

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

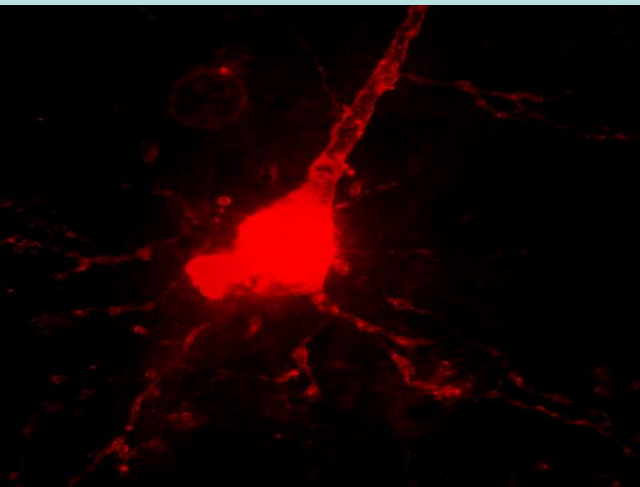


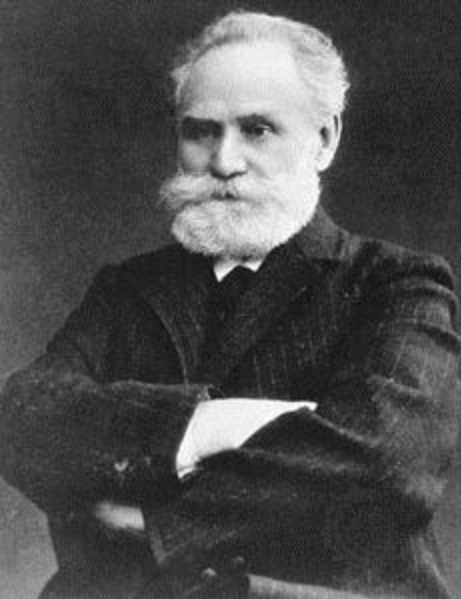
ТИХО. ТИХО ПОЛЗИ, УЛИТКА
ВВЕРХ ПО СКЛОНУ ФУДЗИ
ВВЕРХ ДО САМЫХ ВЫСОТ
Slowly, slowly crawl, the snail
Up the Fudzi slope
Up to the very top

Молекулярные механизмы стабильности и пластичности памяти

П. Балабан

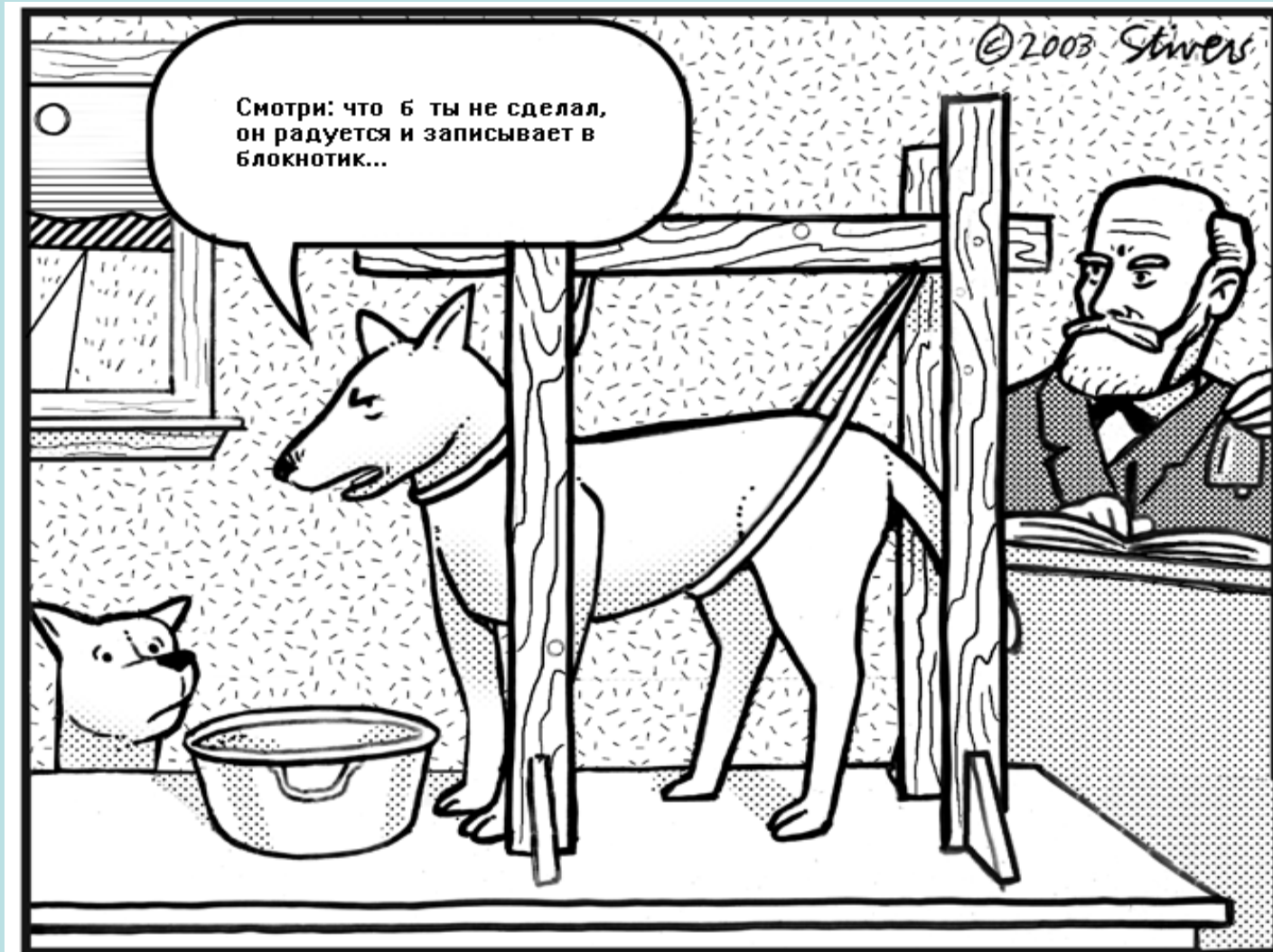
Институт высшей
нервной деятельности
и нейрофизиологии
Российской академии
наук



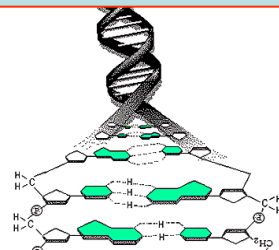


И.П. ПАВЛОВ

1849-1936

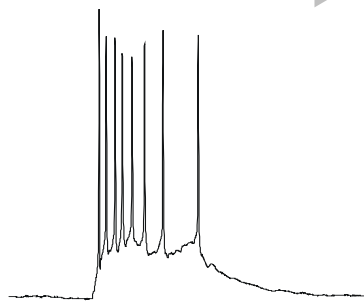


Основной вопрос нейробиологии - как во время индивидуального развития организма 10^{11} нейронов устанавливают 10^{15} специфических синаптических связей образующих функциональный думающий мозг




genes

activity



«критические периоды»

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



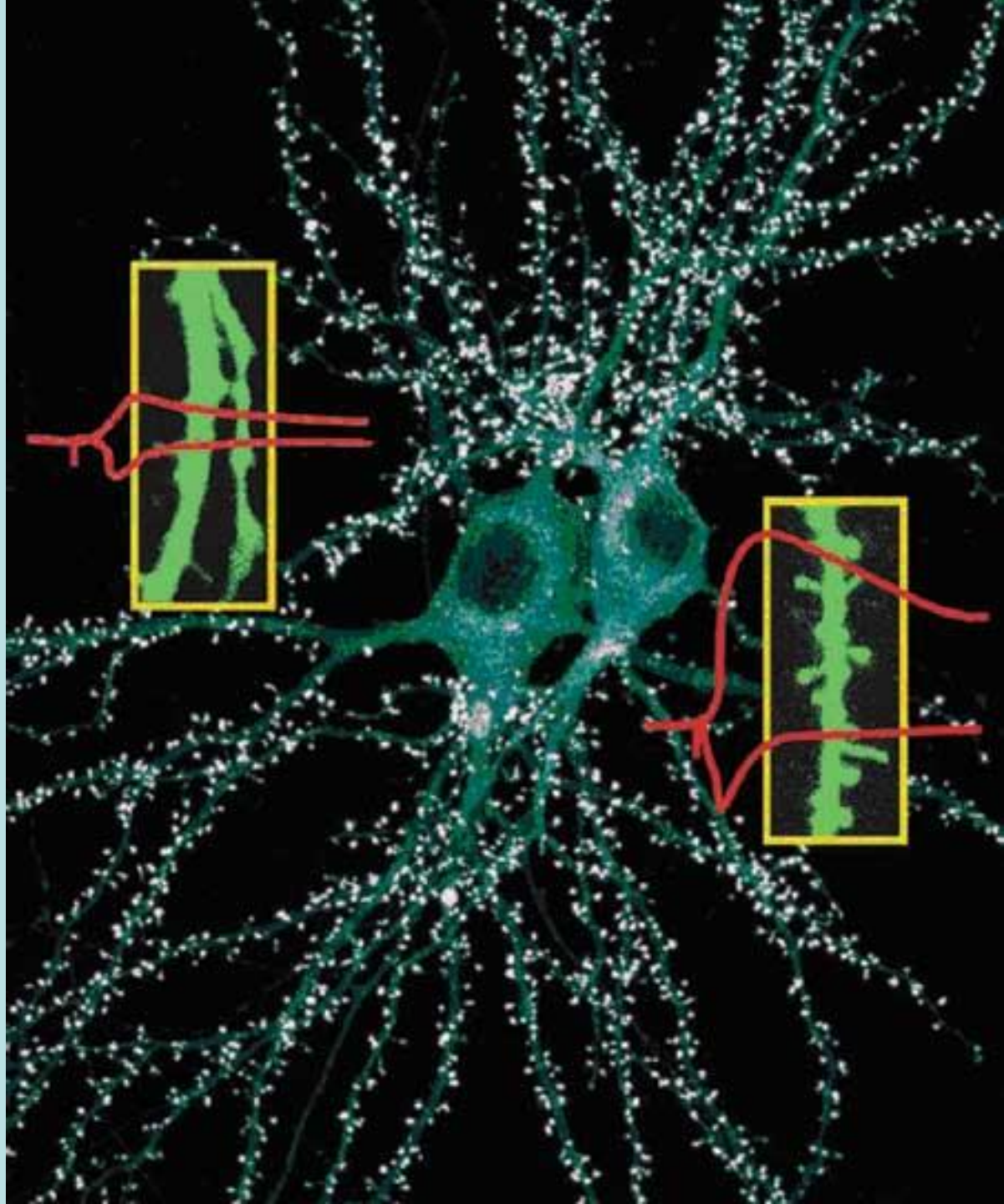
Как возникает и где хранится информация об изменении активности в синапсах?

СТАБИЛЬНОСТЬ VERSUS ПЛАСТИЧНОСТЬ

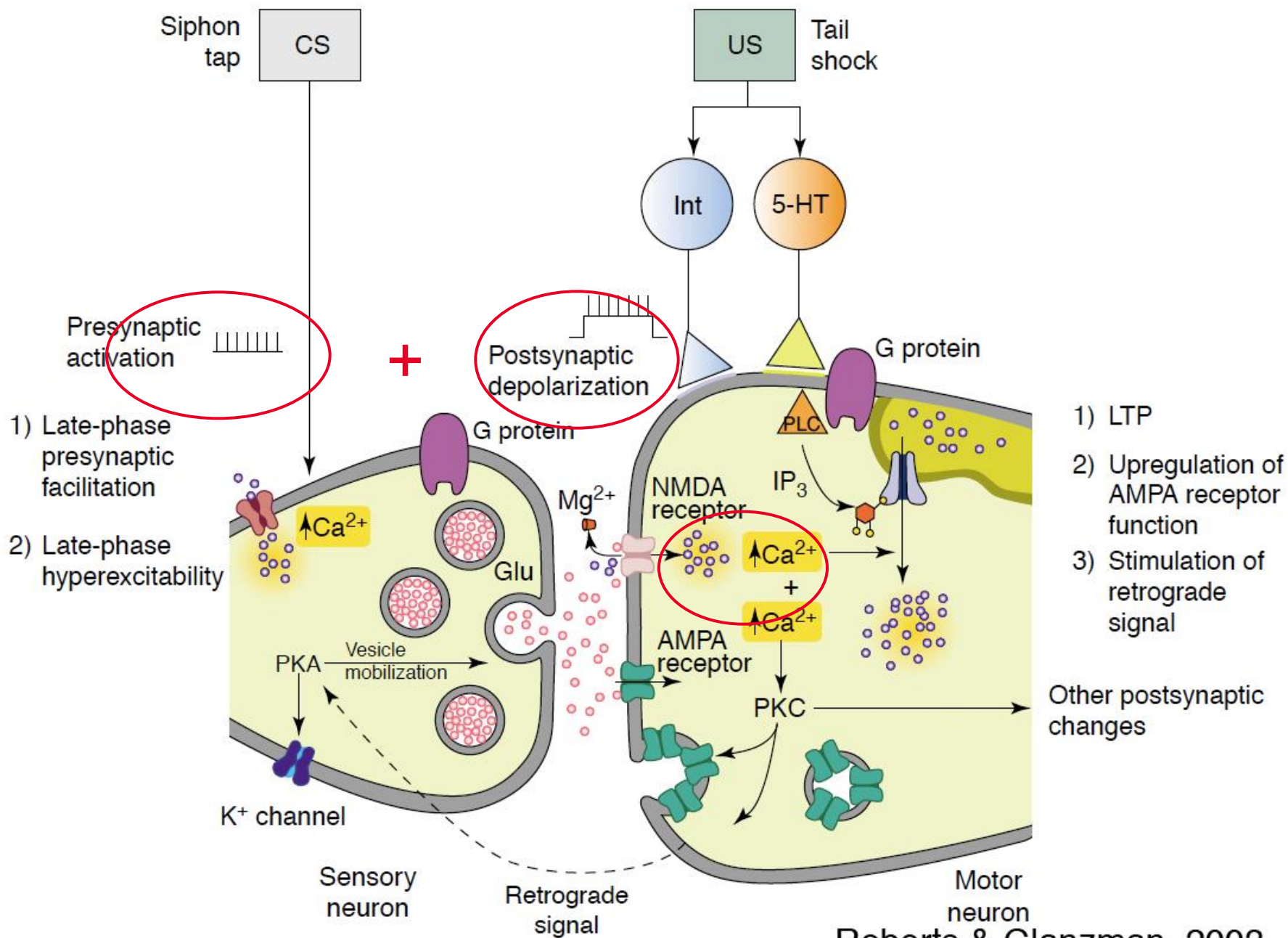
Формирование новой
памяти невозможно
без синтеза белка.

Среднее время жизни
белковой молекулы –
дни

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



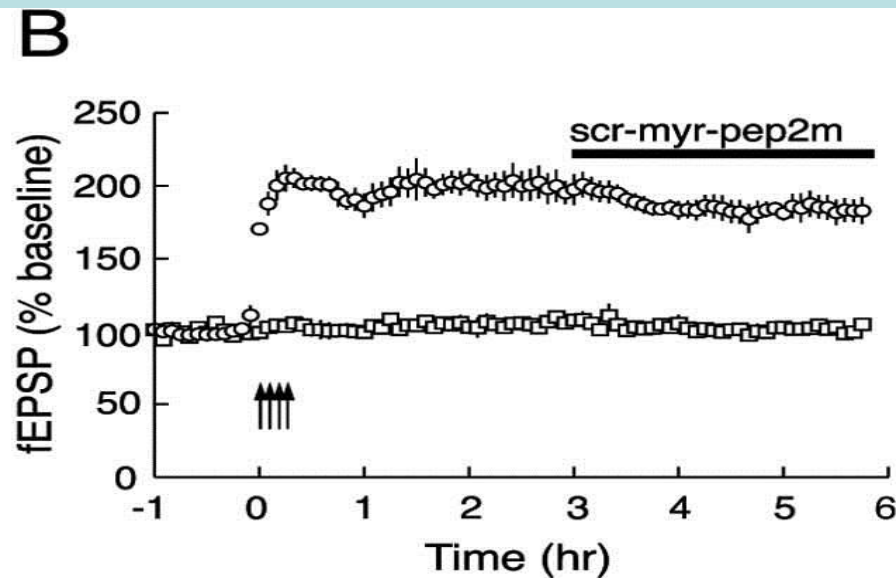
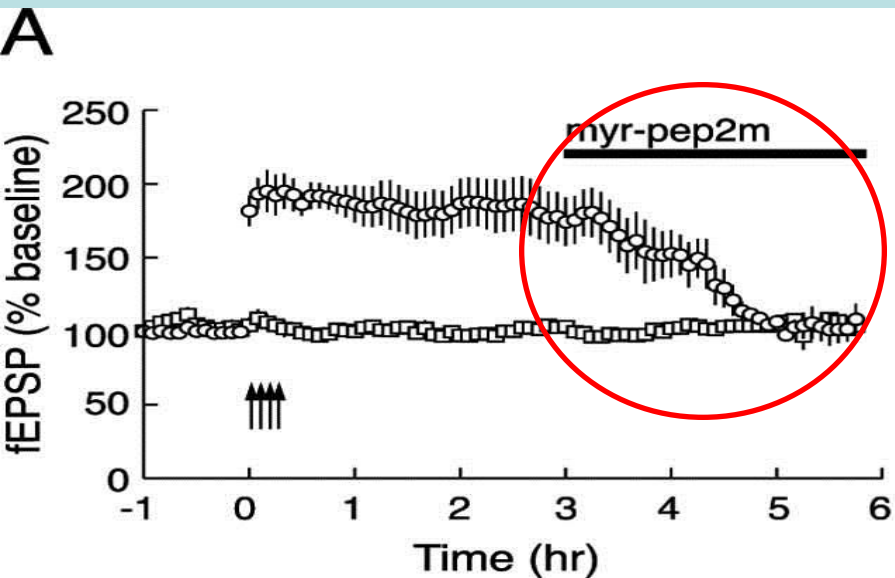
Механизмы синаптической пластичности

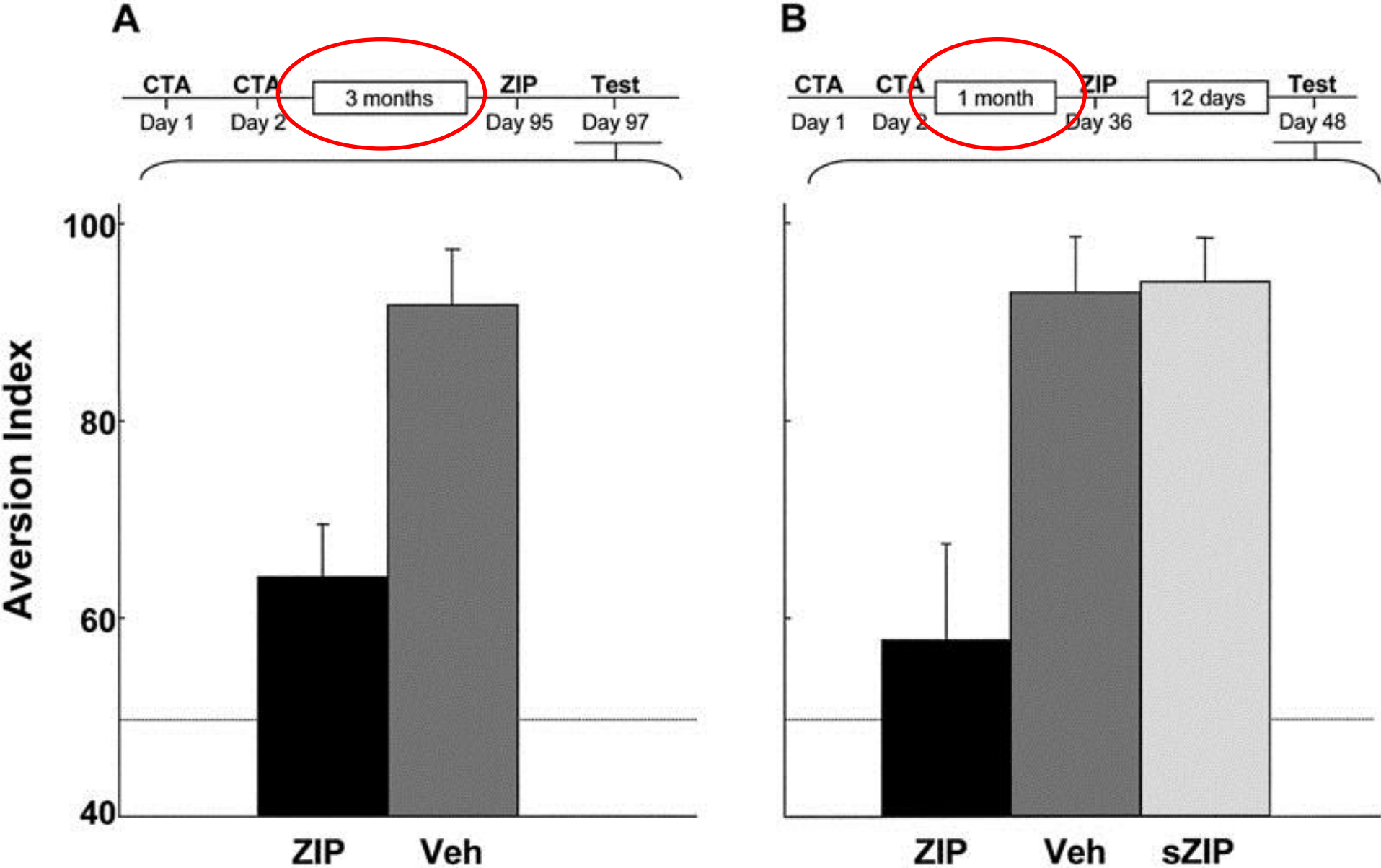


МОЛЕКУЛА ПАМЯТИ?

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.





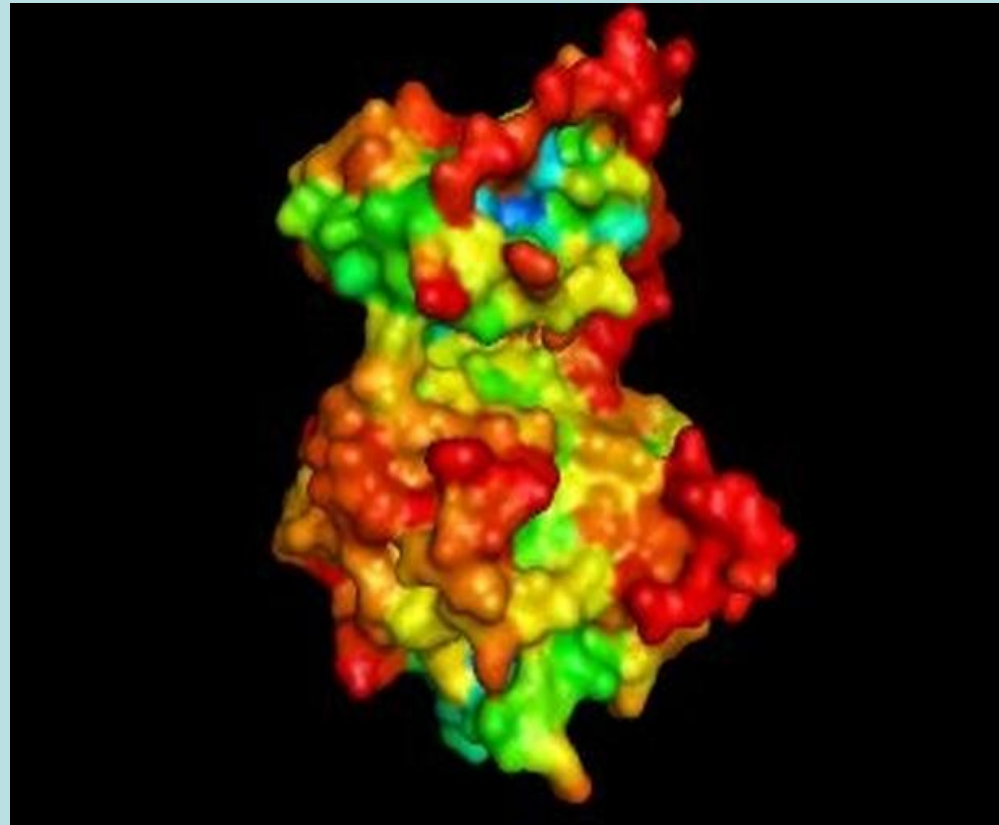
Effect of ZIP on very long-term CTA memory in the insular cortex. (A) ZIP/vehicle were administered 3 mo after training, and memory was tested 2 d later. The dashed line indicates equal preference for the CS and water, i.e., AI = 50. (B) ZIP/vehicle/scrambled ZIP were administered 1 mo after training,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

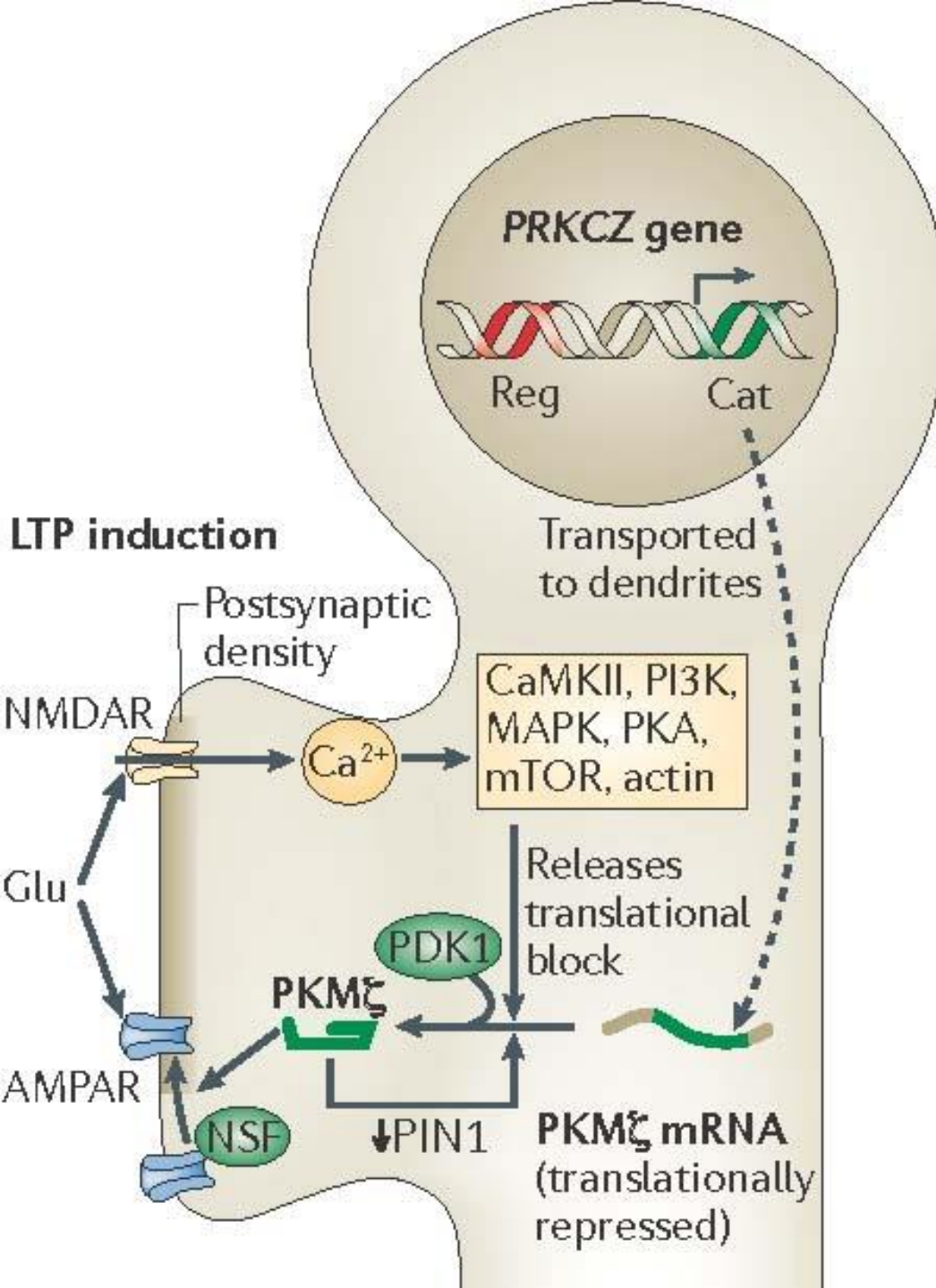
PKmζ

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

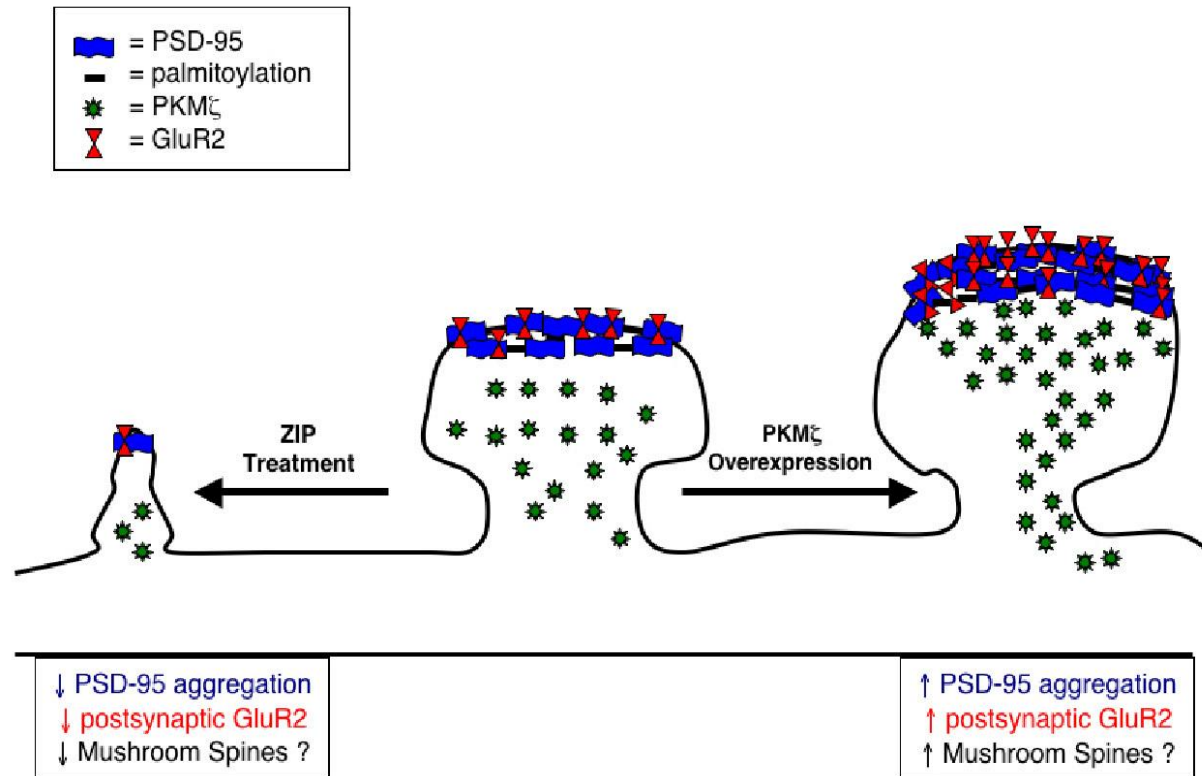


Figure 1. Model of Spine Morphology to the Increases and Decreases of PKM ζ Activity

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

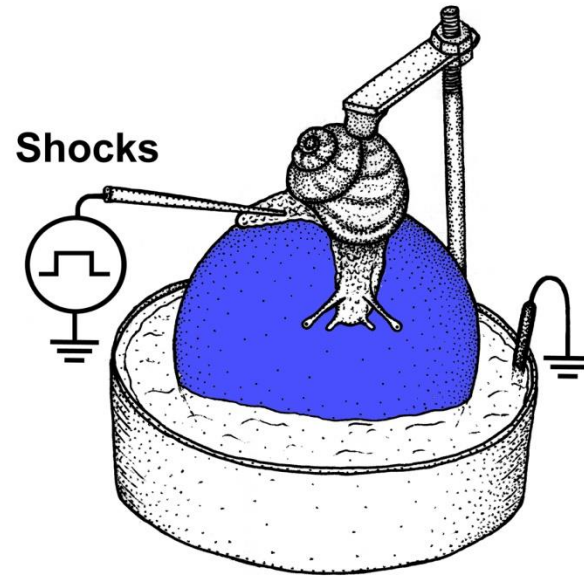
Другими словами, молекула РКМz остается критическим компонентом памяти постоянно и является основой стабильности памяти.

СТАБИЛЬНОСТЬ VERSUS ПЛАСТИЧНОСТЬ

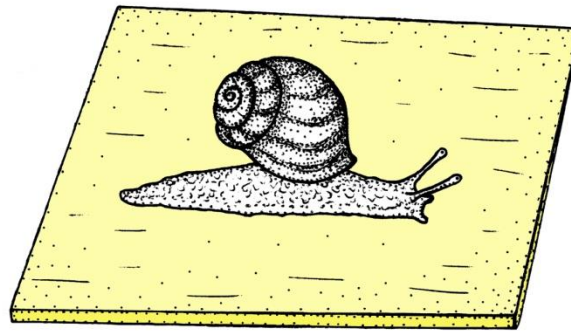
- **Консолидация памяти** – гипотетический процесс, наблюдаемый сразу после образования начальной памяти и отражающий **формирование и стабилизацию** памяти
- **Реконсолидация** – процесс дестабилизации памяти, наблюдаемый при **напоминании** и отражающий возможность изменения консолидированной памяти

Fig.1

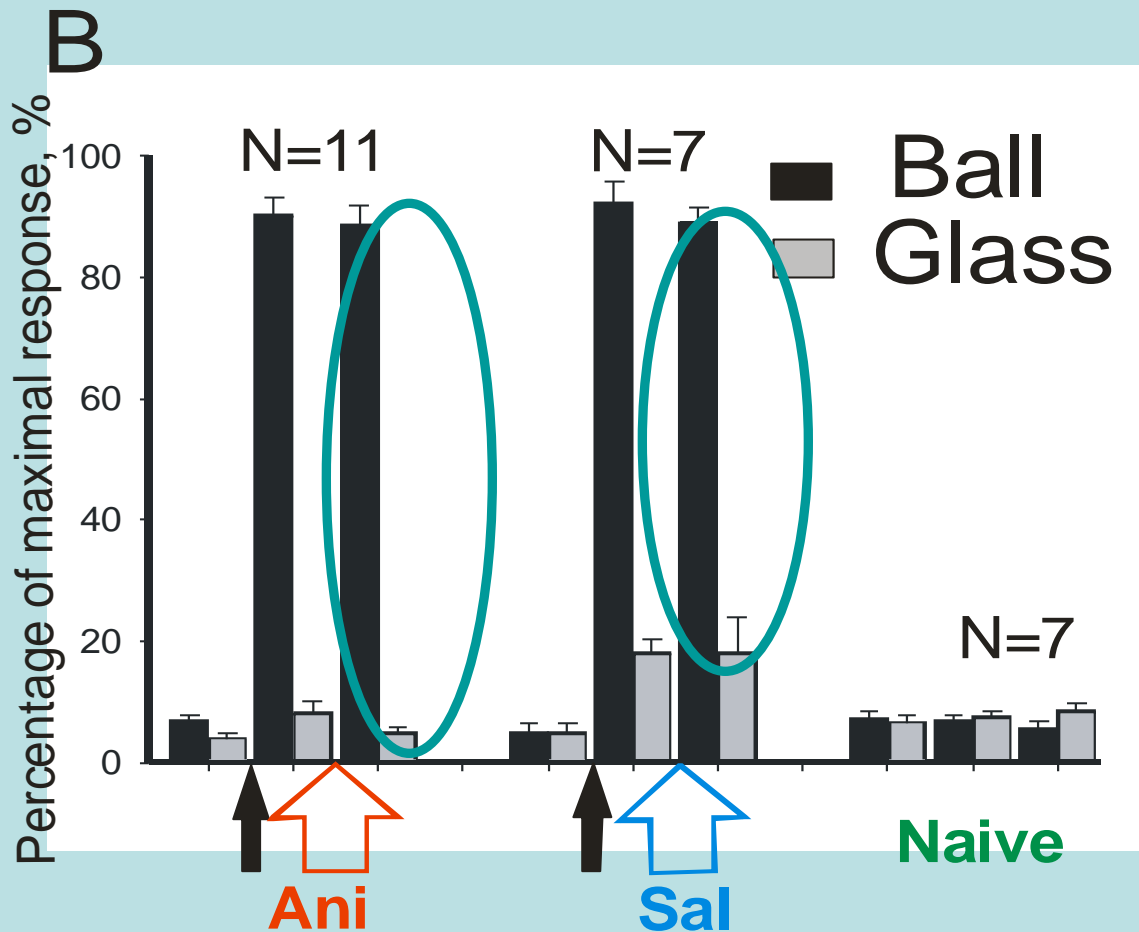
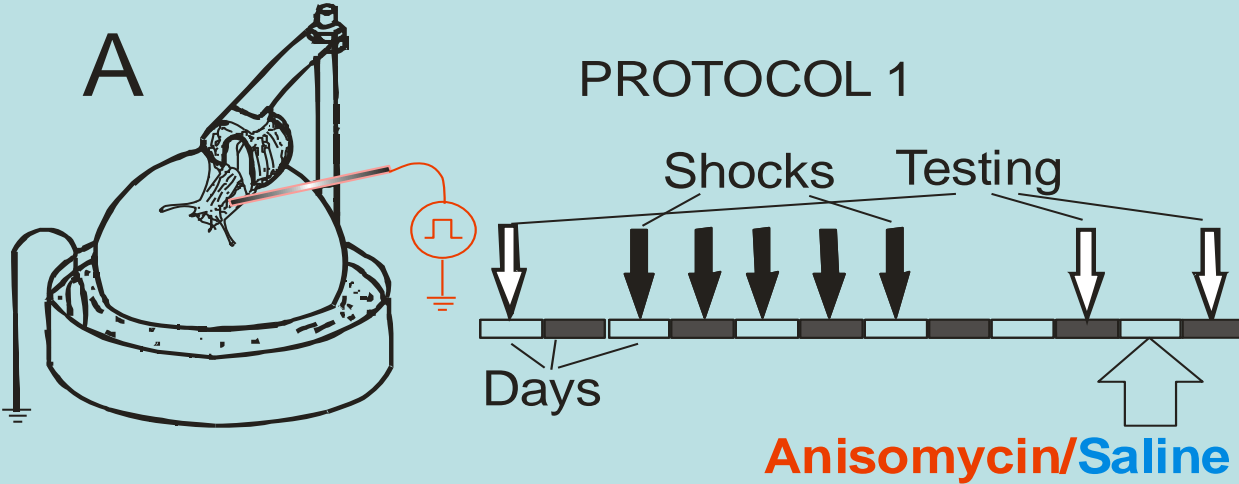
Two different contexts: ball and glass



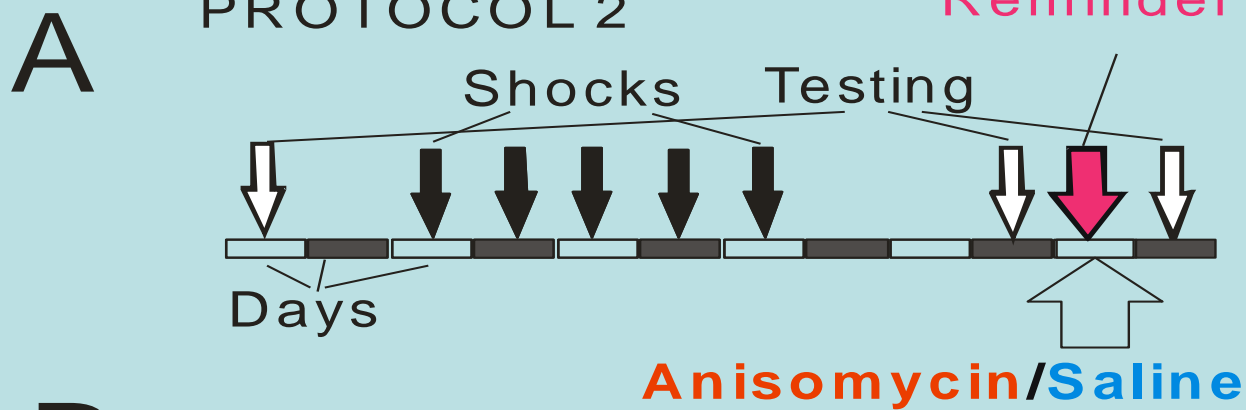
CONTEXT 1 (ON THE BALL)



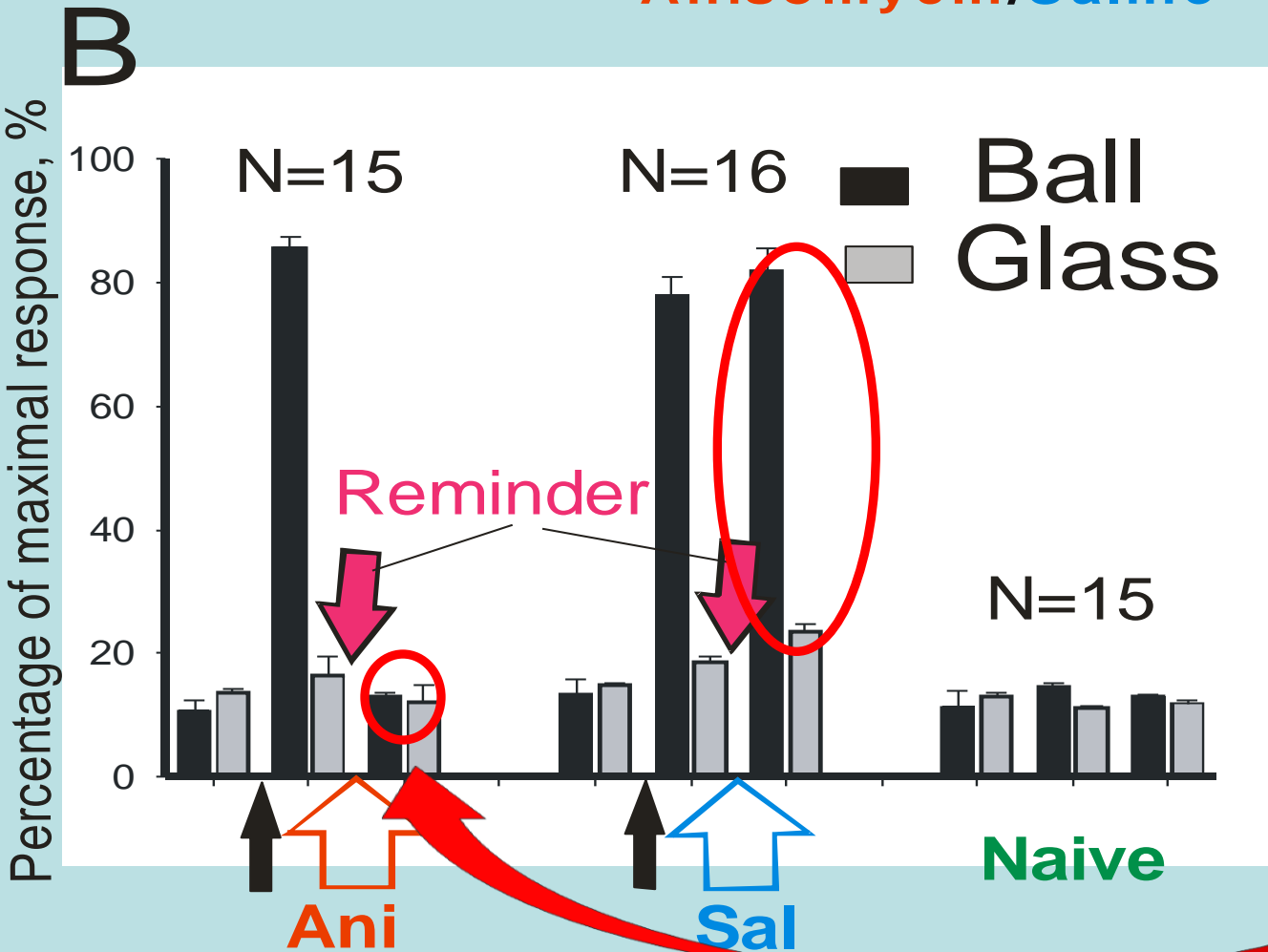
CONTEXT 2 (ON THE GLASS)



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.



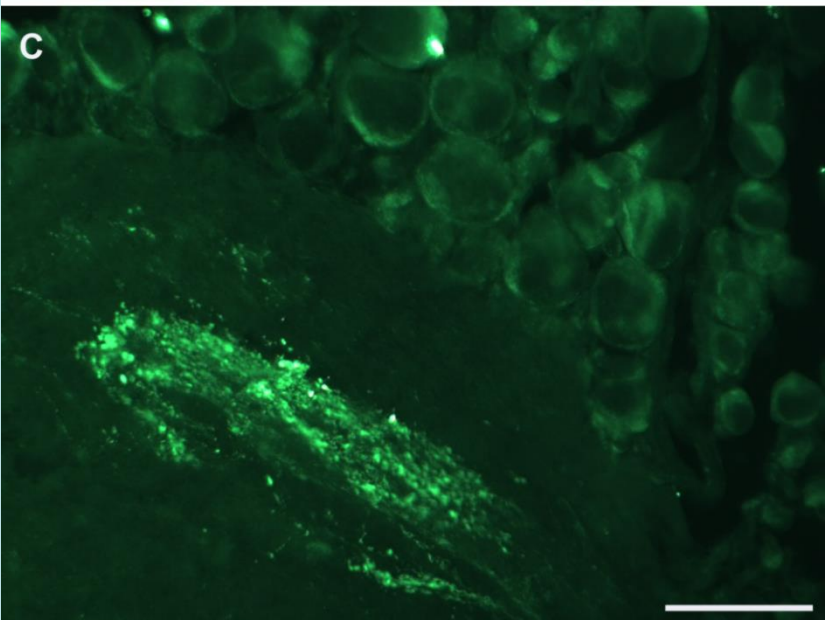
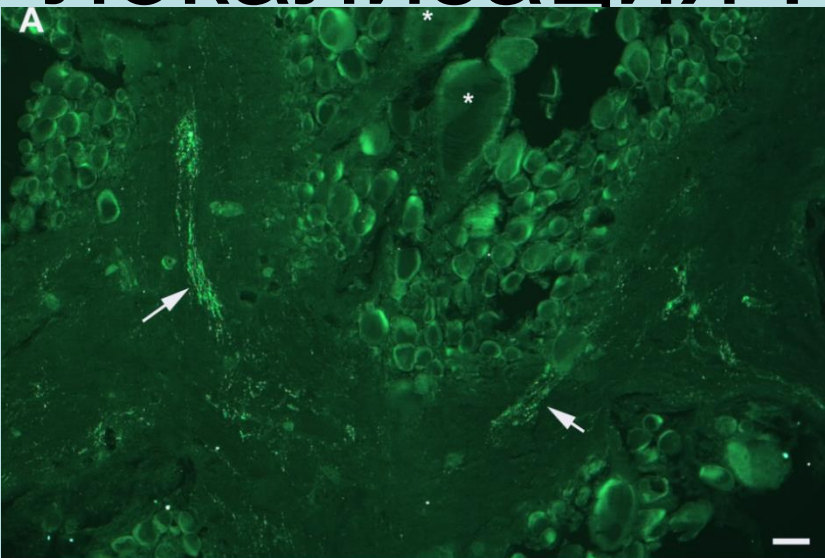
Protocol of a context conditioning experiment (A) with anisomycin/saline injection immediately after reminding. B - averaged amplitudes (\pm SEM) of withdrawal responses in three groups of snails measured in two different contexts.



MEMORY IS ERASED???

Иммунохимическая локализация РкМЗ

Ген РкМЗ



	310	320	330	340	350	360	370	380
Helix	LDHFQ	LLRV IGRG SYAKVLQ	VEHKKTKR	IYAMKV IKKELVNDD	IDWVQTEKHVF	EAAATNY PFLVGLHSCFQ	TESRLFFV	
Lymnaea	LDHFQ	LLRV IGRG SYAKVLQ	VEHKKTKR	IYAMKV IKKELVNDD	IDWVQTEKHVF	EAAATNY PFLVGLHSCFQ	TSSRLFFV	
Aplysia	LDHFQ	LLRV IGRG SYAKVLQ	VEHKKTKR	IYAMKV IKKELVNDD	IDWVQTEKHVF	EAAATNY PFLVGLHSCFQ	TSSRLFFV	
Lottia	LDDFEM	LRV IGRG SYAKVLQ	VEHKKTKR	IYAMKV IKKELVNDD	IDWVQTEKHVF	ETAATNY PFLVGLHSCFM	TASRLFFV	
Drosophila	LNDFFL	IRV IGRG SYAKVLM	VELRRTRR	IYAMKV IKKALVT	DDIDWVQTEKHVF	ETASNNHPFLVGLHSCFQ	TPSRLFFV	
Rattus	LQDFDL	IRV IGRG SYAKVLL	VRLKKNDQ	IYAMKVVKKELVH	DDIDWVQTEKHVF	EQASSNPFLVGLHSCFQ	TTSRLFFV	
Homo	LQDFDL	IRV IGRG SYAKVLL	VRLKKNDQ	IYAMKVVKKELVH	DDIDWVQTEKHVF	EQASSNPFLVGLHSCFQ	TTSRLFFV	
consensus	LDDFQL	LRV IGRG SYAKVLQ	VEHKKTKR	IYAMKV IKKELVNDD	IDWVQTEKHVF	EAAATNY PFLVGLHSCFQ	T+SRLFFV	

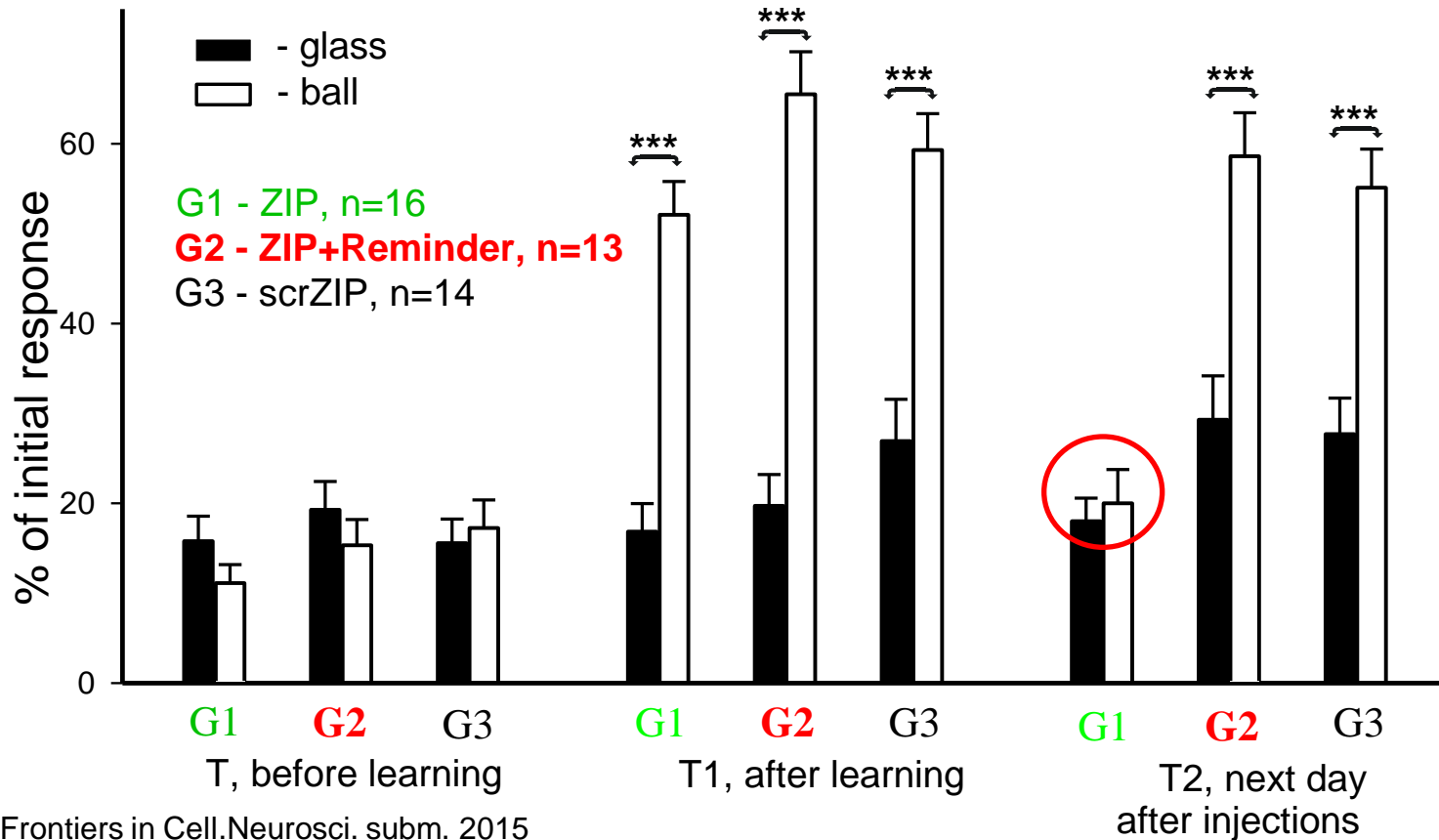
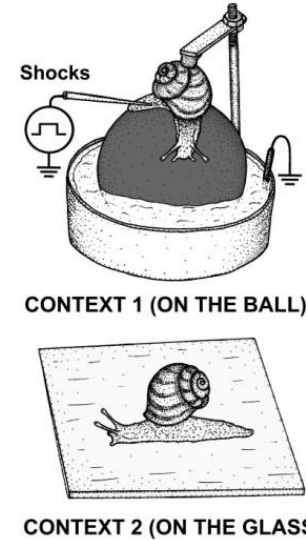
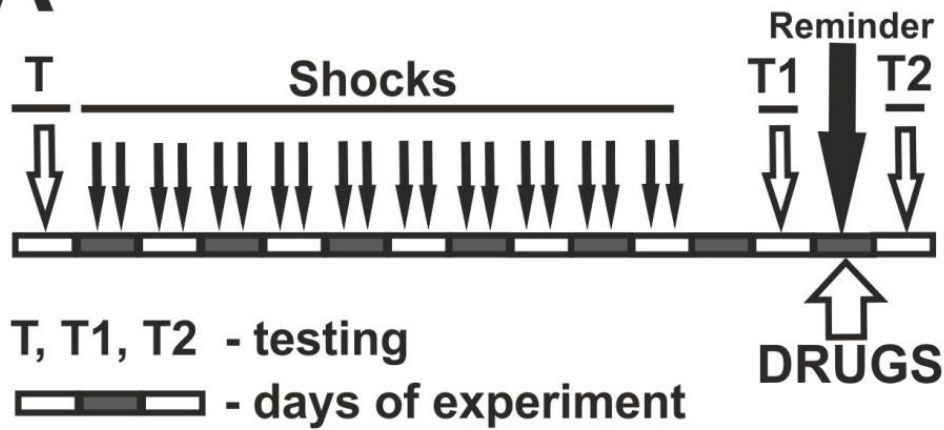
	390	400	410	420	430	440	450	460
Helix	IEFVNGG	DLMYHMQRQRRL	PEEHARFYAAE	ICLALNFLHVRG	IYRDLKLDNVLLD	EGEGH	IKLTDYGMCKEGL	KPGDTTGT
Lymnaea	IEFVNGG	DLMFHMQRQRRL	PEEHARFYAAE	ICLALNFLHERG	IYRDLKLDNVLLD	DAEGH	IKLTDYGMCKEGL	KPGDTTGT
Aplysia	IEFVNGG	DLMFHMQRQRRL	PEEHARFYAAE	ICLALNFLHERG	IYRDLKLDNVLLD	DAEGH	IKLTDYGMCKEGL	KPGDTTGT
Lottia	IEFVNGG	DLMEHMQRQRRL	PEEHARFYAAE	ICLALNFLHERG	IYRDLKLDNVLLD	SEGH	IKLTDYGMCKEGL	GNSETTGT
Drosophila	IEFVNGG	DLMYHMQRQRRL	PEEHARFYAAE	ICLALNFLHEK	IYRDLKLDNVLLD	DAEGH	IKLTDYGMCKEGL	IRPGDTTGT
Rattus	IEYVNGG	DLMFHMQRQRRL	PEEHARFYAAE	ICLALNFLHERG	IYRDLKLDNVLLD	DAEGH	IKLTDYGMCKEGL	PGDTTGT
Homo	IEYVNGG	DLMFHMQRQRRL	PEEHARFYAAE	ICLALNFLHERG	IYRDLKLDNVLLD	DAEGH	IKLTDYGMCKEGL	PGDTTGT
consensus	IEFVNGG	DLMFHMQRQRRL	PEEHARFYAAE	ICLALNFLHERG	IYRDLKLDNVLLD	DAEGH	IKLTDYGMCKEGL	+PGDTTGT

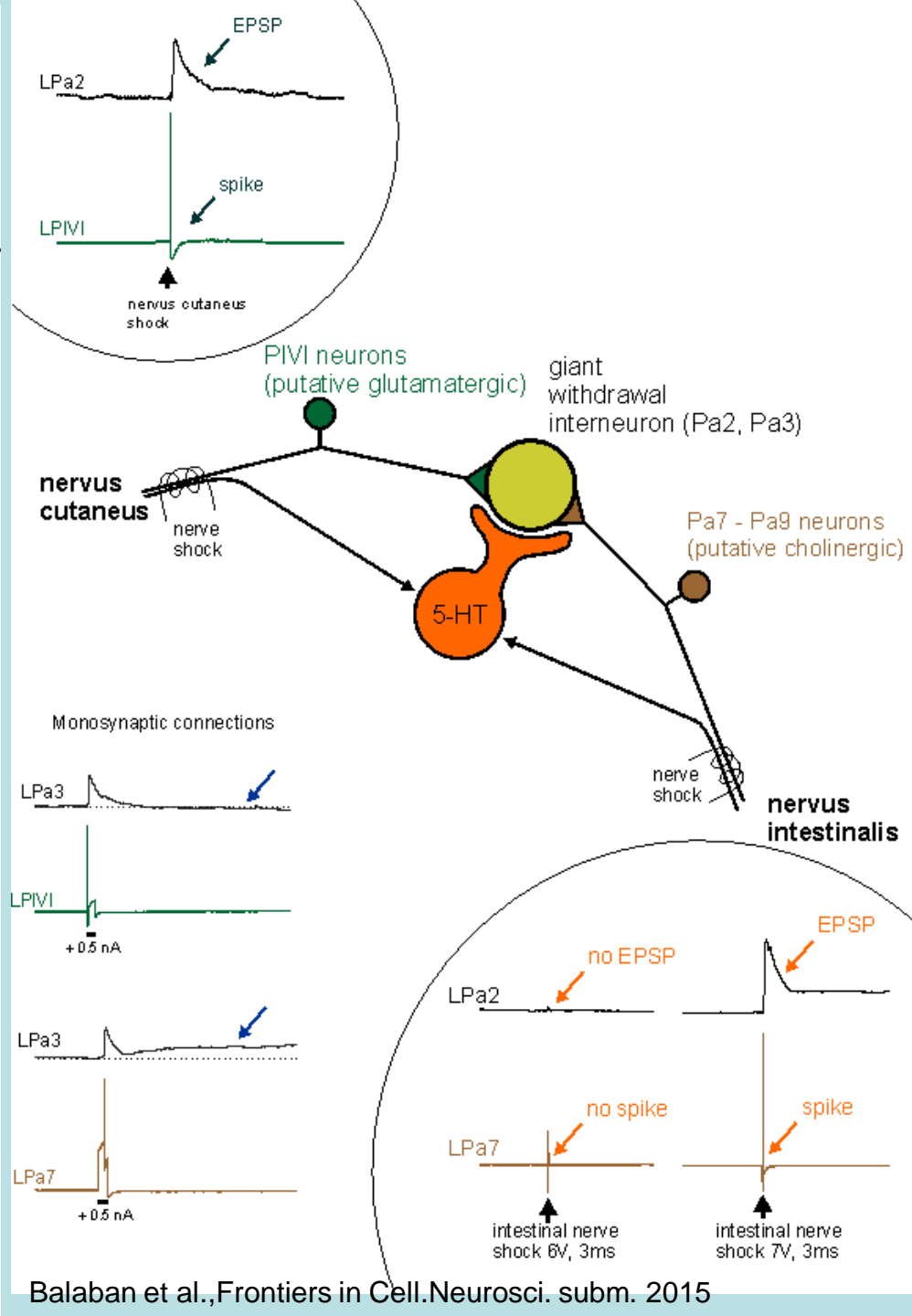
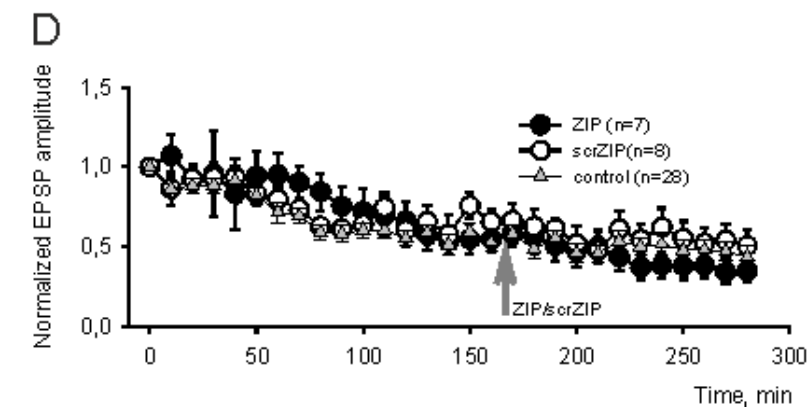
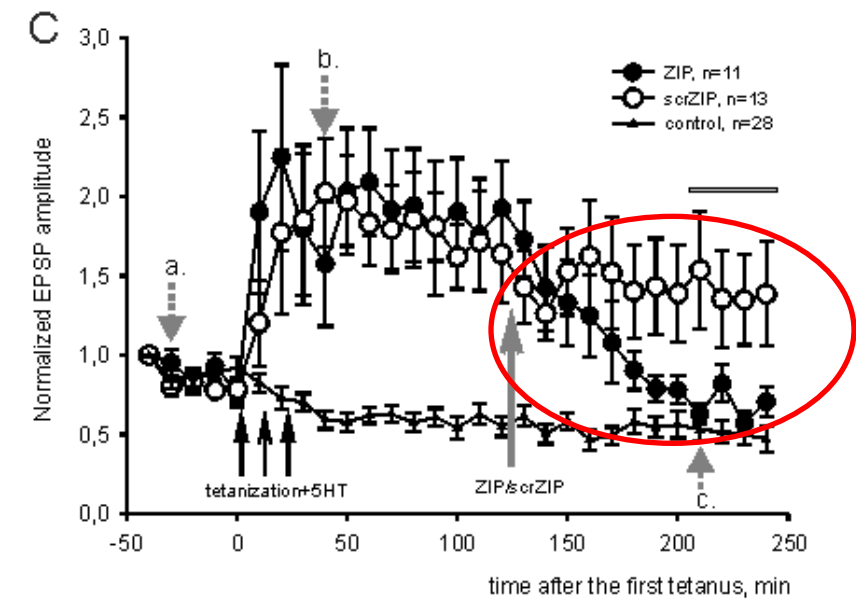
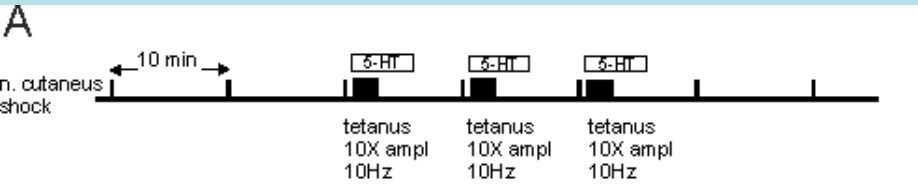
	470	480	490	500	510	520	530	540
Helix	FCGTPNY	IAPEILRGE	EYDFSV	DWWALGVLM	YEMLAGRS	PFDAVGNADNP	QNTEDYLFQ	IILEKPIRIPRSLSVKAAAL
Lymnaea	FCGTPNY	IAPEILRGE	EYDFSV	DWWALGVLM	YEMLAGRS	PFDAVGNADNP	QNTEDYLFQ	IILEKPIRIPRSLSVKAAALL
Aplysia	FCGTPNY	IAPEILRGE	EYDFSV	DWWALGVLM	YEMLAGRS	PFDAVGNADNP	QNTEDYLFQ	IILEKPIRIPRSLSVKAAALL
Lottia	FCGTPNY	IAPEILRGE	EYDFSV	DWWALGVLM	YEMLAGRS	PFDAVGNADNP	QNTEDYLFQ	IILEKPIRIPRSLSVKAAALL
Drosophila	FCGTPNY	IAPEILRGE	EDYDFSV	DWWALGVLL	YEMLAGRS	PFDAVGNADNP	QNTEDYLFQ	IILEKPIRIPRSLSVKAAALL
Rattus	FCGTPNY	IAPEILRGE	EYDFSV	DWWALGVLM	FEMMAGRS	PFDDII	--TDNPMNTEDYLFQ	IILEKPIRIPRFLSVKASHVL
Homo	FCGTPNY	IAPEILRGE	EYDFSV	DWWALGVLM	FEMMAGRS	PFDDII	--TDNPMNTEDYLFQ	IILEKPIRIPRFLSVKASHVL
consensus	FCGTPNY	IAPEILRGE	EYDFSV	DWWALGVLM	YEMLAGRS	PFDAVGNADNP	QNTEDYLFQ	IILEKPIRIPRSLSVKAAAS+L

	550	560	570	580	590	600	610	620
Helix	KGFLNK	VP AERLGC	HPQTG	FSDIQ	SHPF	FRRS	IDWIMLEEK	QIIPPYKPH
Lymnaea	KGFLNK	KAP AERLGC	HPQTG	FSDIQ	SHPF	FERT	IDWIMLEEK	QIIPPYKPH
Aplysia	KGFLNK	KAP AERLGC	HPATG	FSDIQ	SHPF	FRRS	INWEMLEEK	QIIPPYKPH
Lottia	KGFLNK	VP AERLGC	HPQTG	FSDIQ	SHPF	FRRS	INWEMLEEK	QIIPPYKPH
Drosophila	KGFLNK	VP AERLGC	HPQTG	FSDIQ	SHPF	FRRS	INWEMLEEK	QIIPPYKPH
Rattus	KGFLNK	DPKERLGC	CRPQTG	FSDIK	SHAF	FRRS	IDWDLLEK	QALTFPFBQ
Homo	KGFLNK	DPKERLGC	CRPQTG	FSDIK	SHAF	FRRS	IDWDLLEK	QALTFPFBQ
consensus	KGFLNK	+PAERLGC	HPQTG	FSDI	+SHPF	FRRS	IDWELLEEK	QI+PYPKPH+IR+DRDLEHFDPAFTNEFPV+LTPDDPKV

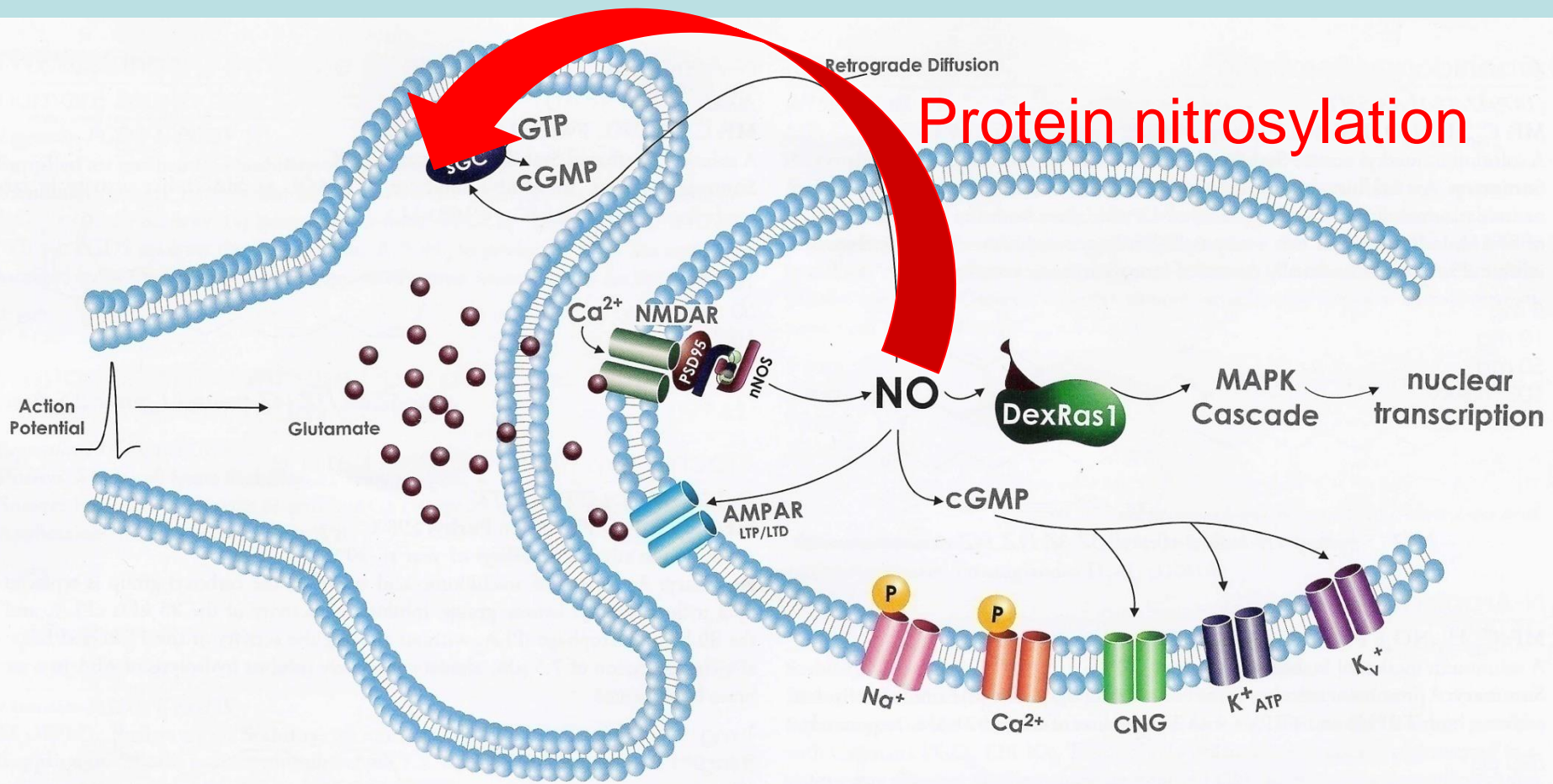
	630	640	650
Helix	DQSEFEG	FYYVNP	PLLM
Lymnaea	DQSEFEG	FYYVNP	PLLM
Aplysia	DQSEFEG	FYYVNP	PLLM
Lottia	DQSEFEG	FYYVNP	PLLM
Drosophila	DQSEFEG	FYYVNP	PLLM
Rattus	DQSEFEG	FYYVNP	PLLM
Homo	DQSEFEG	FYYVNP	PLLM
consensus	DQSEFEG	FYYVNP	PLLM

Helix – newly sequenced putative APKC from Helix lucorum CNS
 Lymnaea – gi|327343821, Lymnaea stagnalis APKC mRNA for atypical protein kinase C
 Aplysia – gi|325297018, Aplysia californica atypical protein kinase C (LOC100533284), mRNA
 Lottia – ESO89925.1, 2508375061 Serine/threonine protein kinase Lottia gigantea: sca_46
 Drosophila – gi|442623742, Drosophila melanogaster atypical protein kinase C, isoform M
 Rattus – gi|11968080, Rattus norvegicus protein kinase C zeta type
 Homo – gi|338968874, Homo sapiens protein kinase C zeta type isoform 3

A



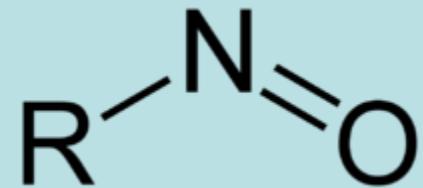




Protein nitrosylation

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

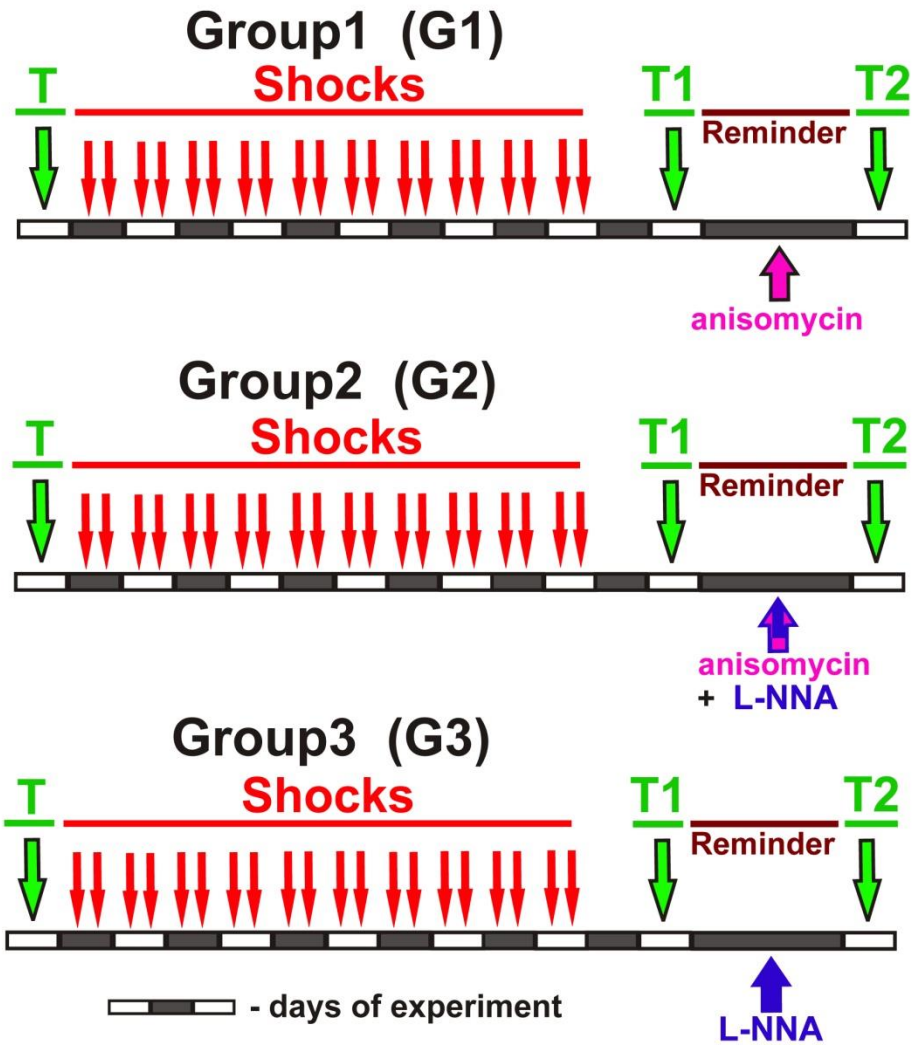
S-nitrosylation, discovered by Joseph Loscalzo, is an important biological reaction of nitric oxide; it refers to the conversion of thiol groups, including cysteine residues in proteins, to form S-nitrosothiols (RSNOs). *S-Nitrosylation is a mechanism for dynamic, post-translational regulation of most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

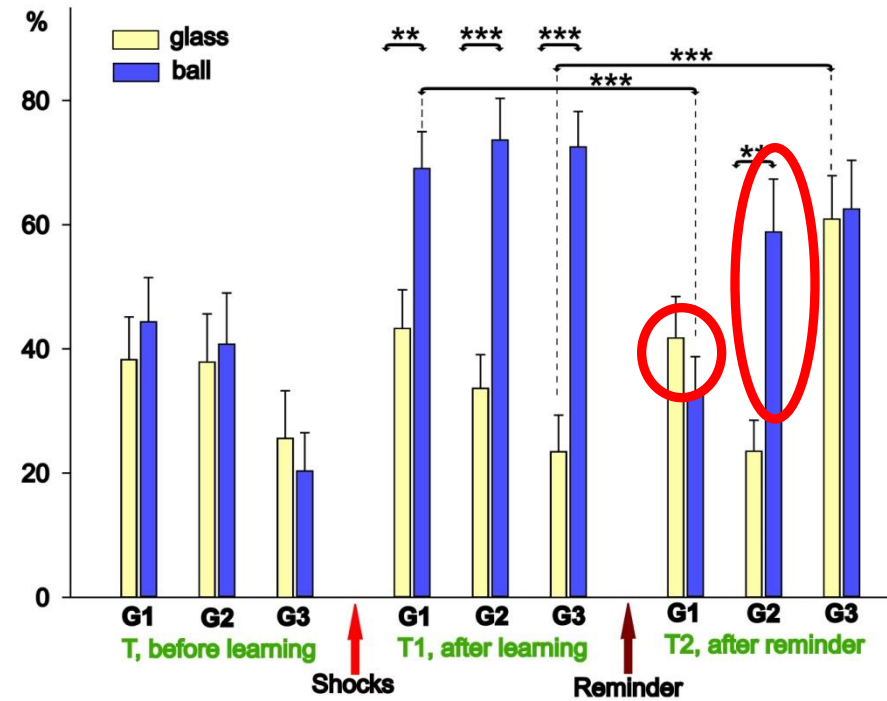
- **ВОПРОС:**
- **? NO участвует в стирании памяти?**

Fig. 4 *Reminder (Experiment 2)*

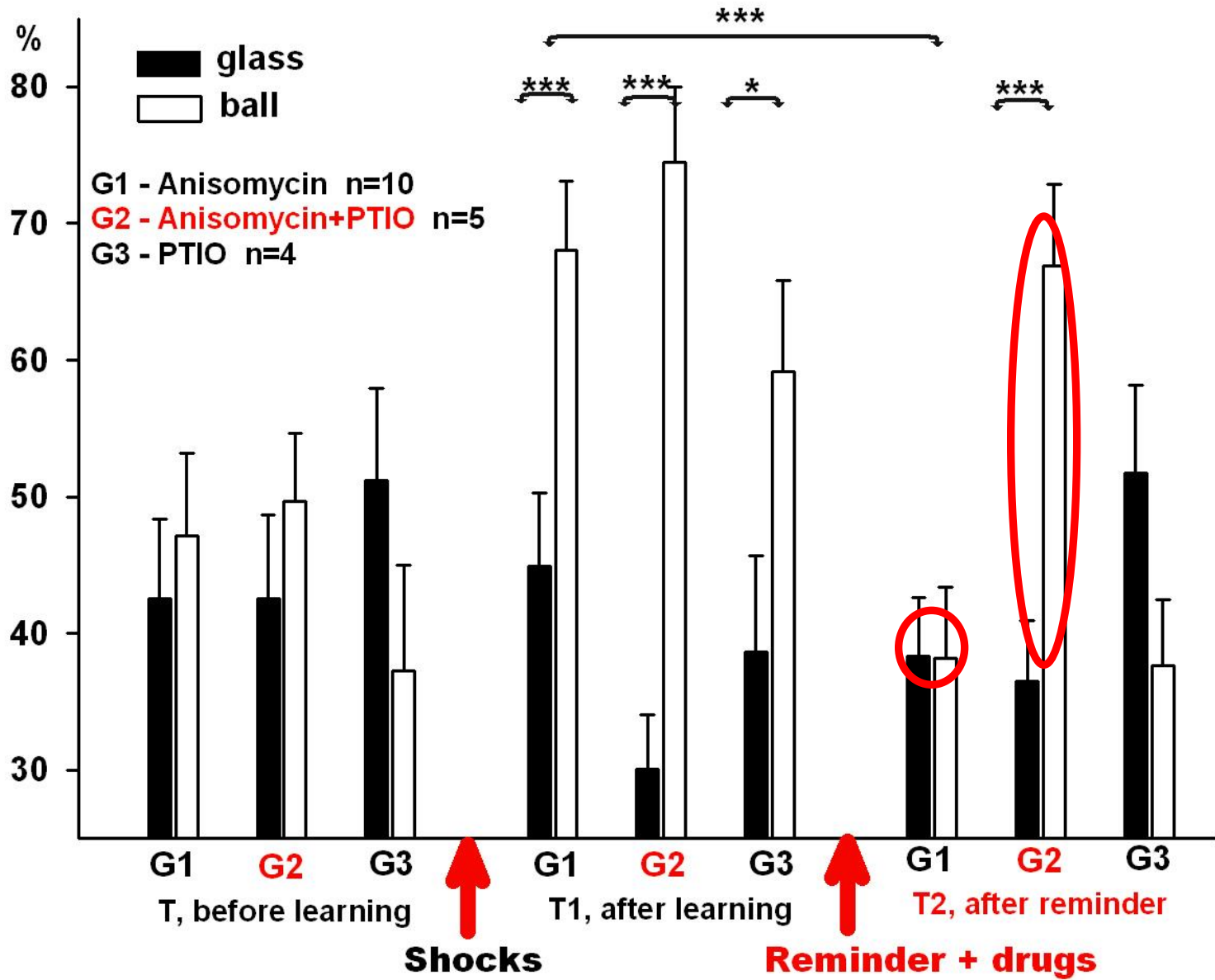


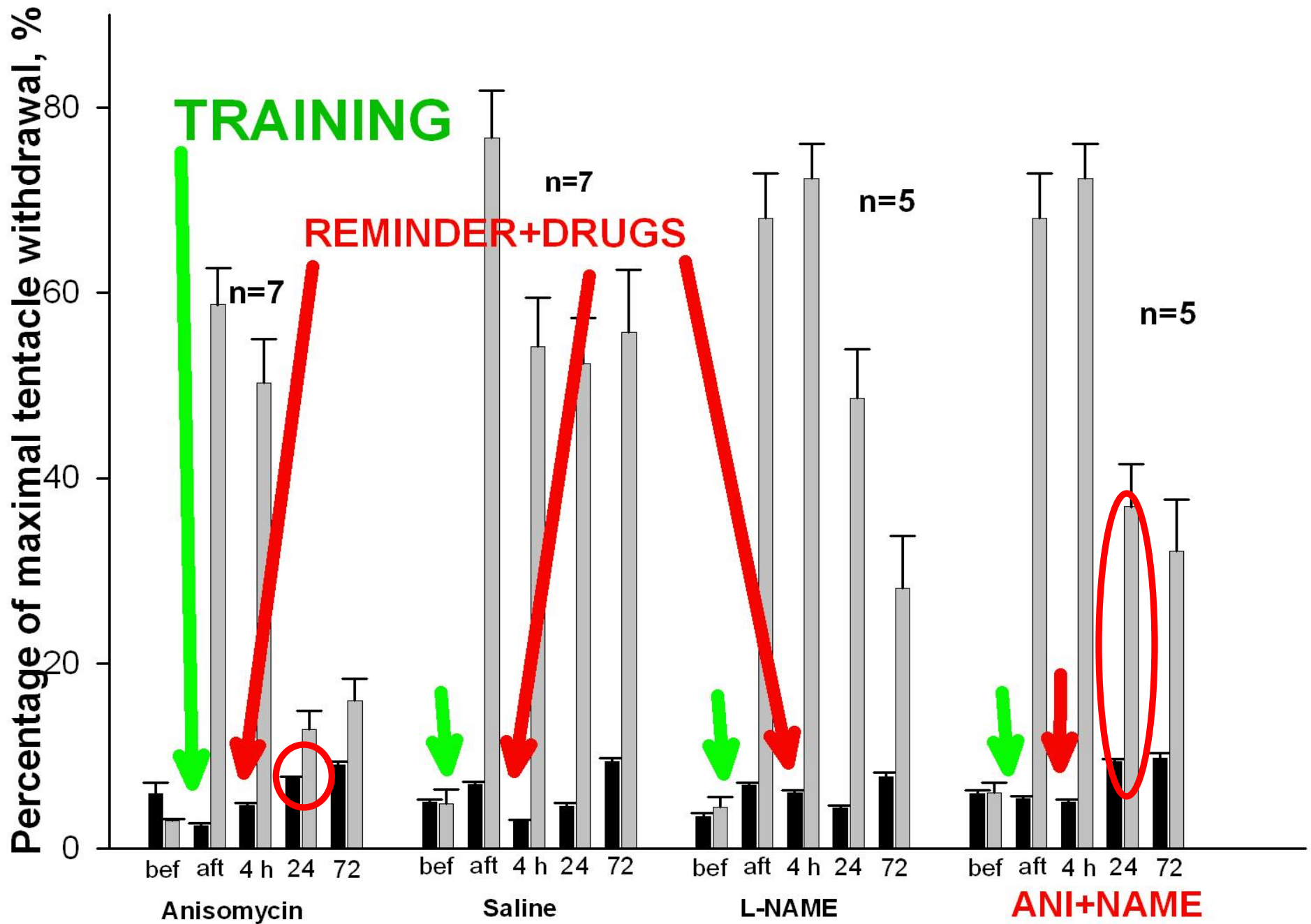
Protocol of a context conditioning experiment with anisomycin/L-NNA injections 20 min before the reminding. T, T1, T2 - tests for context conditioning.

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.



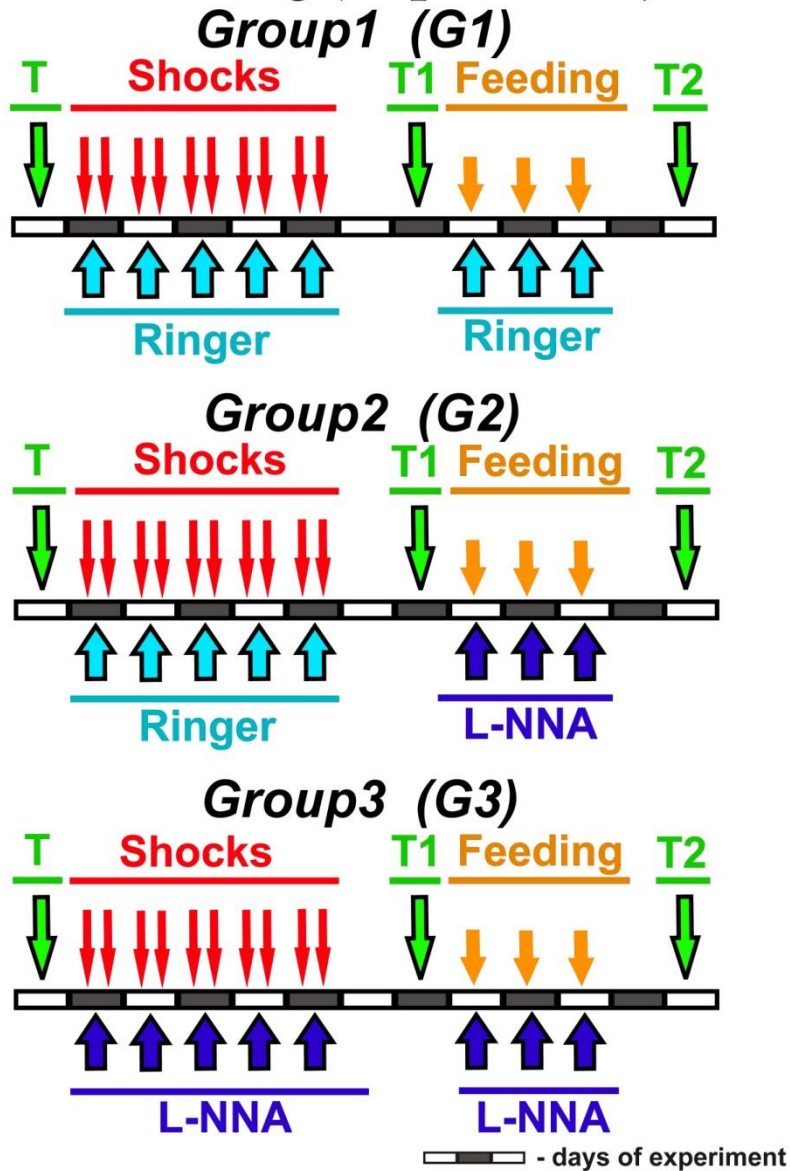


- Блокада синтеза нитрооксида блокирует реконсолидацию – нет стирания «старой» памяти

Возможные механизмы:

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

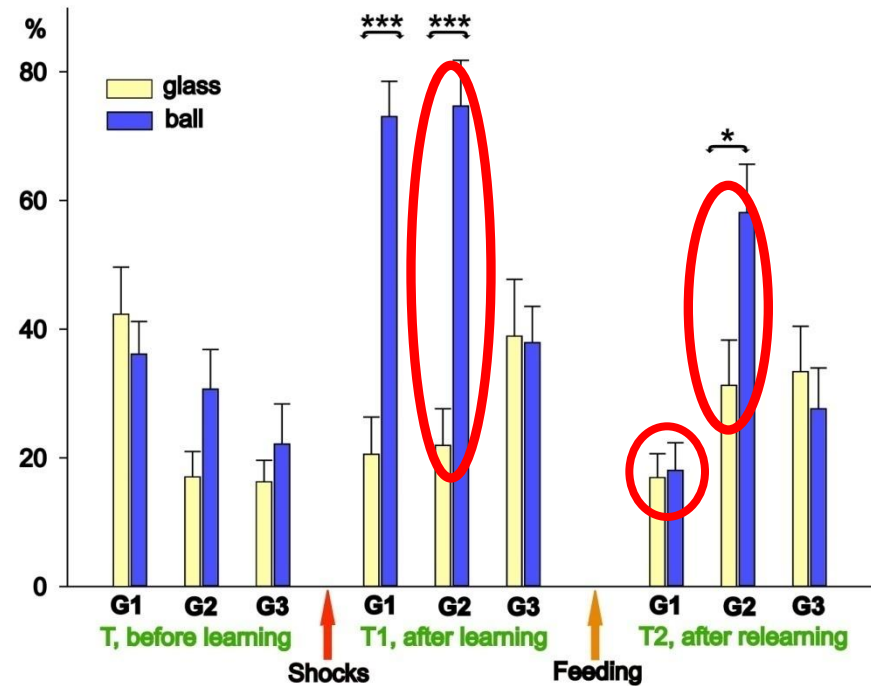
Fig.2 Relearning (Experiment 1)



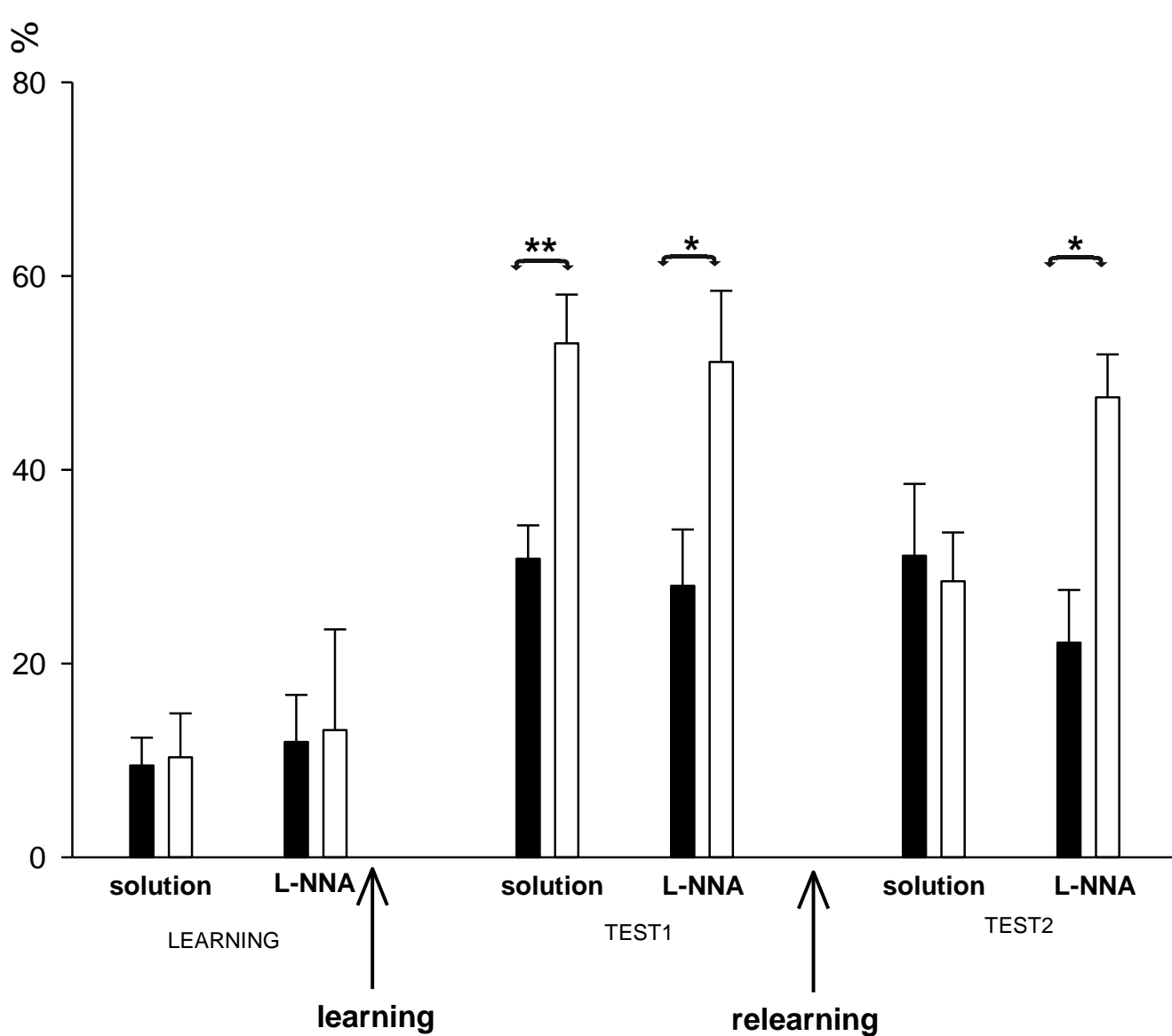
Protocol of context conditioning experiment with L-NNA/saline injections. T, T1, T2 - tests for context conditioning.

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.



■ exploration
□ sound

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



ПЕРЕОБУЧЕНИЕ
У КРЫС

Test 1 – ПОСЛЕ
ОБУЧЕНИЯ

Test 2 – ПОСЛЕ
ПЕРЕОБУЧЕНИЯ

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!

