

С.Н. Шнитко, А.Л. Стринкевич

МЕХАНИЗМЫ НЕРВНОЙ ПАМЯТИ. Сообщение 4. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ХРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ

Военно-медицинский факультет в БГМУ

Образовавшиеся новые синапсы обеспечивают облегченное прохождение нервного импульса по новому треку. В масштабах нейронных сетей это приводит к возникновению нового сочетания паттернов нейронной активности – то есть к формированию нового про-

странственно-временного образа-воспоминания. Однако устойчивость этих образов во времени, как уже упоминалось, различна – некоторые из них исчезают достаточно быстро, некоторые существуют годами. Основная причина – различное время существования синапсов.

Так, например, типичный сенсорный нейрон улитки *Aplysia* имеет примерно 1200 варикозных синаптических расширения, после обучения это число удваивается до 2600, а со временем вновь снижается до уровня примерно 1500 синапсов [11]. Элиминации синапсов обусловлена ограниченным временем существования отдельных молекул, участвующих в поддержании его функциональной активности. Например, время обмена рецепторов NMDA в естественных условиях – примерно 5 дней [14]. Период полураспада отдельных mRNA колеблется в пределах от нескольких минут до многих часов и даже дней [2], а период полураспада наиболее стабильных белков – от суток до 1 месяца [3]. Вероятно, в случае длительно хранимых воспоминаний эти молекулы после разрушения подвергаются замене. Но тогда возникает вопрос – каким образом изменения, обусловленные однократной активацией указанных выше молекулярных каскадов, могут поддерживать структурную и функциональную стабильность синапсов при таком динамичном обмене их структурных компонентов?

Оксид азота

При рассмотрении этого аспекта консолидации памяти нельзя не упомянуть об оксиде азота (NO), которой отводится важная роль в механизмах консолидации памяти [5, 6, 8, 10, 12, 18]. Синтез этих молекул осуществляют только специализированные ферменты – NO-синтазы. Из трех изоферментов NO-синтаз в нейронах преобладает нейронная NO-синтаза – ncNOS. Активация гена ncNOS происходит при связывании его регуляторной области с теми факторами транскрипции, активация которых имеет место при поступлении новой информации, а именно CREB, AP-1 и др. Это позволяет отнести ncNOS к группе поздних генов, задействованных в процессе формирования LTM. Экспрессия гена ncNOS характерна для глутаматных нейронов, что также подтверждает важность каскада ncNOS в механизмах памяти [5].

Так же как и ряд других продуктов поздних генов, ncNOS функционирует в примембранных богатых филаментозными структурами участках (например, как уже упоминалось – в PSD). Это определяется отличительной особенностью ncNOS – наличием N-концевого домена (PDZ), отвечающего за связывание фермента с мембранными гликопротеидными комплексами и его синаптическую компартментализацию. При этом фермент становится активным только после антипараллельной димеризации субъединиц, которая инициируется связыванием одной молекулы CaM с каждым мономером. Как и в случае других ферментативных реакций в нервных клетках, активация ncNOS регулируется внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} . Субстрат для ncNOS – L-аргинин, одним из продуктов окисления которого и является NO [5, 6].

Основные «положительные» качества NO, позволившие отнести эту молекулу к разряду нейротрансмиттеров – это низкая молекулярная масса, отсутствие заряда и, как следствие, способность быстро и практически беспрепятственно проникать через клеточные мембраны и межклеточное пространство. При этом NO – высоко активная молекула. Время полужизни NO в водном растворе составляет несколько часов, а *in vivo* – не более 5 минут, что указывает на высокую скорость реакций NO с клеточными компонентами. Растворимость NO значительно выше в липидной среде, поэтому одно из основных проявлений его клеточного действия – нитрозилирование тиольных групп – направ-

лено прежде всего на белки, входящие в состав клеточной мембраны [5, 6].

Единственный специфический рецептор NO в клетке – цитоплазматический изофермент гуанилатциклаза (guanylyl cyclase – GC). (Помимо NO, только угарный газ (CO), хотя и в значительно меньшей степени, может активировать GC). NO взаимодействует с гемовой группой GC, что изменяет конформацию ее активного центра и запускает синтез cGMP (в присутствии NO синтез cGMP GC-ой возрастает в 400 раз). В свою очередь cGMP-зависимая протеинкиназа (cGMP-dependent protein kinase – PKG) регулирует активность многих внутриклеточных сигнальных систем. И несмотря на непродолжительность PKG-зависимой активации (PKG быстро разрушается cGMP-зависимой фосфодиэстеразой), эти сигнальные пути приводят к активации факторов транскрипции и экспрессии ряда генов. Результатом деятельности NO-зависимого каскада является фосфорилирование MAPK (активация Ras путем нитрозилирования), факторов транскрипции CREB, C/EBP, AP-1 и др., экспрессия генов *c-jun*, *c-fos*, *junB* и других. То есть, одним из конечных эффектов NO-каскада в нейронах является запуск сигнальных путей, которые, во-первых, обеспечивают процесс консолидации долговременных воспоминаний, а во-вторых – активируют ген ncNOS [5, 6].

Образуется некий замкнутый круг: при поступлении новой информации повышается активность ncNOS, а действие NO запускает процессы, облегчающие процесс запоминания новых данных. То есть, поступление новой информации, активация ncNOS и повышение уровня NO взаимно поддерживают друг друга [18]. Так, экспериментально установлено, например, что сенсорная депривация приводит к снижению экспрессии ncNOS [8]. С другой стороны, образовавшийся при возбуждении нейрона NO, свободно перемещаясь на расстояние до 150 мкм от места образования, инициирует описанные выше реакции не только в нейроне, где он синтезирован, но и в близлежащих клетках (в том числе пресинаптических). Активация этих каскадов в соседних нейронах облегчает прохождение нервного импульса по данной локальной нейронной цепи, обуславливает генерацию LTP и эффект синаптической пластичности.

SRR

Действие NO возможно имеет важное значение и в механизме SRR, обеспечивающем периодическую активацию NMDA рецепторов и, как следствие, поддержание всего последующего каскада реакций [14, 17]. В свою очередь регулярный запуск всей цепи цитоплазматических и внутриядерных реакций поддерживает структурную и, как следствие, функциональную стабильность синапсов во времени.

На формирование SRR оказывают влияние, во-первых – относительная важность того или иного стимула, во-вторых – частота вспоминания этого стимула и, в-третьих – подсознательное «оживление» этого стимула во время сна. В то же время в нейронной сети могут сохраняться и мало значимые стимулы (несмотря на неспособность их вспомнить), что проявляется отчетливым сформированным ответом при их случайном предъявлении [17]. Следует отметить, что в механизме SRR важная роль принадлежит гиппокампу, который служит координатором совместного возбуждения корковых нейронов [14].

Весьма интересные исследования по данной пробле-

ме были проведены Beggs J.M. et al. (2004) [7]. В ходе эксперимента глассины корковых нейронов крысы культивировались на подложке с 60 микроэлектродными (каждый с отдельным каналом) в течение 4 недель. Запись внеклеточных локальных потенциалов делалась ежедневно в течение 10 часов. В течение часа каждая культура произвела в среднем 4736 ± 2769 паттернов нейронной активности, которые подразделялись на 30 ± 14 различных статистически значимых семейства. Несмотря на такое большое количество образцов деятельности 78% паттернов, произведенных данной культурой, даже через 10 продолжали сохраняться в том же виде, что и в начале записи [7]. Иными словами, в нейронных культурах существует механизм, обуславливающий спонтанную генерацию нервных импульсов и их прохождение по строго определенному трафику, что находит свое отражение в пространственно-временной стабильности паттернов нейронной активности.

Несмотря на экспериментально доказанную значимость механизм SRR в консолидации памяти, конкретный механизм генерации нервных импульсов в одной и той же нейронной цепи без предъявления внешних стимулов остается неизвестным. Возможная роль NO в протекании данного механизма заключается в стимуляции в нейронах-мишенях (как пресинаптических, так и постсинаптических) всего каскада молекулярных реакций (от конформационных перестроек рецепторов и синтеза циклических нуклеотидов, до непосредственного влияния на активность факторов транскрипции), обеспечивающих готовность определенной последовательности нервных клеток (трека) к генерации, передаче и восприятию сигналов. При этом эффект синаптической пластичности при действии NO и запуске механизма SRR играет важную роль не только при консолидации новой информации, но, возможно, и в случае припоминания уже сформированных воспоминаний [17].

Роль сна в консолидации LTM

Значение сна в формировании долгосрочных воспоминаний обсуждалось неоднократно. Так, например, одна из теорий предполагает, что в фазе быстрого сна происходит закрепление долговременных воспоминаний [4]. Экспериментально доказано, что нейроны, активированные в ходе эксперимента на запоминание, во время сна достоверно более активны, чем те нервные клетки, активность которых в ходе эксперимента не изменялась [15]. Паттерны нейронной активности, зарегистрированные в течение поведенческих эпизодов, воспроизводятся в течение последующего периода сна, тогда как в предыдущих периодах сна таких паттернов не наблюдалось [9, 13]. С другой стороны, у крыс, лишенных сна (в особенности его быстрой фазы) в течение 72 часов, подавляется LTP в области CA1 и dentate gyrus гиппокампа и нарушается формирование памяти [4, 16]. Все эти данные свидетельствуют о несомненной важности сна в процессах обучения и запоминания, однако конкретный механизм влияния сна на консолидацию LTM остается неизвестным.

Изменения в геноме нейрона

Структурно-функциональная стабильность синапсов может поддерживаться также за счет модификаций генома нейронов, например, при метилировании DNA. Эти изменения, причем в ряде случаев – пожизненные, могут обеспечивать длительное функционирование строго определенных генов. Возможность такого избирательного включения (или выключения) какого-либо синтетического процесса

доказана на примере многих генетических изменений в раннем онтогенезе [1]. Усиление процессов метилирования DNA отмечается и в ходе экспериментов на обучение, что подтверждает их значимость в механизме консолидации долговременных воспоминаний. При этом максимум интенсивности процессов метилирования DNA зафиксирован на 2-3 часу после опытов, а нормализация уровня – через несколько суток [3].

Литература

1. Александрова, Е. М., Зарайский, А. Г. Молекулярные механизмы раннего нейrogenеза позвоночных // Молекул. биол. 2000. Т. 34. № 4. С. 584 – 596.
2. Ельская, А. В. Регуляция белкового синтеза у высших организмов: факты и гипотезы // Молекул. биол. 1999. Т. 33. № 6. С. 1043 – 1053.
3. Механизмы памяти / И. П. Ашмарин, Ю. С. Бородин, П. В. Бундзен и др. // Руковод. по физиол., отв. ред. Г.А. Вартанян. Л.: Наука, 1987. 432 с.
4. Правдивцев, В. А., Яснецов, В. В., Козлов, С. Б. и соавт. // Основы системных механизмов высшей нервной деятельности. Смоленск, 1997. 119 с.
5. Турпаев, К. Т. Роль окиси азота в передаче сигнала между клетками // Молекул. биол. 1998. Т. 32. № 4. С. 581 – 591.
6. Турпаев, К. Т., Литвинов, Д. Ю. Редокс-зависимая регуляция экспрессии генов, индуцируемых окисью азота // Молекул. биол. 2004. Т. 38. № 1. С. 56 – 68.
7. Beggs, J.M., Plenz, D. Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for many hours in cortical slice cultures // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. № 22. P. 5216 – 5229.
8. Damage to the vestibular inner ear causes long-term changes in neuronal nitric oxide synthase expression in the rat hippocampus / Y. Zheng, A. Horii, I. Appleton et al // Neuroscience. 2001. Vol. 105. № 1. P. 1 – 5.
9. Dave, A.S., Margoliash, D. Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning // Science. 2000. Vol. 290. P. 812 – 816.
10. Jodar, L., Kaneto, H. Synaptic plasticity: stairway to memory / Jpn. J. Pharmacol. 1995. Vol. 68. № 4. P. 359 – 387.
11. Kandel, E.R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses // Science. 2001. Vol. 294. № 5544. P. 1030 – 1038.
12. Menzel, R., Muller, U. Learning and memory in honeybees: from behavior to neural substrates // Annu. Rev. Neurosci. 1996. № 19. P. 379 – 404.
13. Nadasy, Z. Spike sequences and their consequences // J. Physiol. Paris. 2000. Vol. 94. № 5-6. P. 505 – 524.
14. NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation / E. Shimizu, Y.P. Tang, C. Rampon, J.Z. Tsien // Science. 2000. Vol. 290. P. 1170 – 1174.
15. Skaggs, W.E., McNaughton, B.L. Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience // Science. 1996. Vol. 271. № 5257. P. 1870-1873.
16. Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons / C.M. McDermott, G.J. La Hoste, C. Chen et al. // J. Neurosci. 2003. Vol. 23. № 29. P. 9687 – 9695.
17. Wittenberg, G.M., Sullivan, M.R., Tsien, J.Z. Synaptic reentry reinforcement based network model for long-term memory consolidation // Hippocampus. 2002. Vol. 12. № 5. P. 637 – 647.
18. Zhang, S., Chen, J., Wang, S. Spatial learning and memory induce up-regulation of nitric oxide-producing neurons in rat brain // Brain Res. 1998. Vol. 301. № 1-2. P. 101 – 106.