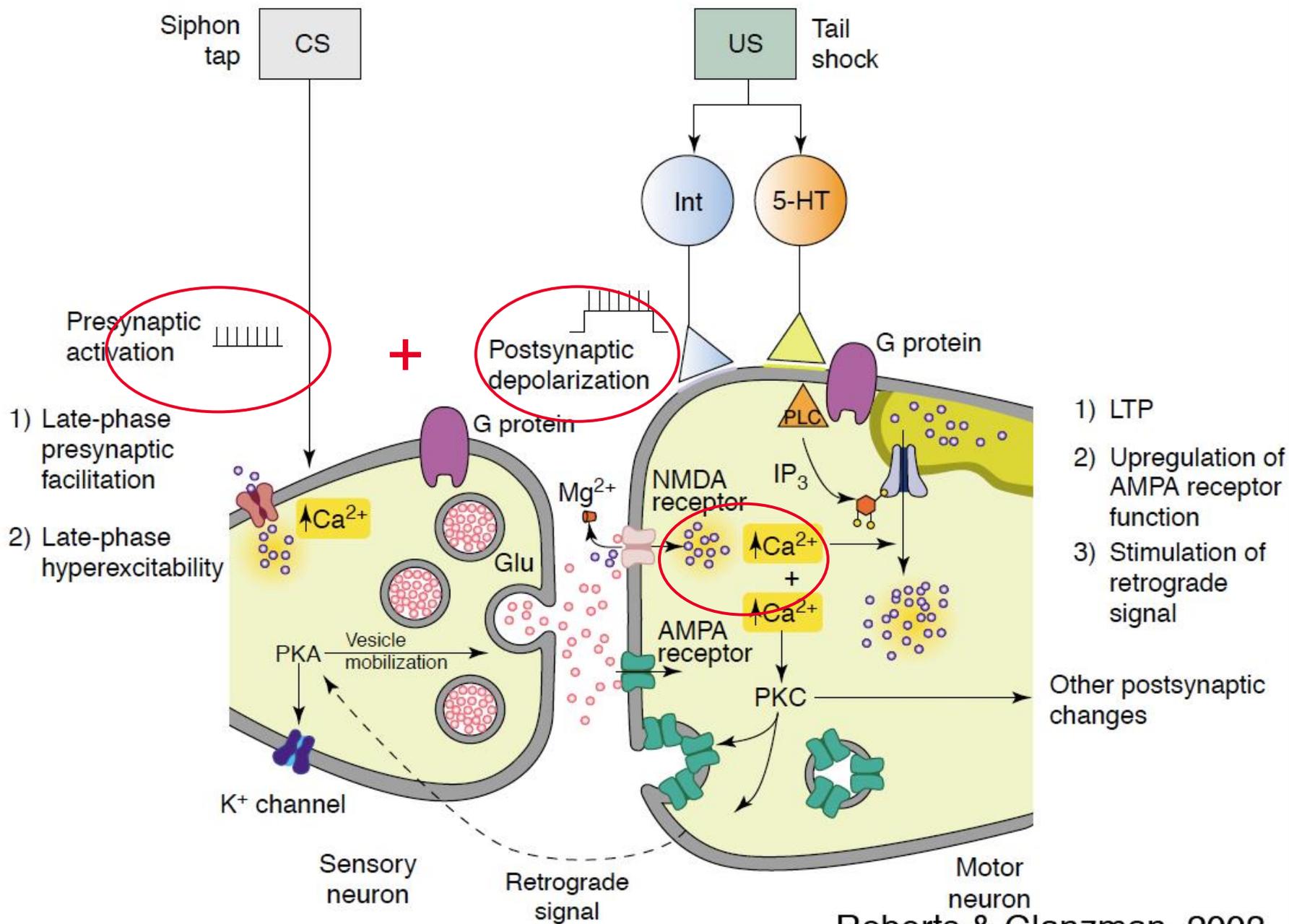
Формирование новой
памяти невозможно
без синтеза белка.

Среднее время жизни
белковой молекулы –
дни

Если память
формируется с
участием белков и
хранится годы, то
должен быть
механизм фиксации
изменения
концентрации белка.



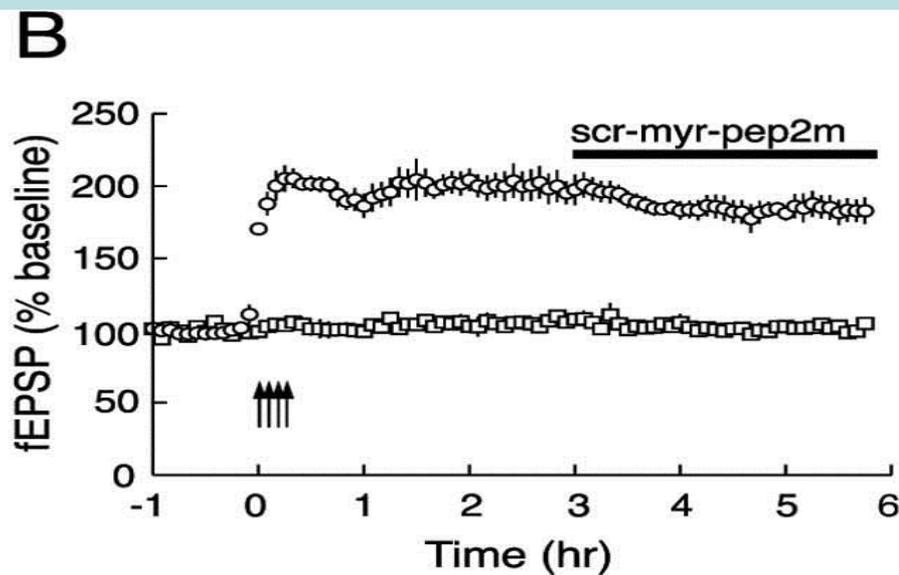
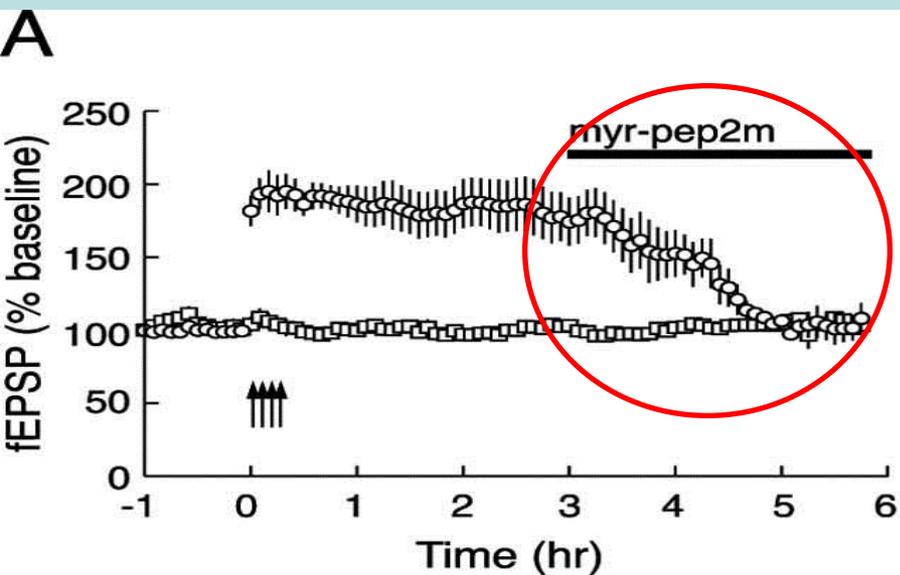
Механизмы синаптической пластичности

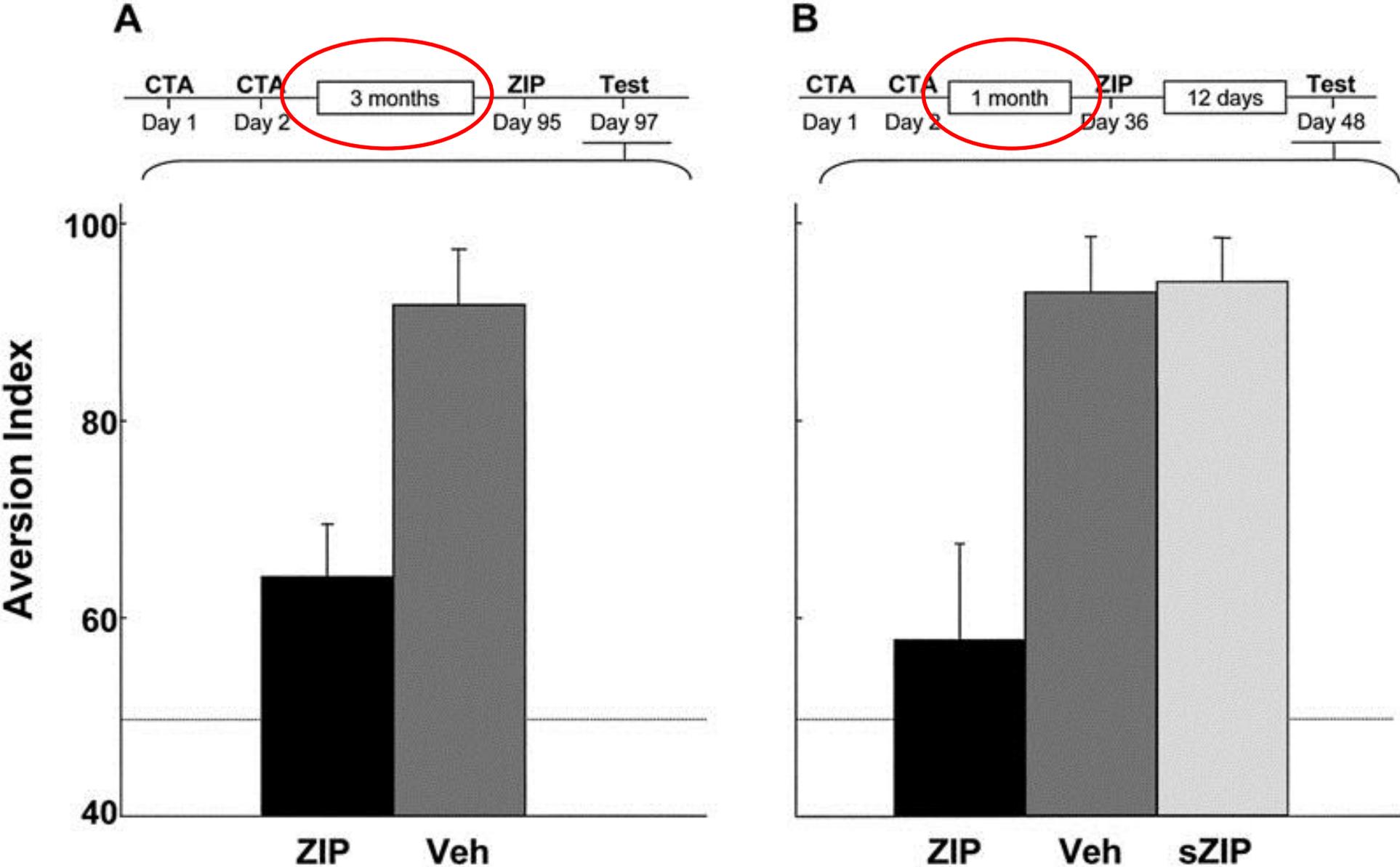


МОЛЕКУЛА ПАМЯТИ?

В марте 2009 года газета «Нью-Йорк таймс» торжественно объявила, что ученые из Медицинского центра в Бруклине под руководством доктора Сактора открыли **ОСНОВУ СТАБИЛЬНОСТИ «молекулу памяти»**, воздействуя на которую можно будет вскоре стирать в мозгу человека любое нежелательное ему воспоминание, тем самым облегчая ему всю последующую жизнь.

Фермент протеинкиназа **М-зета** считается одним из ключевых элементов механизма долговременной памяти (это было установлено несколько лет назад), однако более всего он — если верить авторам — интересен тем, что с его помощью сохраняются только комплексные воспоминания, детальная информация о совершенных действиях и пережитых потрясениях. Следовательно, при выборочном уничтожении молекул протеинкиназы **М-зета** человек может «забыть» о неудобных ему событиях и переживаниях, причем функционирование его мозга не нарушится.





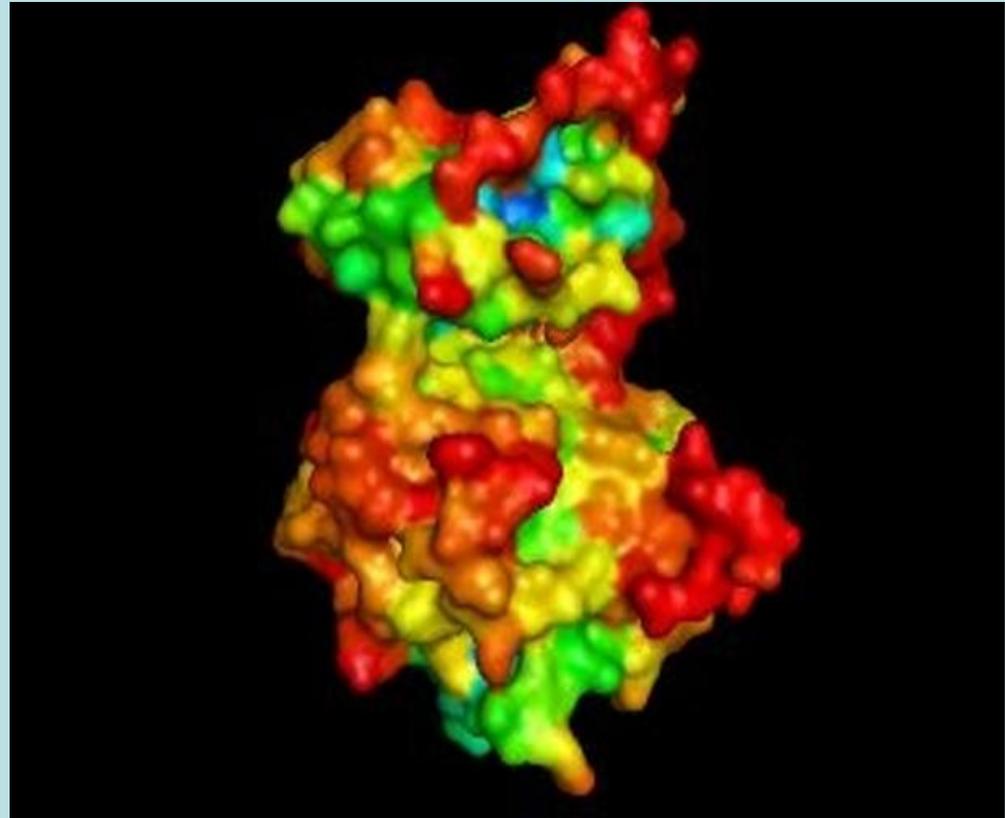
Effect of ZIP on very long-term CTA memory in the insular cortex. (A) ZIP/vehicle were administered 3 mo after training, and memory was tested 2 d later. The dashed line indicates equal preference for the CS and water, i.e., AI = 50. (B) ZIP/vehicle/scrambled ZIP were administered 1 mo after training, and memory was tested 12 d later. Saccharin was the CS in both A and B.

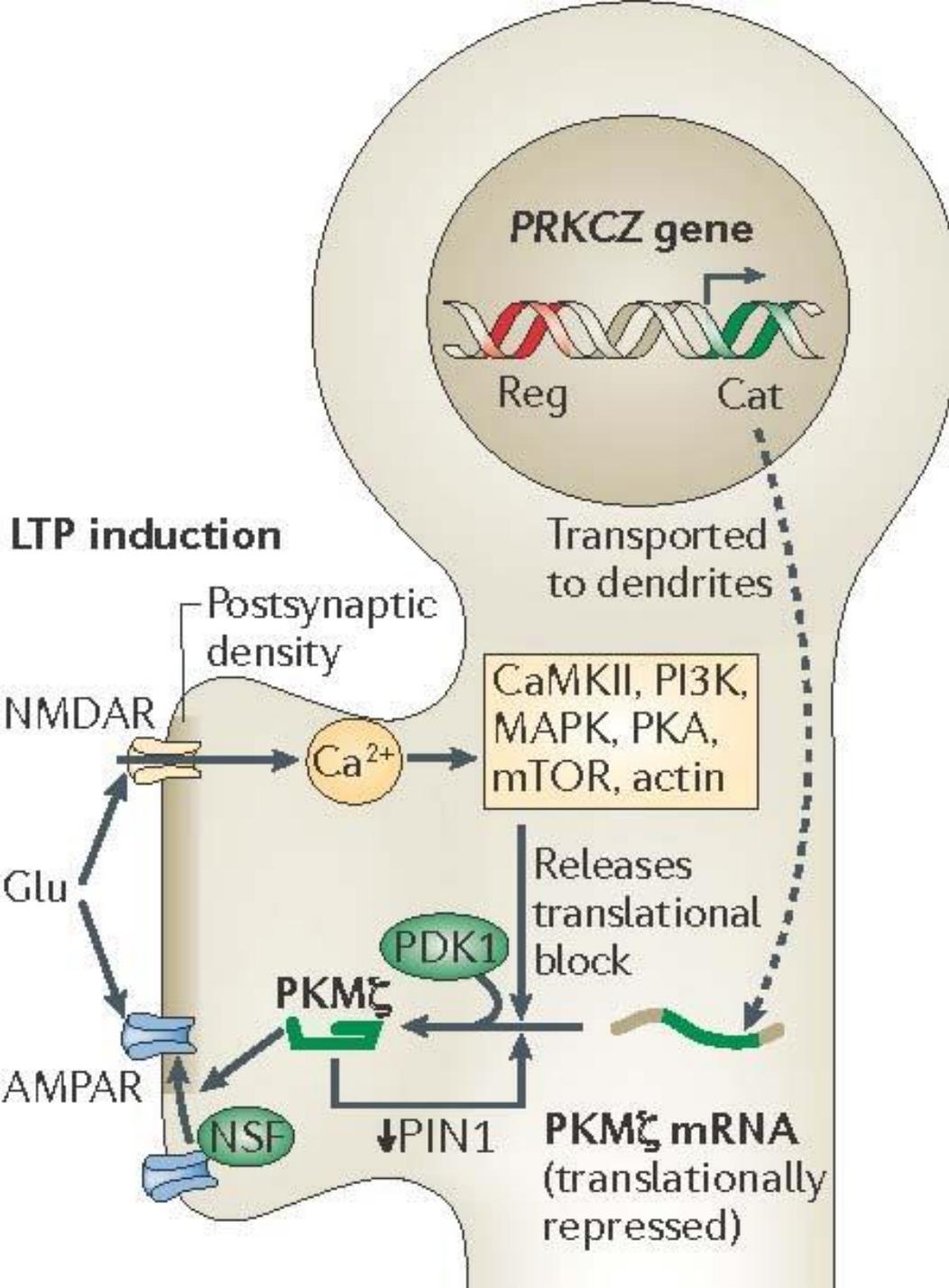
PKmζ

Протеин-киназа
M zeta

Конститутивно
активная
изоформа
протеинкиназы C
(PKC)

Участвует в
хранении памяти





PKMζ formation in LTP. The protein kinase C, zeta (*PRKCZ*) gene has two promoters, one producing a full-length protein kinase Cζ (PKCζ) from exons encoding a regulatory domain (Reg; shown in red) and a catalytic domain (Cat; shown in green). In neurons, an internal promoter produces a protein kinase Mζ (PKMζ) mRNA that encodes a ζ catalytic domain without a regulatory domain. The PKMζ mRNA is transported to dendrites and is translationally repressed by PIN1 (protein interacting with NIMA1). During long-term potentiation induction, multiple signalling pathways stimulated by NMDAR activation are required to release the translational block. Once synthesized, PKMζ binds to and is phosphorylated by phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1), which increases the constitutive kinase activity of PKMζ. PKMζ then initiates a **positive feedback loop** through inhibition of PIN1 to **maintain** increased dendritic translation of the PKMζ message. PKMζ potentiates AMPAR responses by increasing the number of the receptors in the postsynaptic density through the action of the trafficking protein N-ethylmaleimide-sensitive factor (NsF).

CaMKII, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II; glu, glutamate; MAPK, mitogen-activated protein kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PKA, protein kinase A

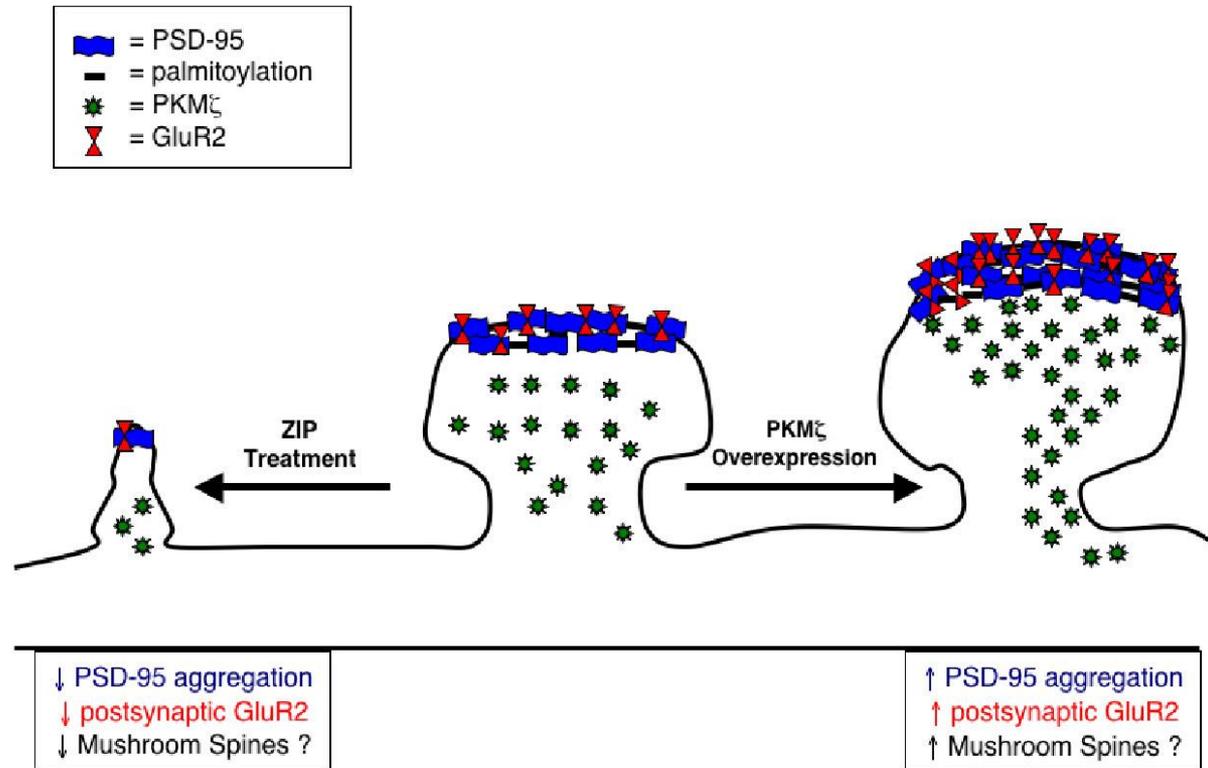


Figure 1. Model of Spine Morphology to the Increases and Decreases of PKM ζ Activity

Исследования показали, что память образуется за несколько часов – дней, но после периода консолидации хранится постоянно путем локального самовоспроизведения белковых молекул.

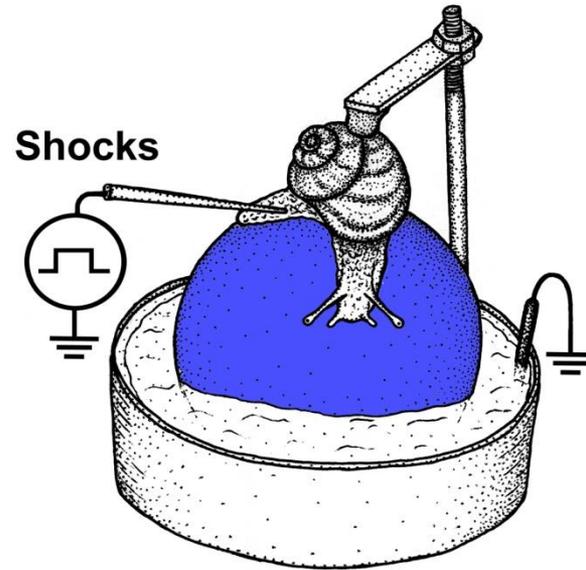
Другими словами, молекула РКМz остается критическим компонентом памяти постоянно и является основой стабильности памяти.

СТАБИЛЬНОСТЬ VERSUS ПЛАСТИЧНОСТЬ

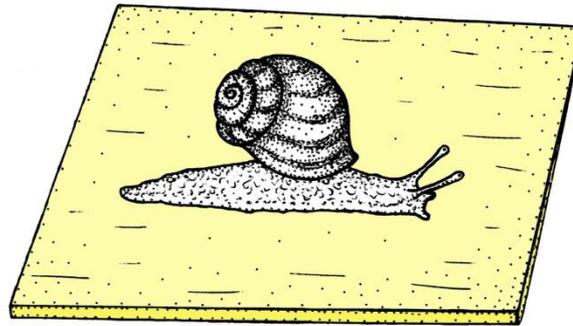
- **Консолидация памяти** – гипотетический процесс, наблюдаемый сразу после образования начальной памяти и отражающий **формирование и стабилизацию** памяти
- **Реконсолидация** – процесс дестабилизации памяти, наблюдаемый при **напоминании** и отражающий возможность изменения консолидированной памяти

Fig.1

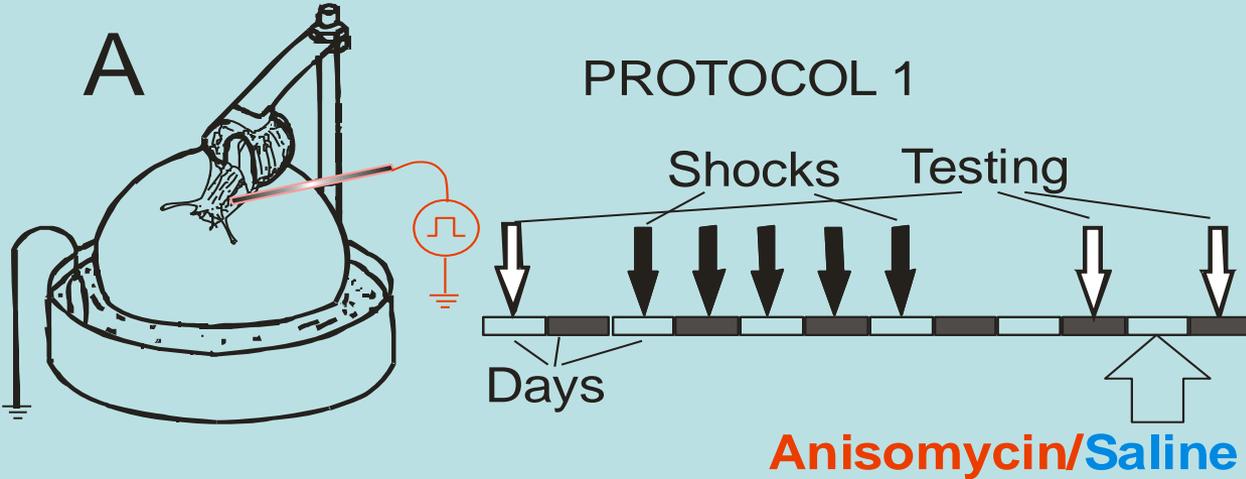
Two different contexts: ball and glass



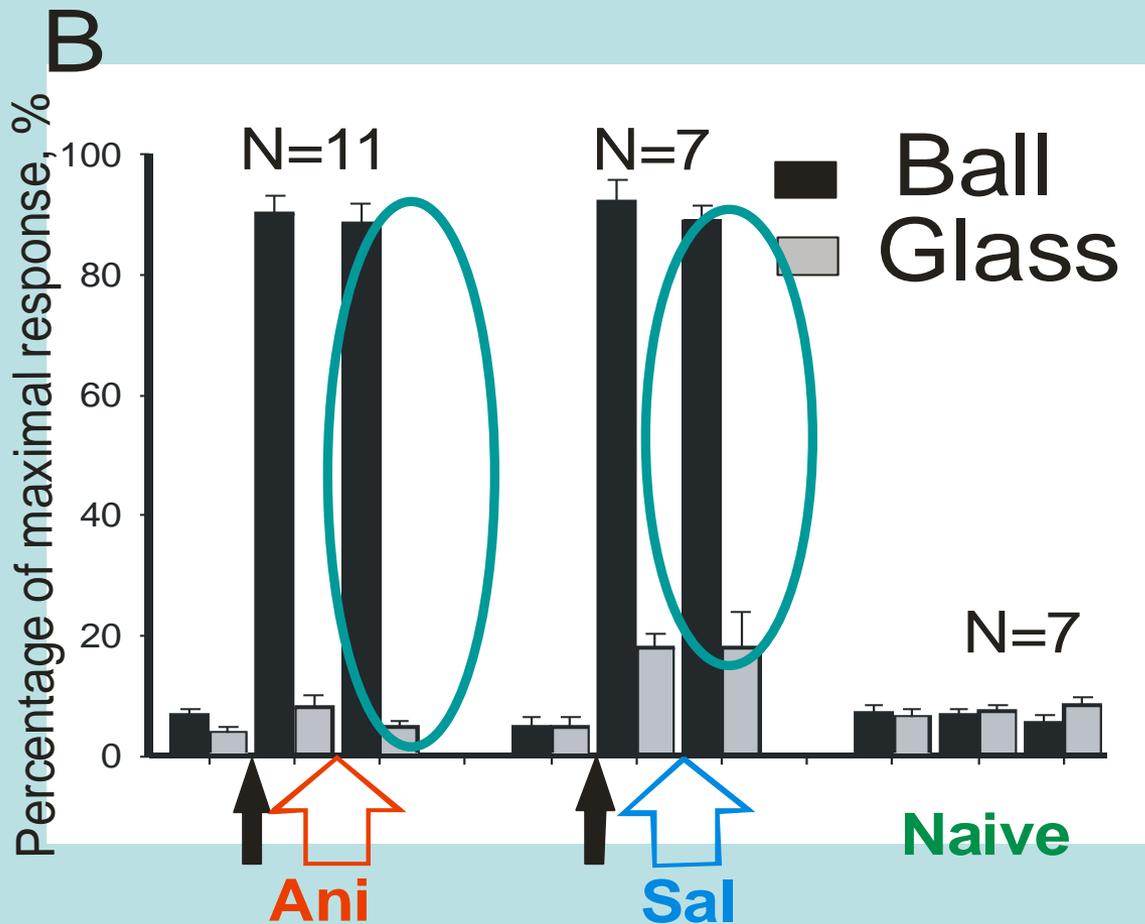
CONTEXT 1 (ON THE BALL)

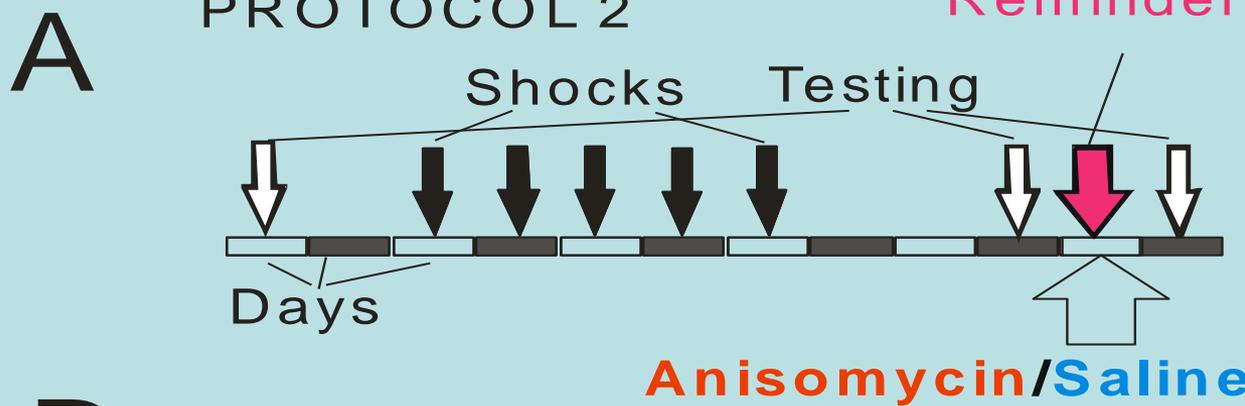


CONTEXT 2 (ON THE GLASS)

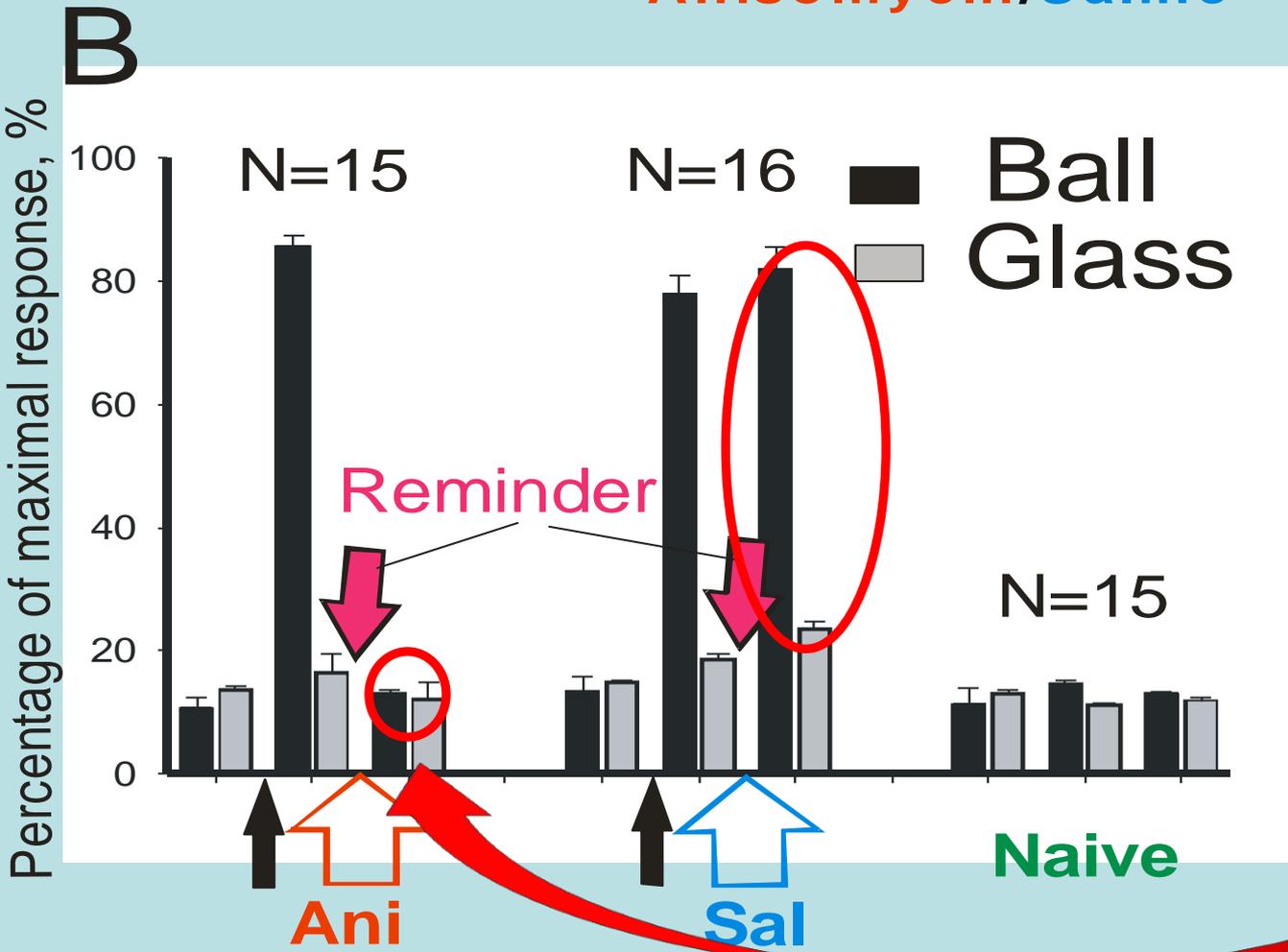


Protocol of context conditioning experiment (A) with anisomycin/saline injection after testing for context conditioning, no reminding. B - averaged amplitudes (+SEM) of withdrawal responses in three groups of snails measured in two different contexts.





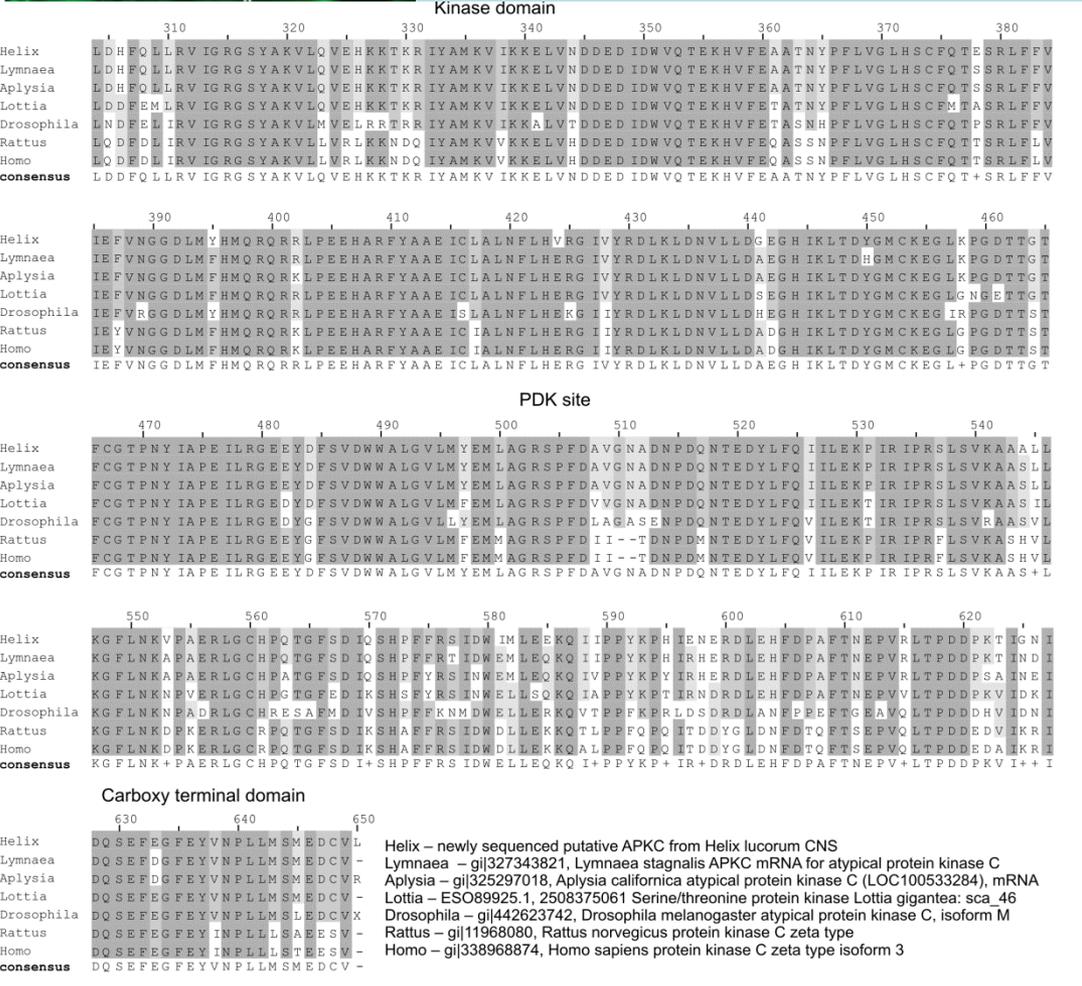
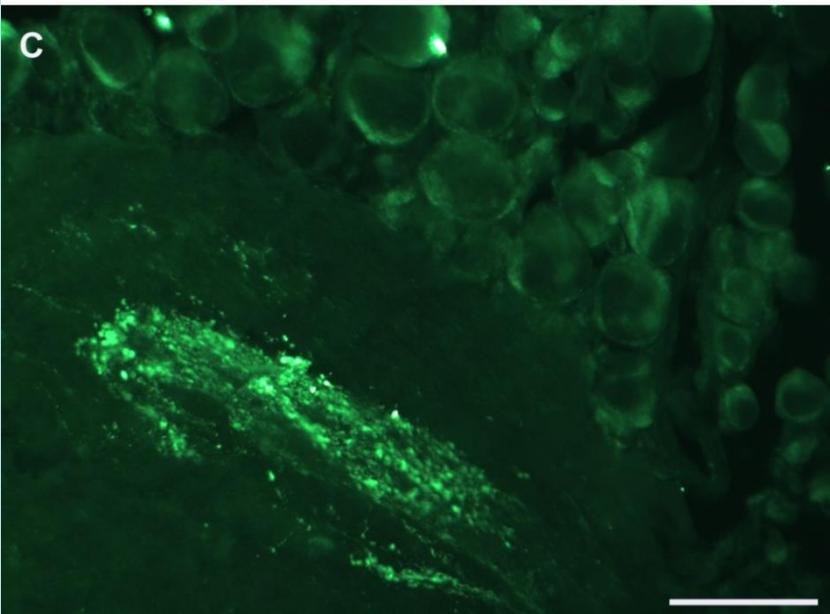
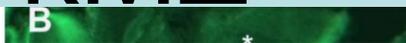
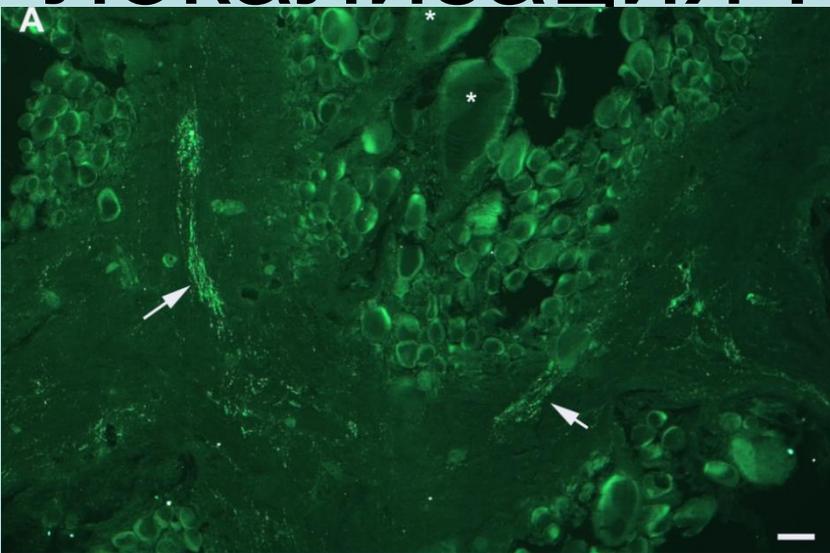
Protocol of a context conditioning experiment (A) with anisomycin/saline injection immediately after reminding. B - averaged amplitudes (\pm SEM) of withdrawal responses in three groups of snails measured in two different contexts.

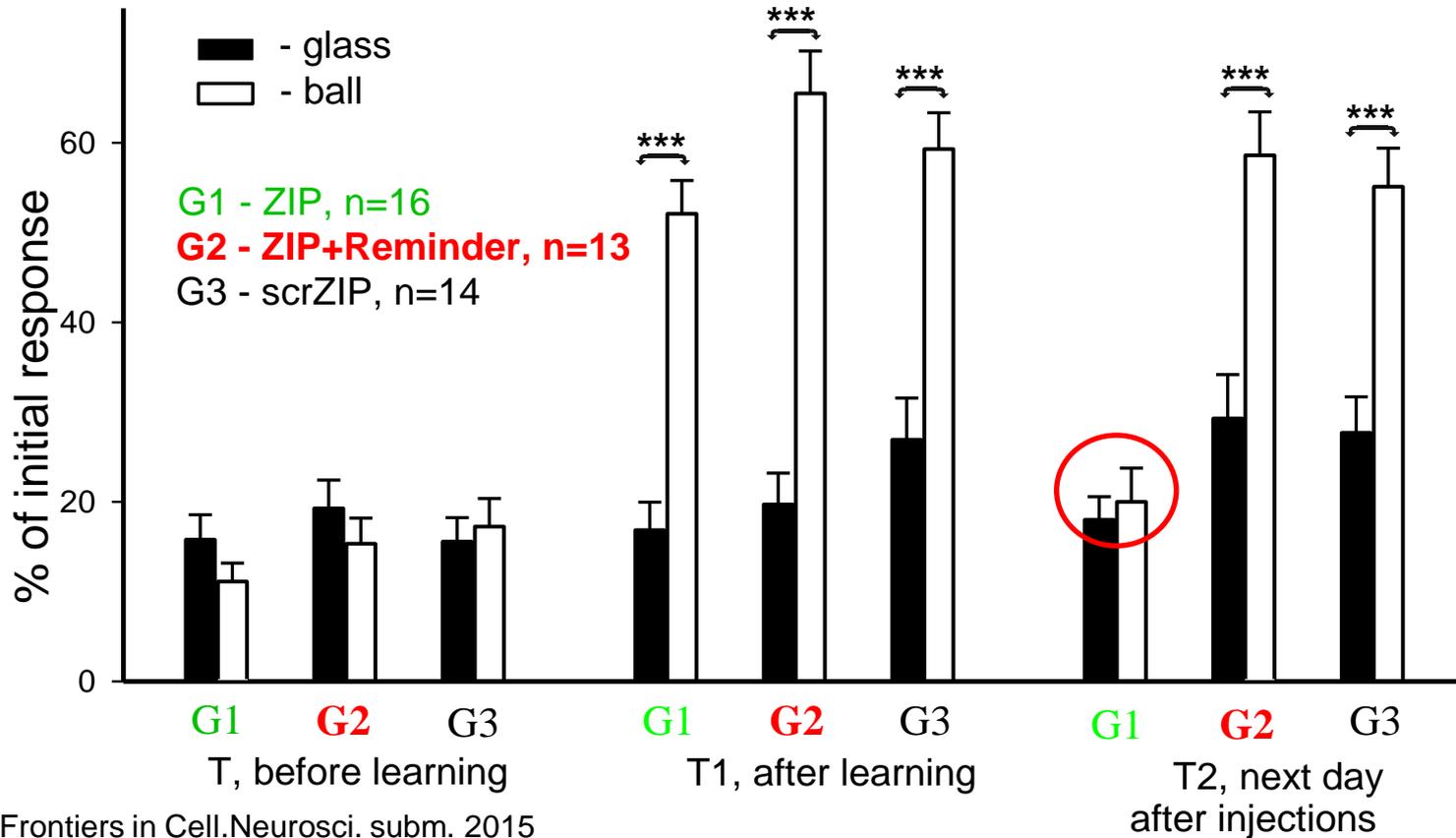
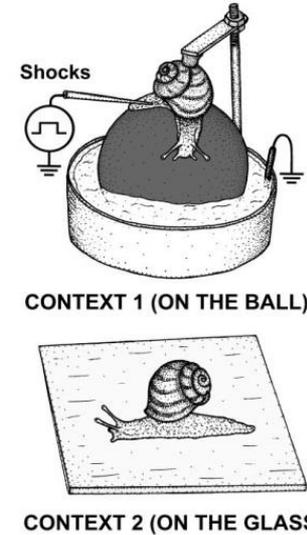
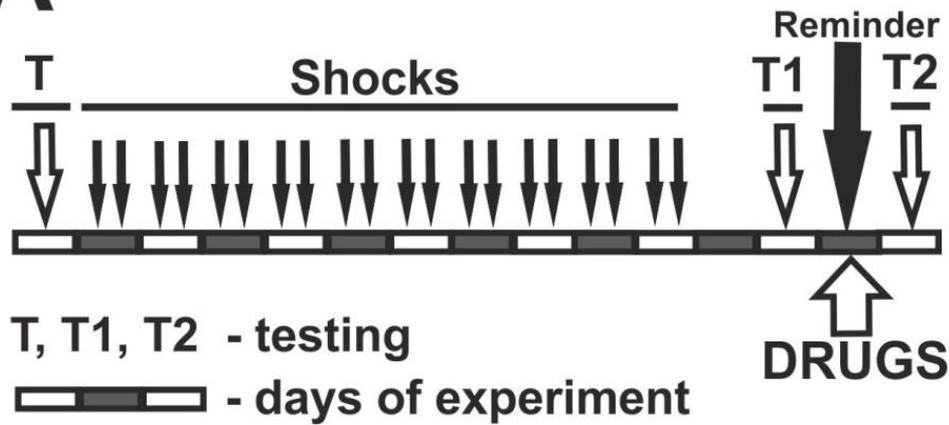


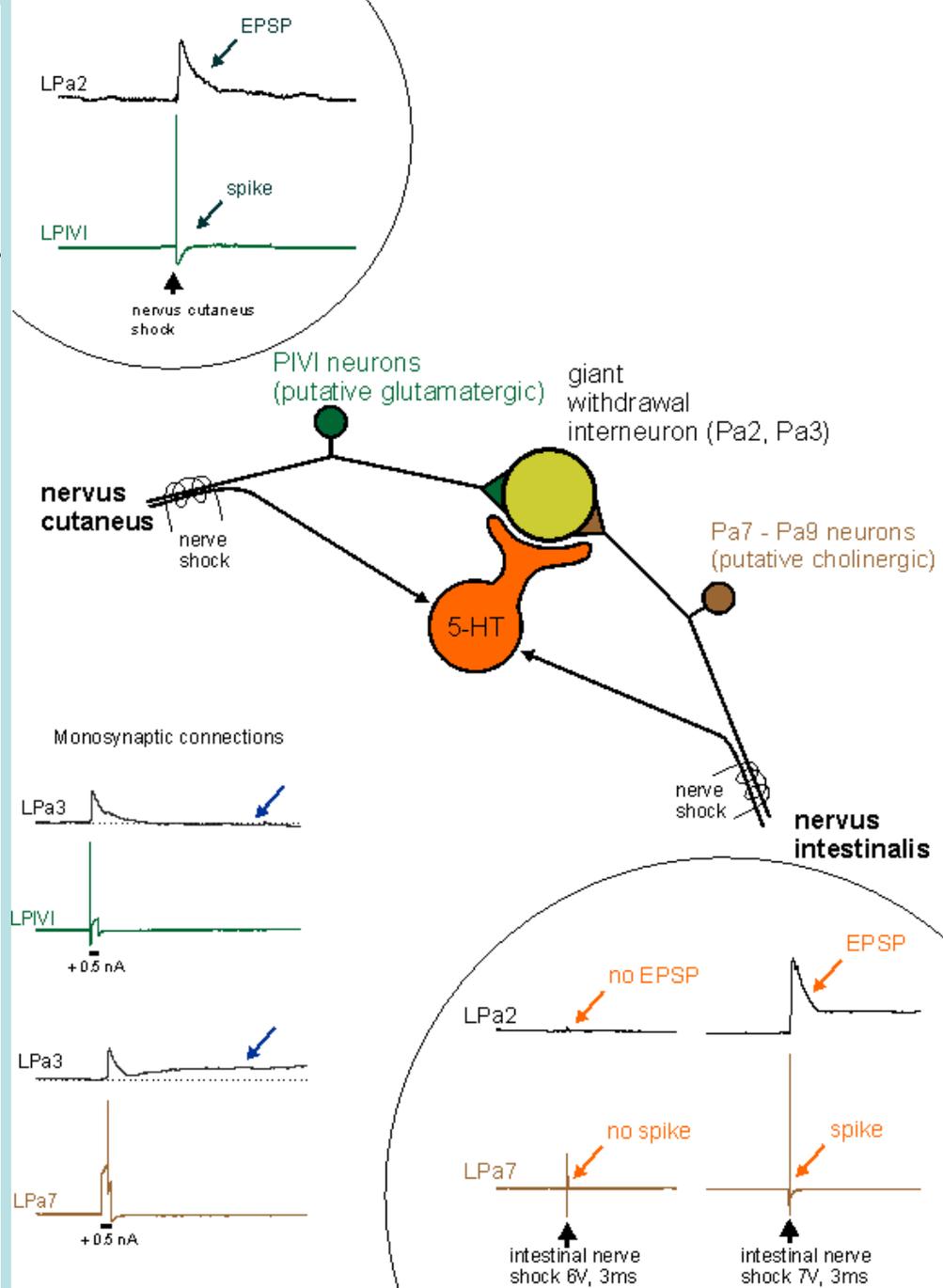
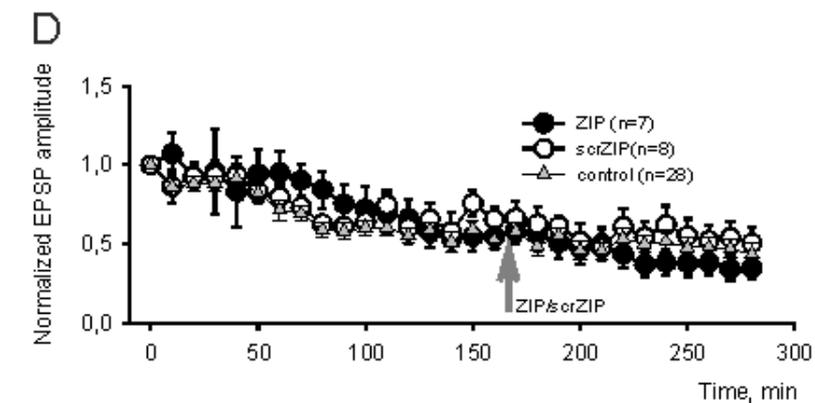
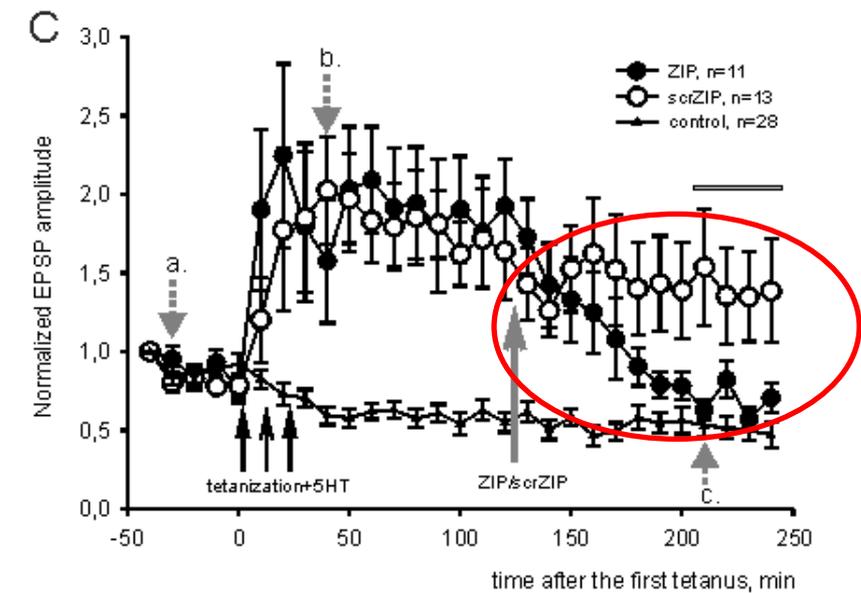
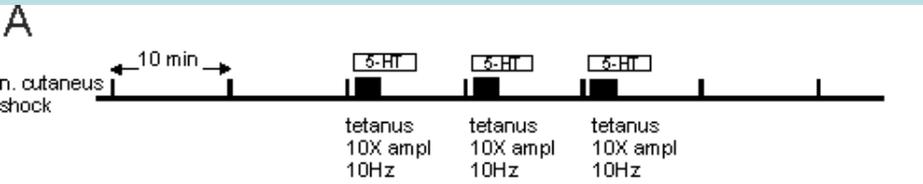
MEMORY IS ERASED???

Иммунохимическая локализация РкМЗ

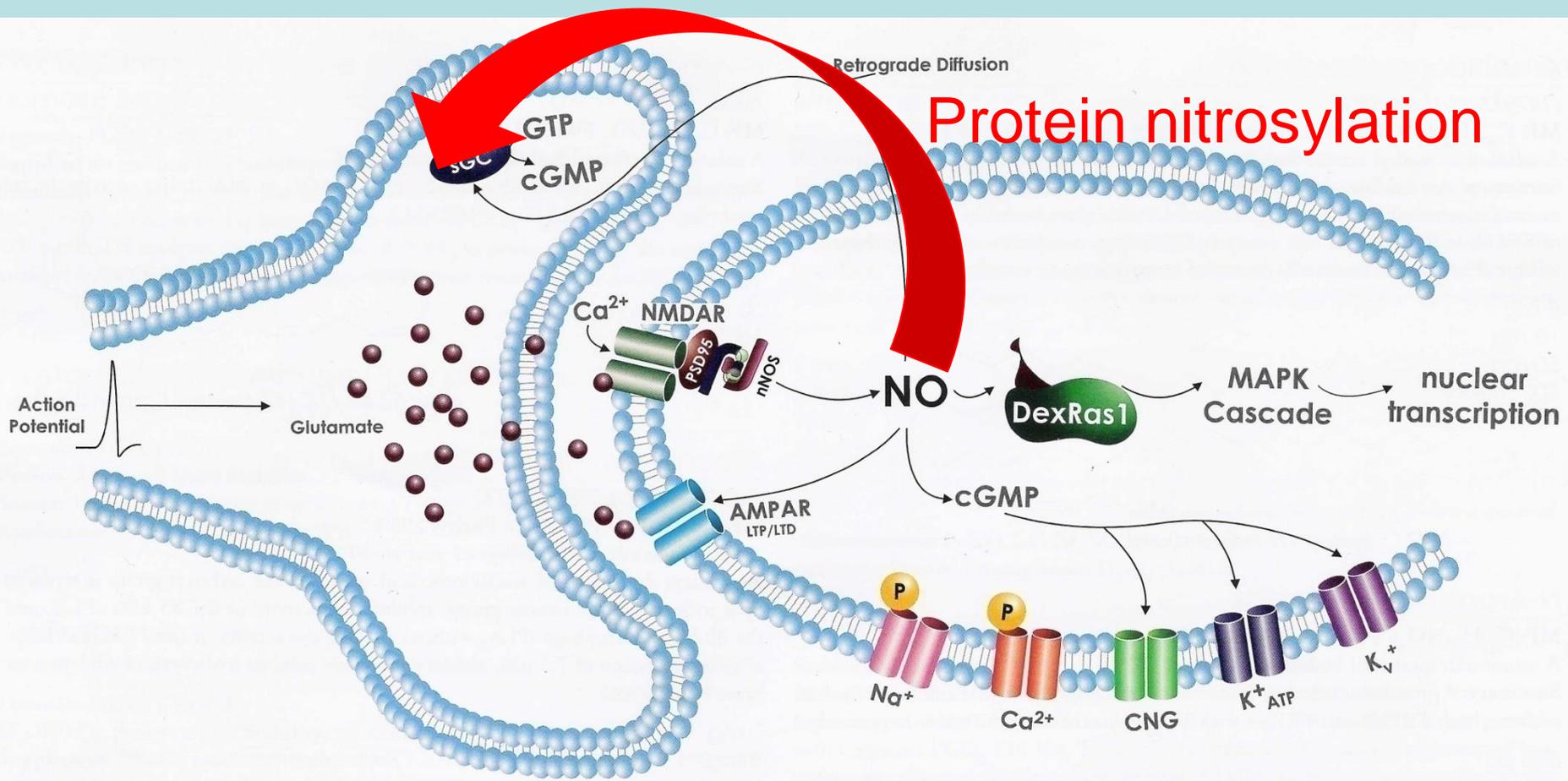
Ген РкМЗ



A



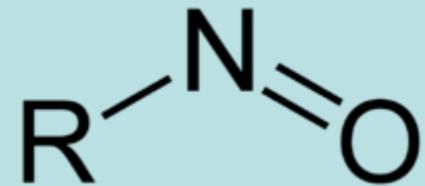




Protein nitrosylation

Nitrosylation is a protein modification in which a nitrosyl group is post-translationally added to a protein.

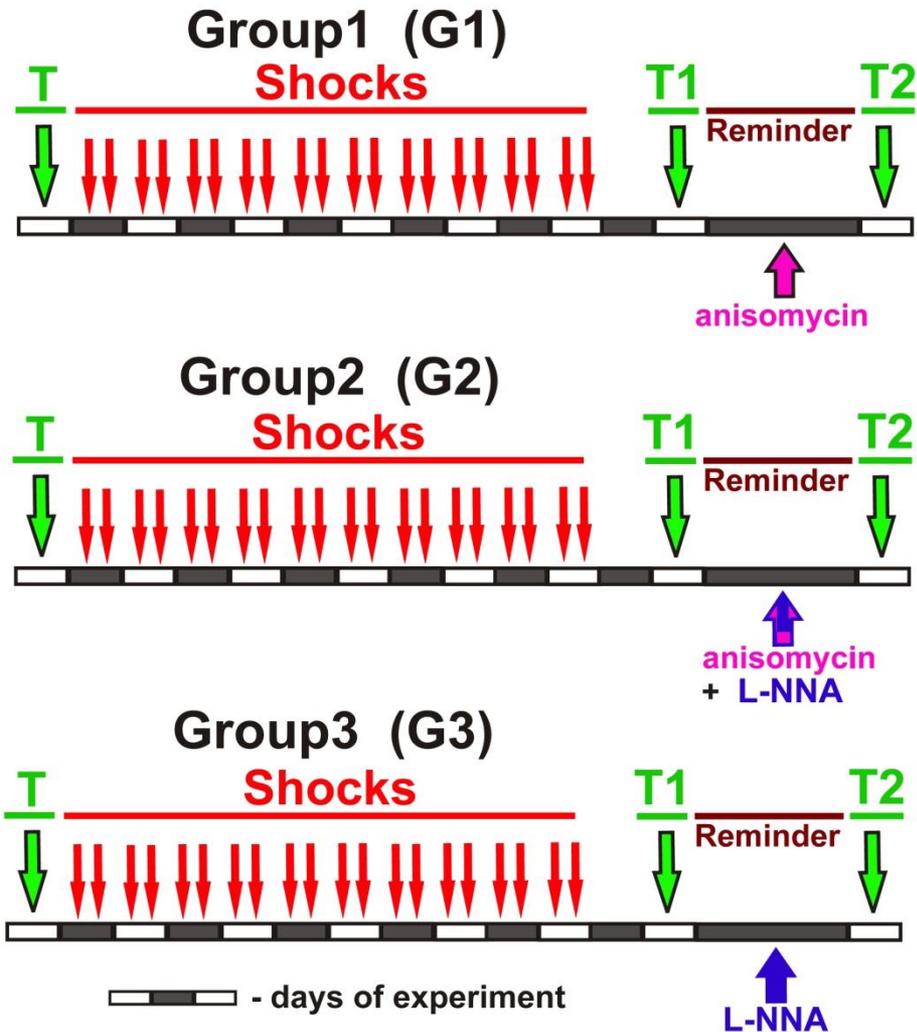
S-nitrosylation, discovered by Joseph Loscalzo, is an important biological reaction of nitric oxide; it refers to the conversion of thiol groups, including cysteine residues in proteins, to form S-nitrosothiols (RSNOs). *S-Nitrosylation is a mechanism for dynamic, post-translational regulation of most or all major classes of protein.*



- **ИЗВЕСТНО:**
- NO необходима для пластичности синапсов
- NO в маленьких концентрациях активирует синтез белков, а в больших концентрациях нитрозилирует белки, изменяя их конформацию

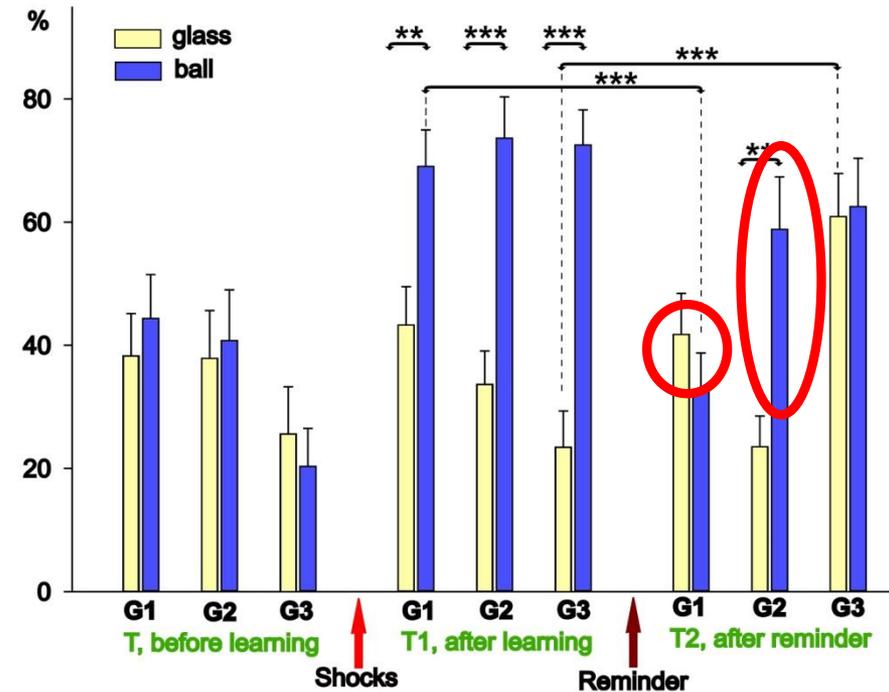
- **ВОПРОС:**
- **? NO участвует в стирании памяти?**

Fig. 4 *Reminder (Experiment 2)*

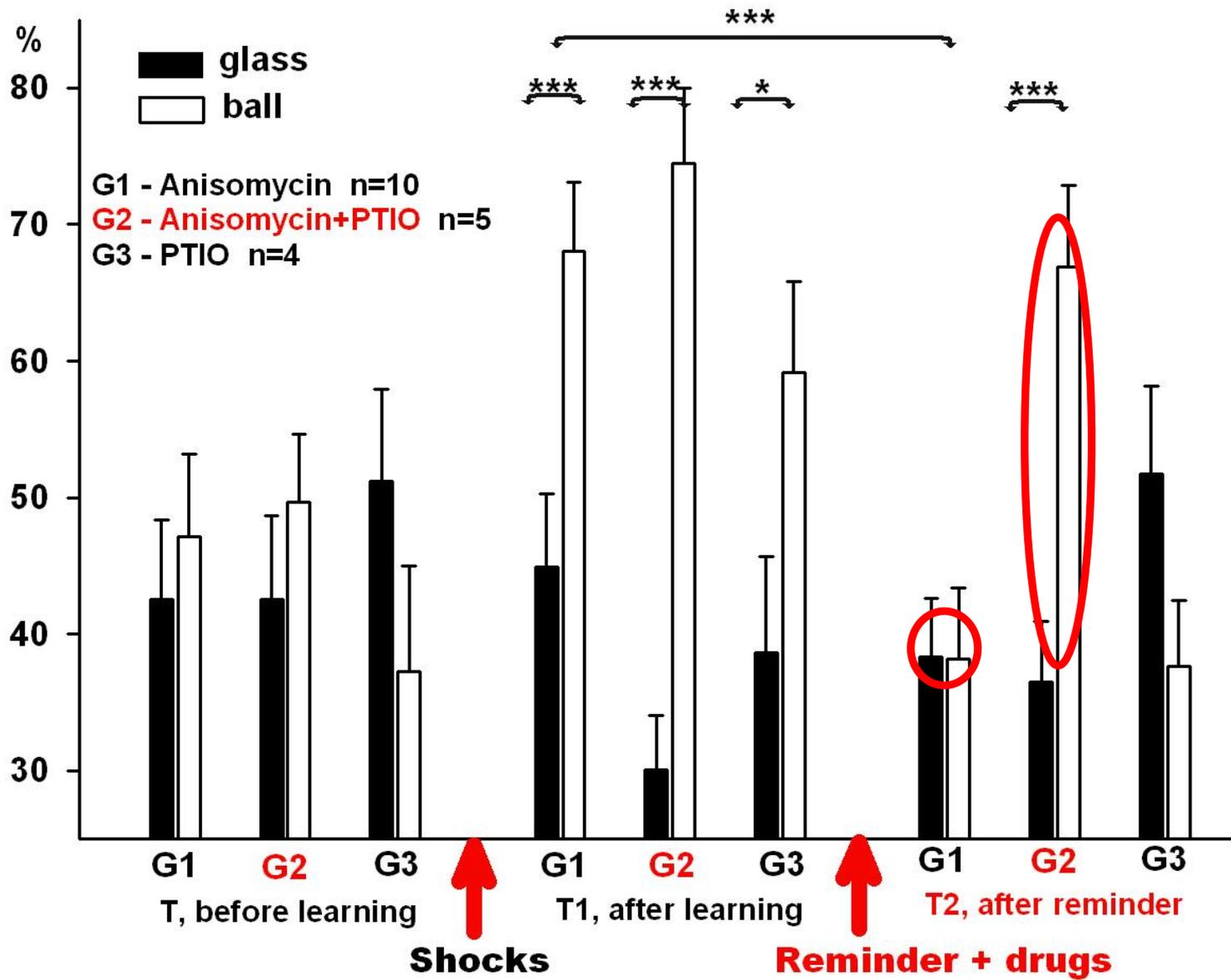


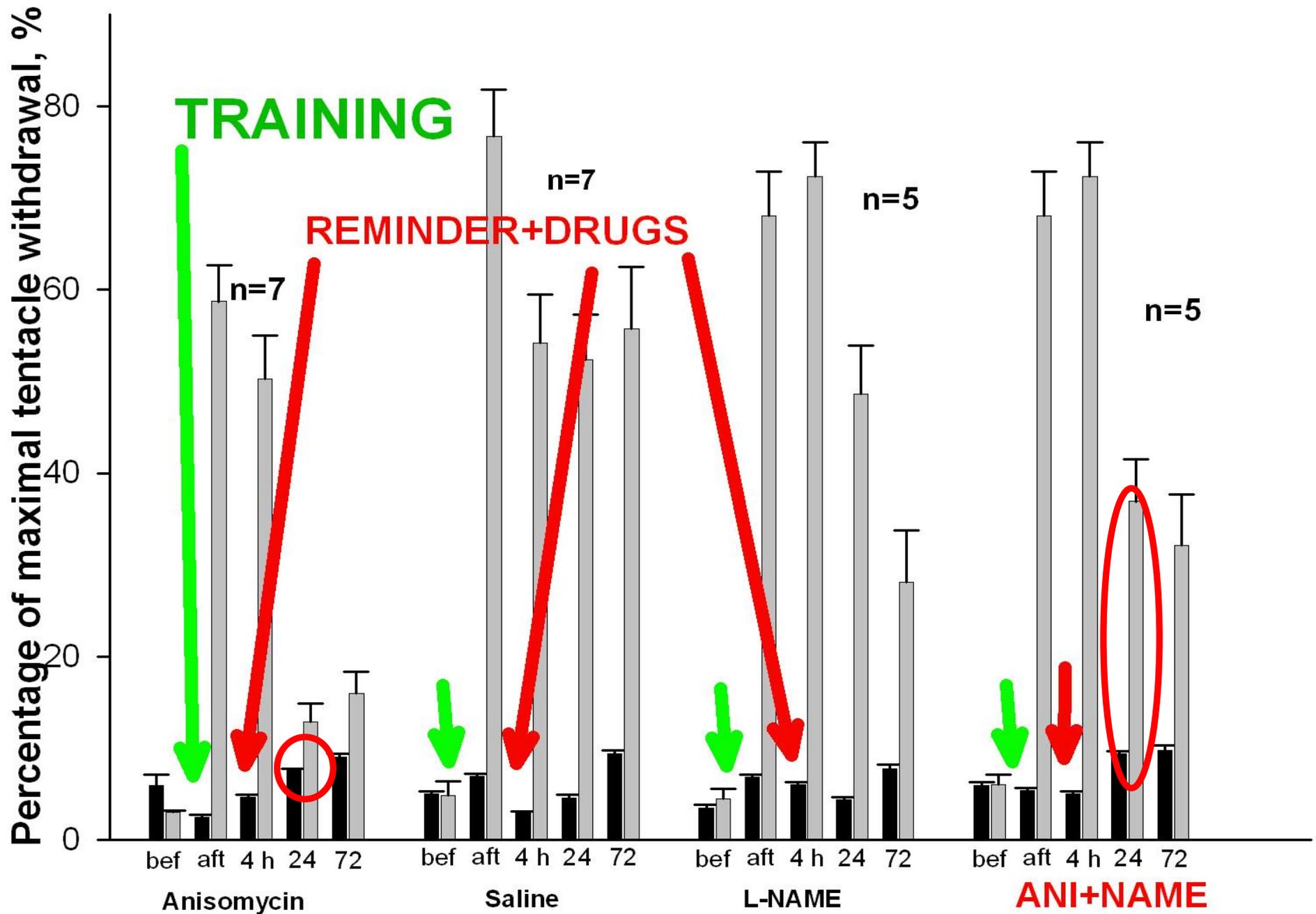
Protocol of a context conditioning experiment with anisomycin/L-NNA injections 20 min before the reminding. T, T1, T2 - tests for context conditioning.

Fig.5 *Reminder (Experiment 2)*



Averaged amplitudes (\pm SEM) of withdrawal responses in three groups of snails measured in two different contexts: on the ball (reinforced context) and on the glass. Group1 (G1), $n=8$; Group2 (G2), $n=7$; Group3(G3), $n=5$. Y axis – amplitude of tentacle withdrawal in % of the length before the test.



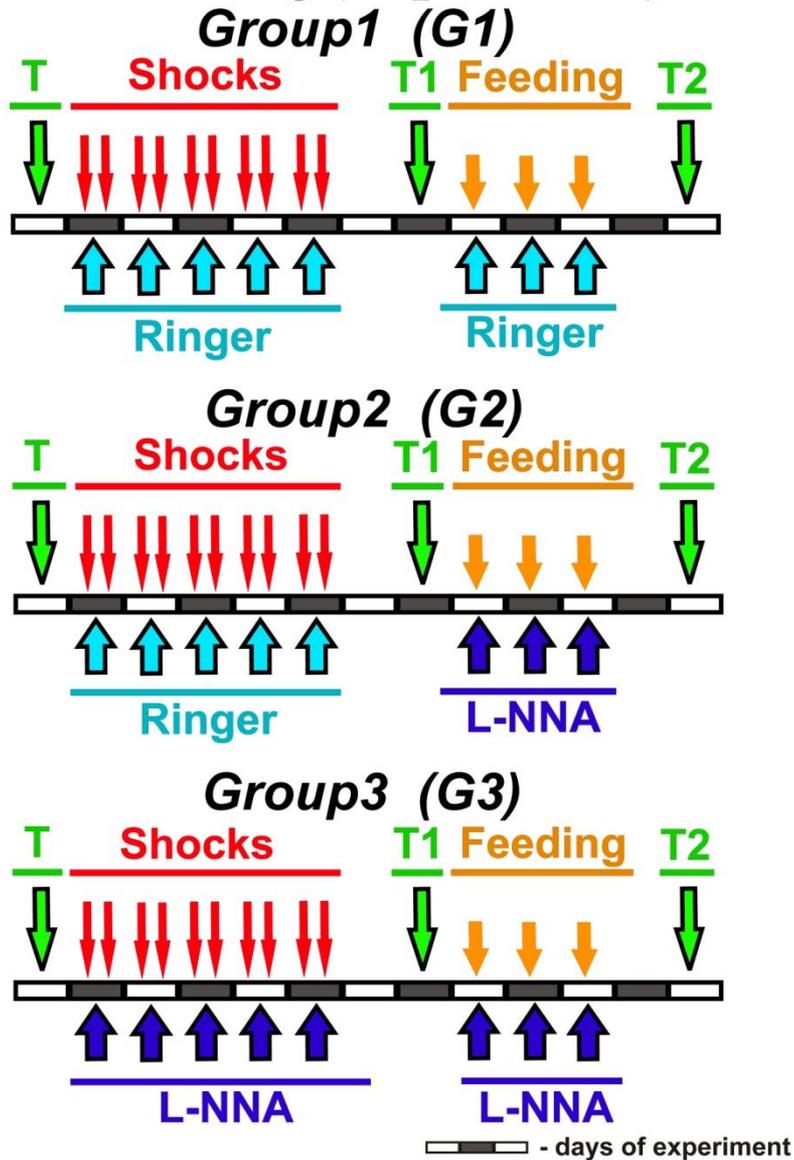


- Блокада синтеза нитрооксида блокирует реконсолидацию – нет стирания «старой» памяти

Возможные механизмы:

- Блокада «новой» памяти? – Нет!
(блокирован синтез белков)
- Сохранение «старой» памяти? – Да!
(Нитрозилирование белков
блокировано)

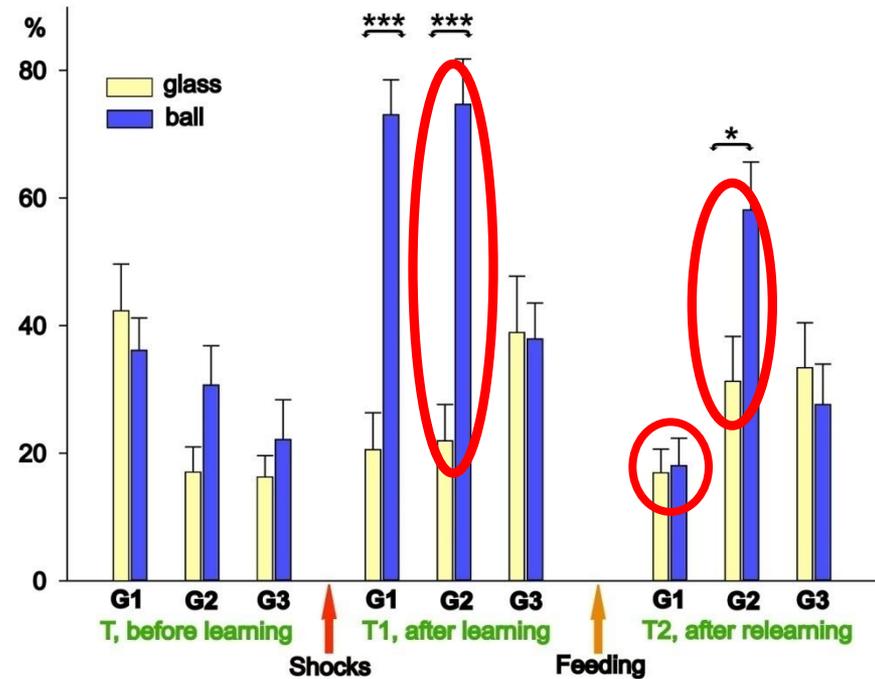
Fig.2 Relearning (Experiment 1)



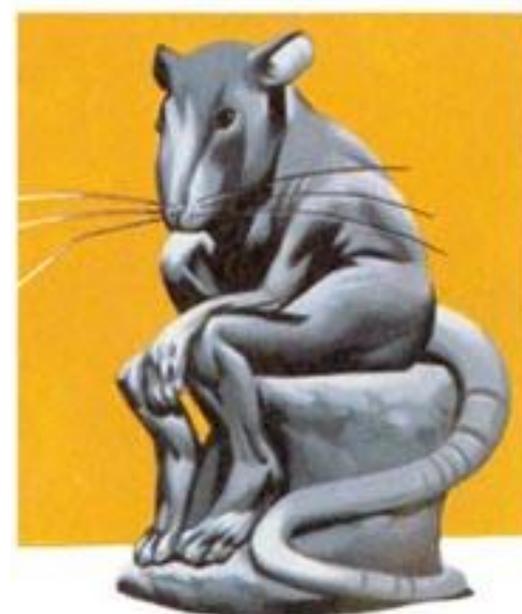
Protocol of context conditioning experiment with L-NNA/saline injections. T, T1, T2 - tests for context conditioning.

Fig.3

Relearning (Experiment 1)



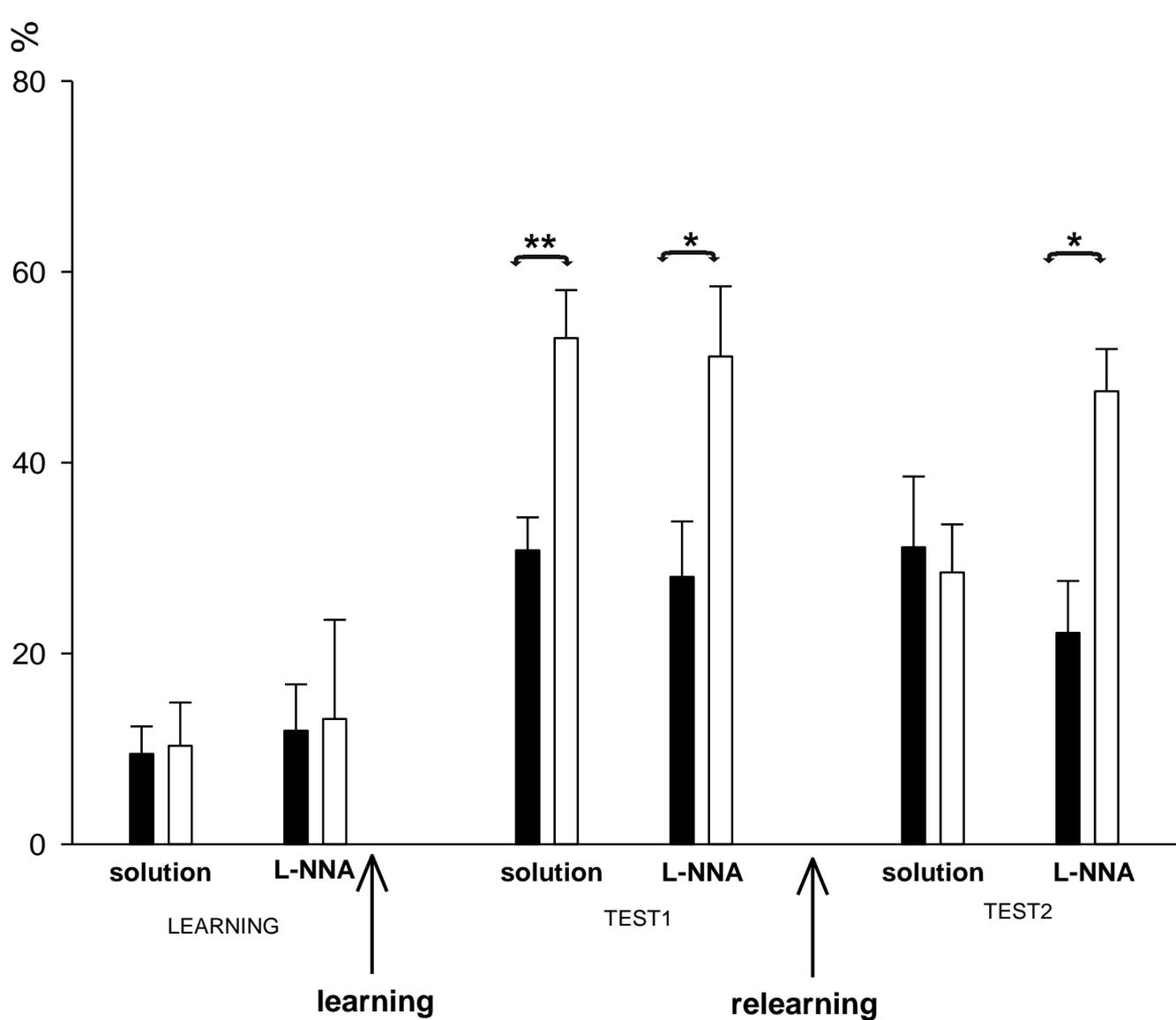
Averaged amplitudes (\pm SEM) of withdrawal responses in three groups of snails measured in two different contexts: on the ball (reinforced context) and on the glass. Group1 (G1), n=9; Group2 (G2), n=5, Group3 (G3), n=8. Y axis – amplitude of tentacle withdrawal in % of the length before the test.



ПЕРЕОБУЧЕНИЕ У КРЫС

Test 1 – ПОСЛЕ
ОБУЧЕНИЯ

Test 2 – ПОСЛЕ
ПЕРЕОБУЧЕНИЯ



■ exploration
□ sound

Group1 control (solution) n=8
Group2 experiment (l-NNA) n=6

Основой стабильности памяти может быть молекула РКМz и ее гомологи, которые обладают свойством локального самоподдержания концентрации.

Основой пластичности памяти может быть локальная продукция оксида азота, ЛОКАЛЬНО меняющая функции белков стабильности памяти.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

