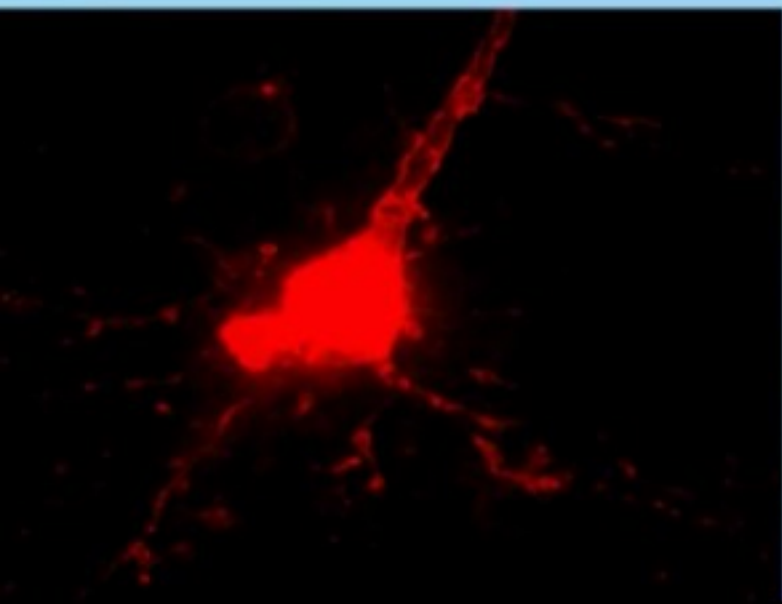


# ***Память человеческая и не человеческая (память животных)***

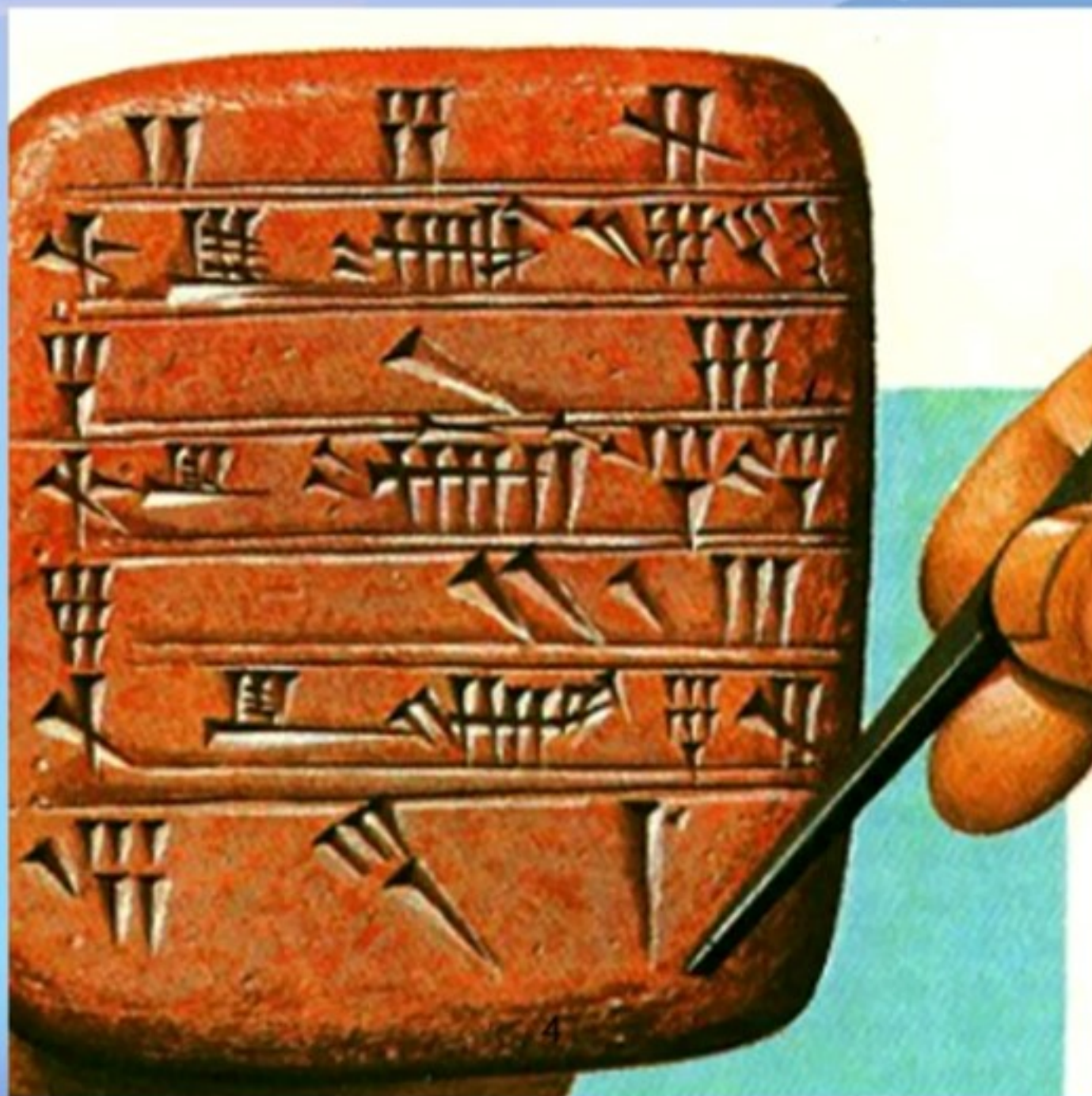
П. Балабан

Институт высшей  
нервной деятельности  
и нейрофизиологии  
Российской академии  
наук





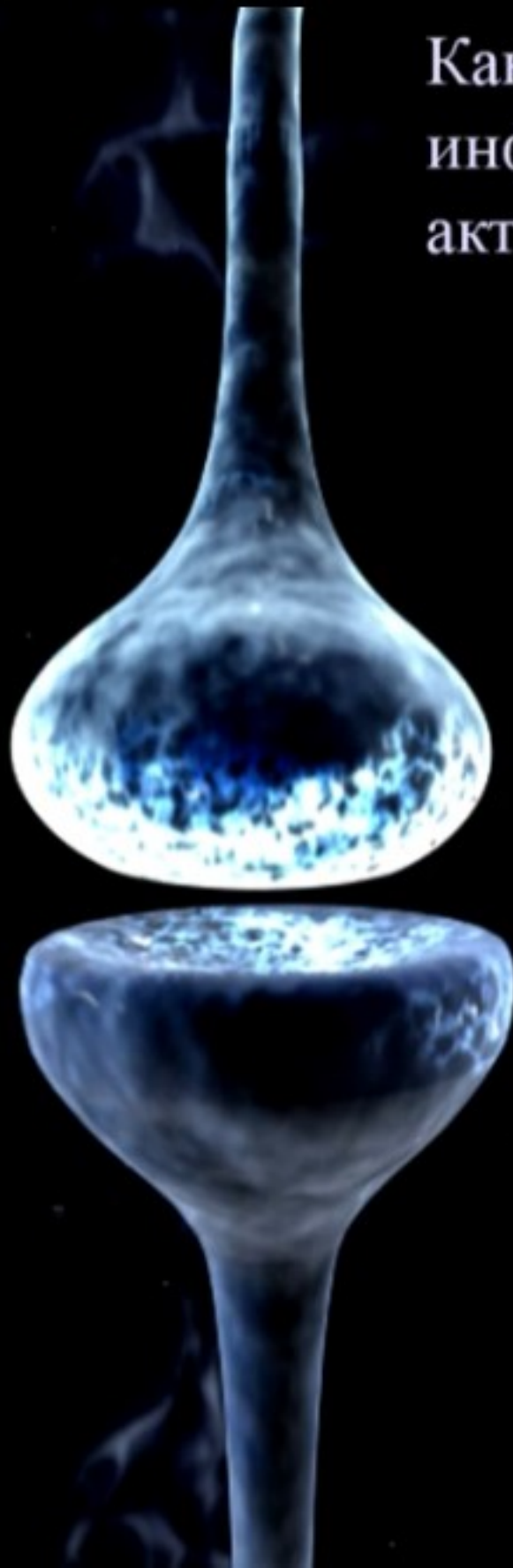
Память – это много информации на «складе»,  
которой мы пользуемся по мере надобности- ?



- Память – результат обучения
- Память – способ адаптации к меняющимся условиям
- Память: кратковременная, промежуточная, долговременная
- Основной механизм долговременной памяти – синаптическая пластичность



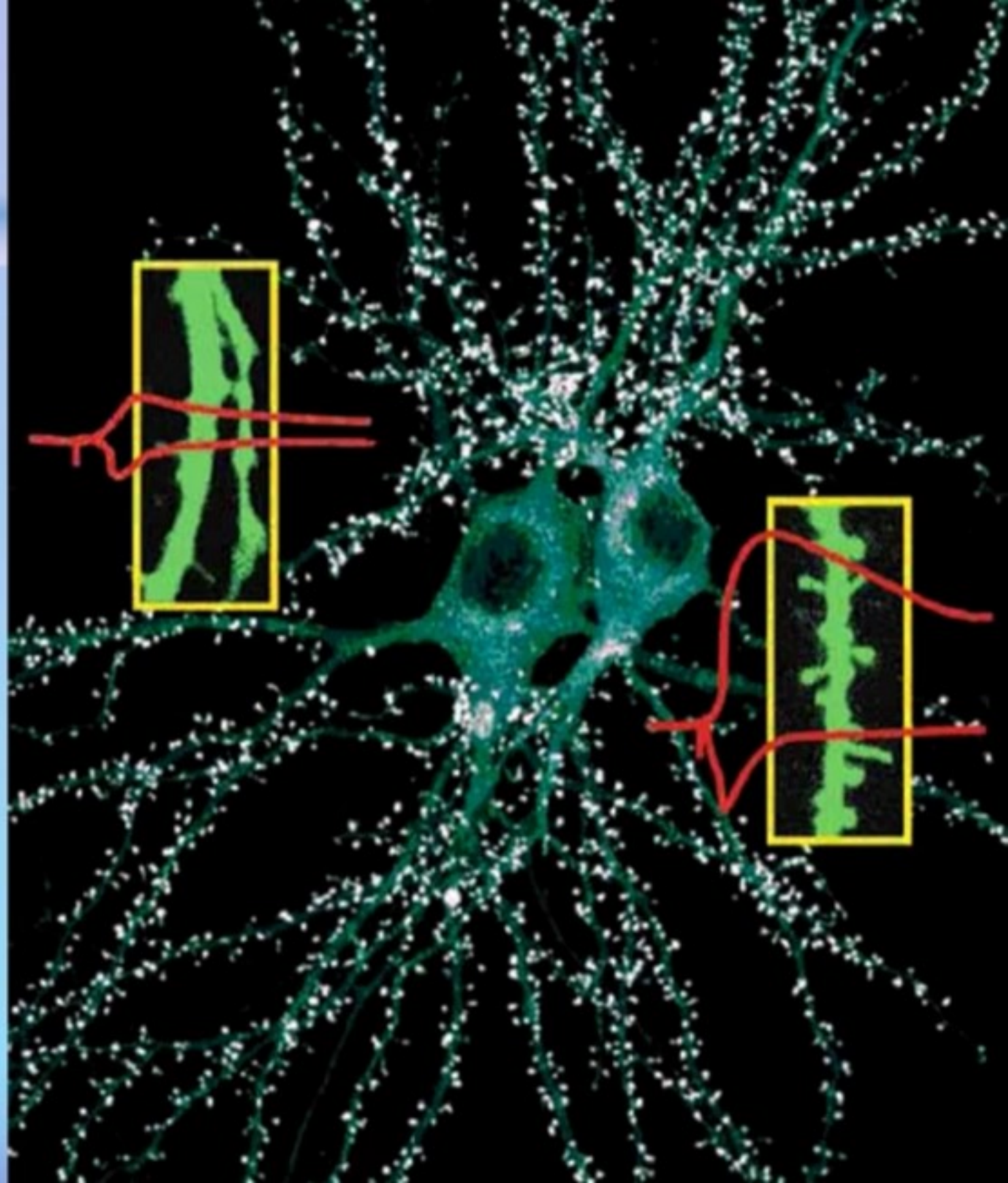
Как возникает и как хранится  
информация об изменении  
активности в синапсах?



Формирование новой  
памяти невозможно  
без синтеза белка.

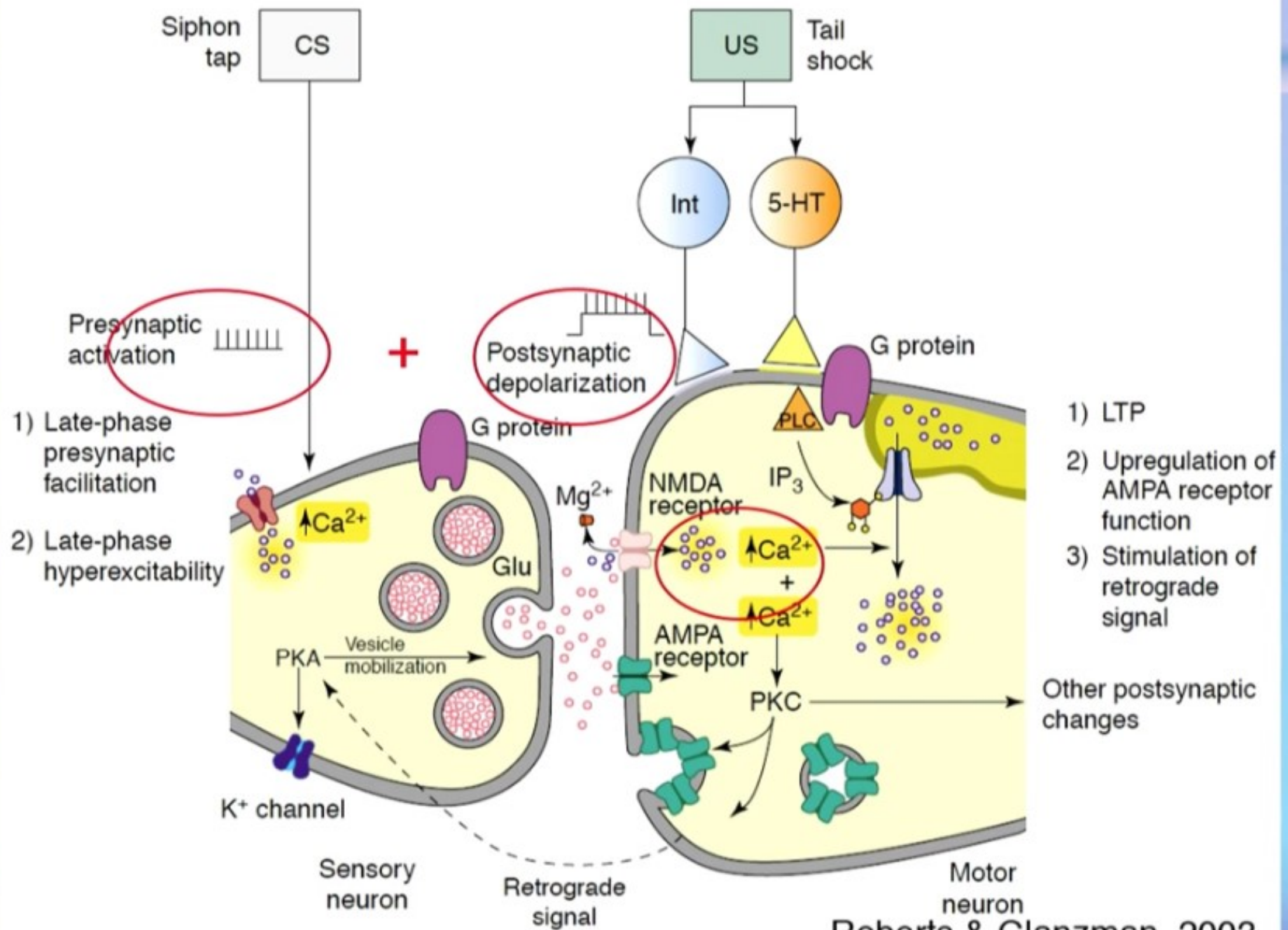
Среднее время жизни  
белковой молекулы –  
дни

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





# СИНАПТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭВОЛЮЦИОННО КОНСЕРВАТИВНЫ!



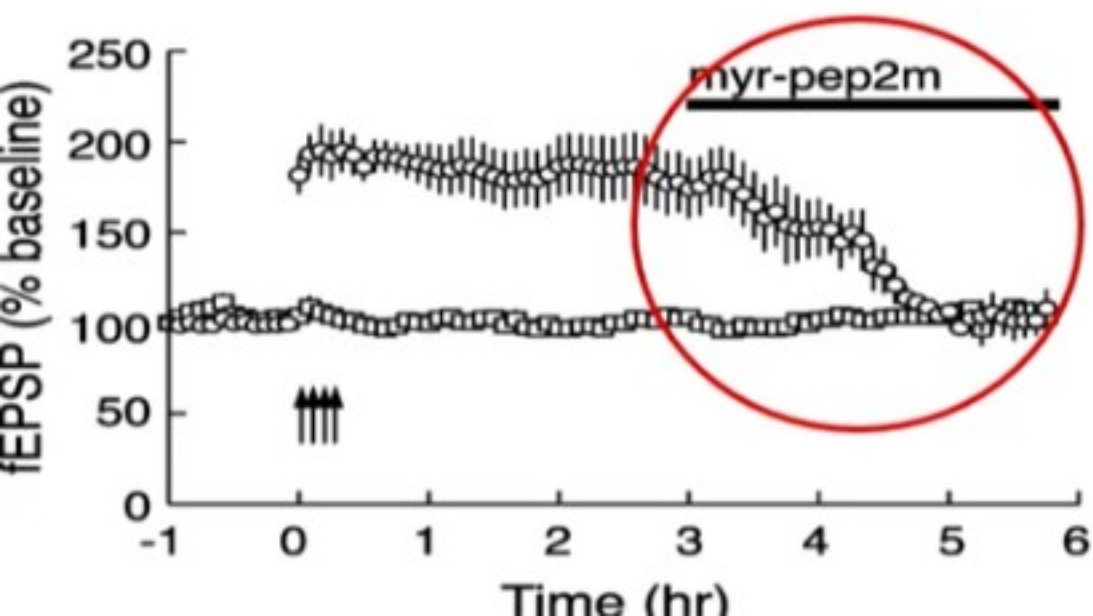


# Существуют ли таблетки для улучшения памяти?

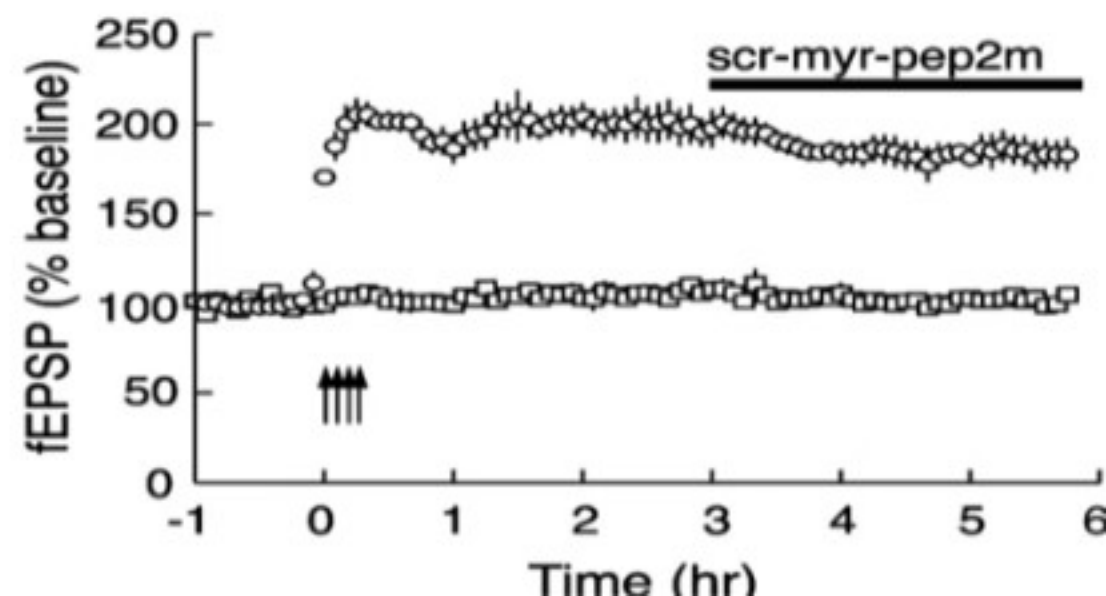
В марте 2009 года газета «Нью-Йорк таймс» торжественно объявила, что ученые из Медицинского центра в Бруклине под руководством доктора Сактора открыли **ОСНОВУ СТАБИЛЬНОСТИ: «молекулу памяти»**, воздействуя на которую можно будет вскоре стирать в мозгу человека любое нежелательное ему воспоминание, тем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

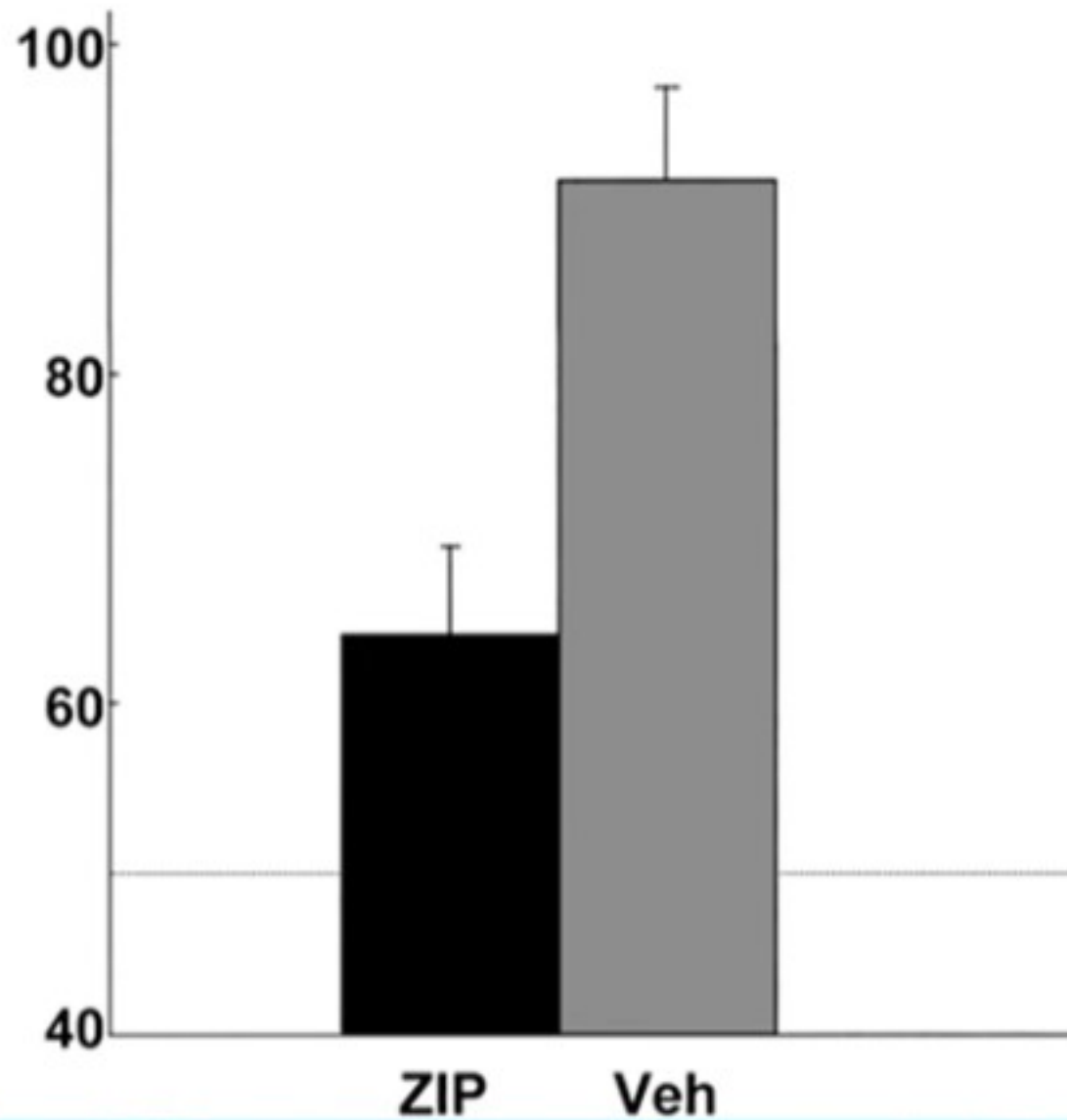
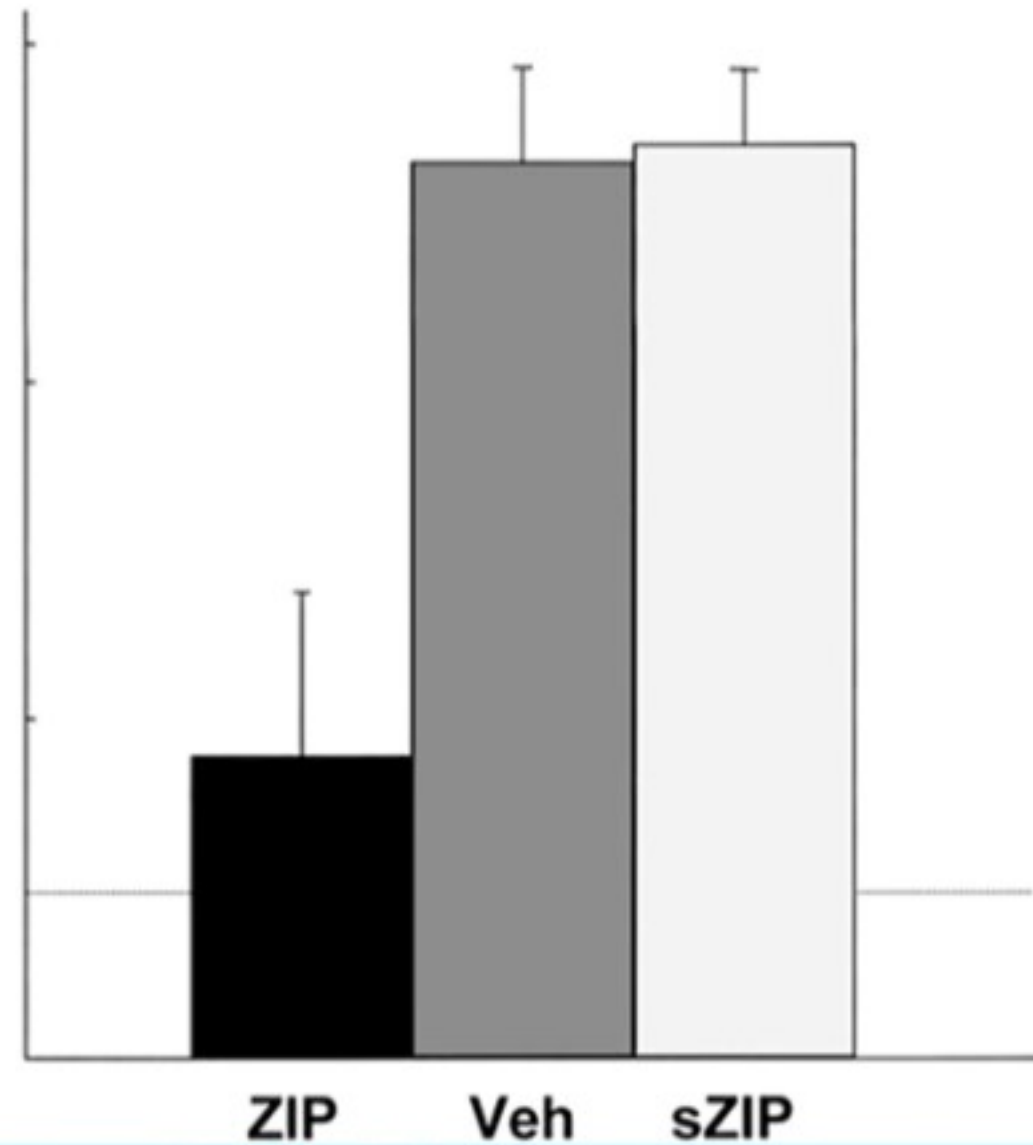
Фермент протеинкиназа **М-зета** считается одним из ключевых элементов механизма долговременной памяти (это было установлено несколько лет назад), однако более всего он — если верить авторам — интересен тем, что с его помощью сохраняются только комплексные воспоминания, детальная информация о совершенных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

**A**



**B**



**A****Aversion Index****B**

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.

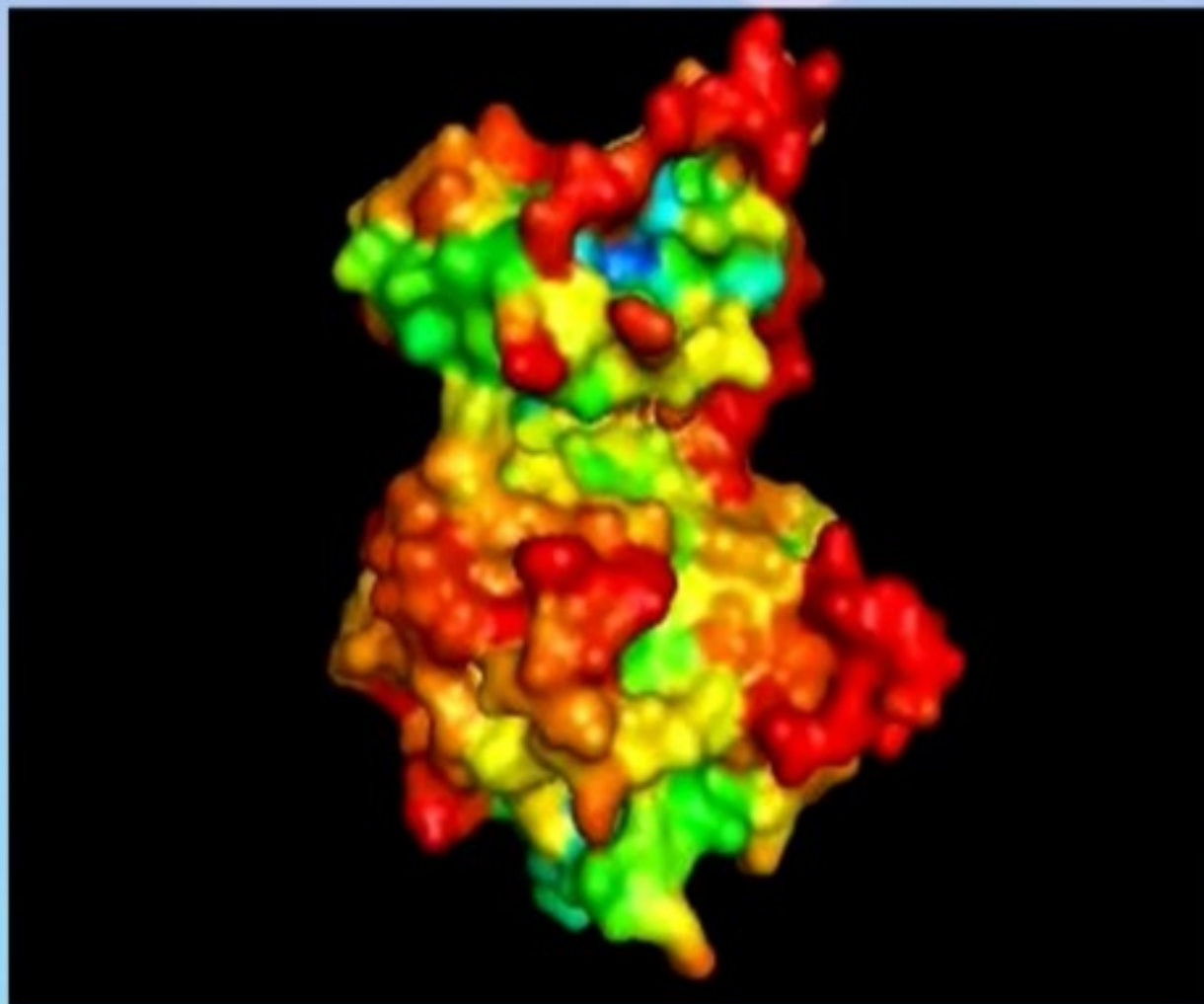


# РКmζ

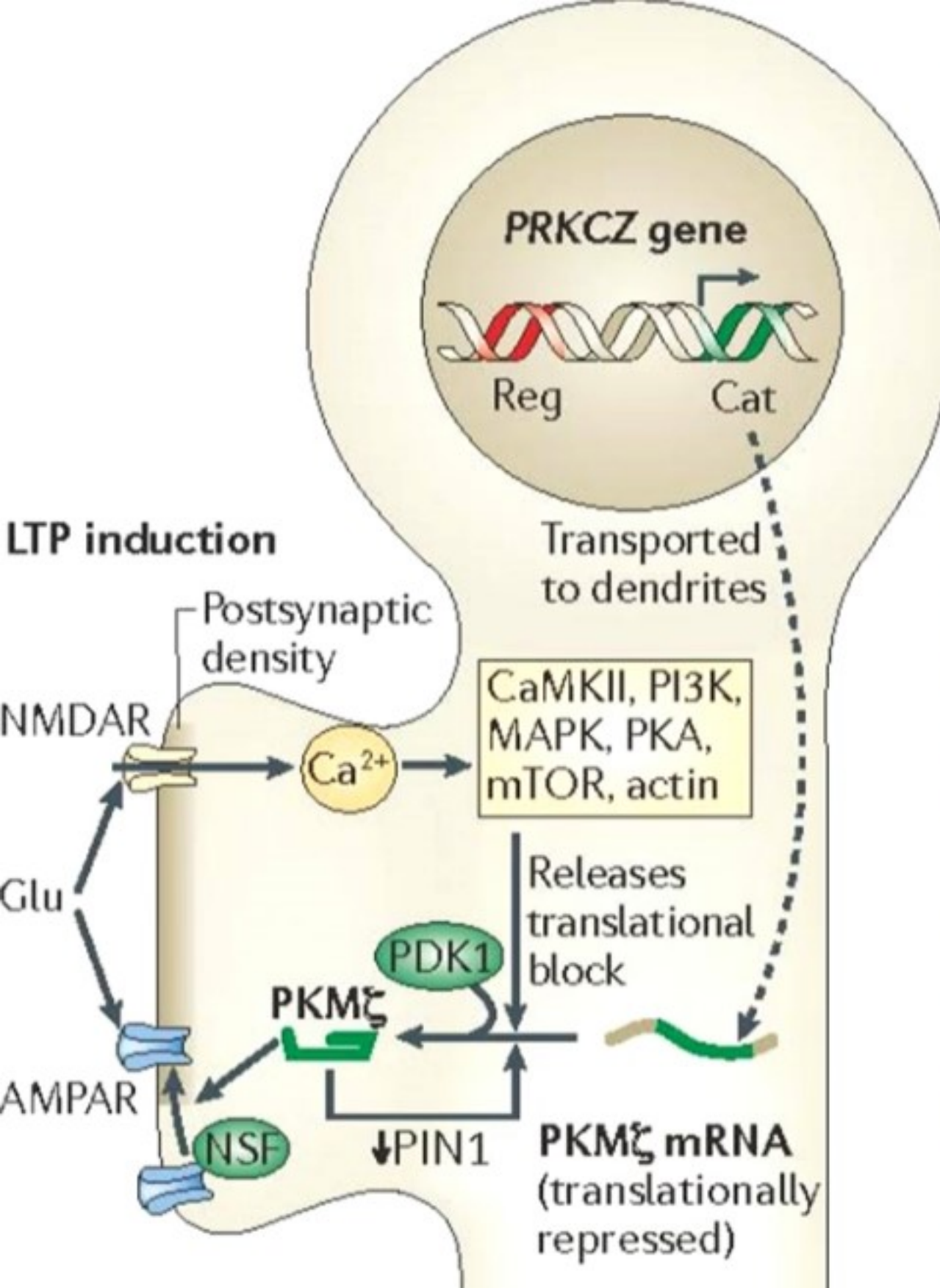
Протеин-киназа  
M zeta

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, Ca<sup>2+</sup>/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

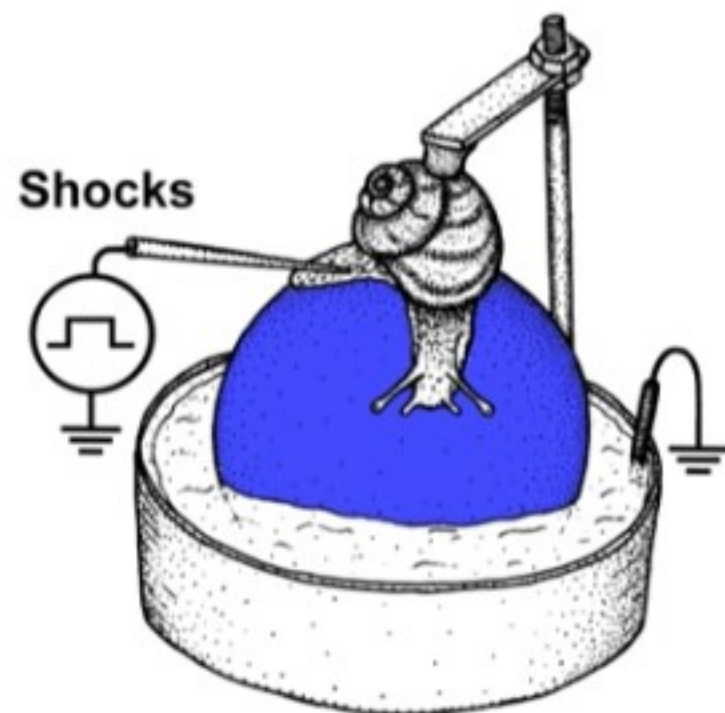


Исследования показали, что память образуется за несколько часов – дней, но после периода консолидации хранится постоянно путем локального самовоспроизведения белковых молекул.

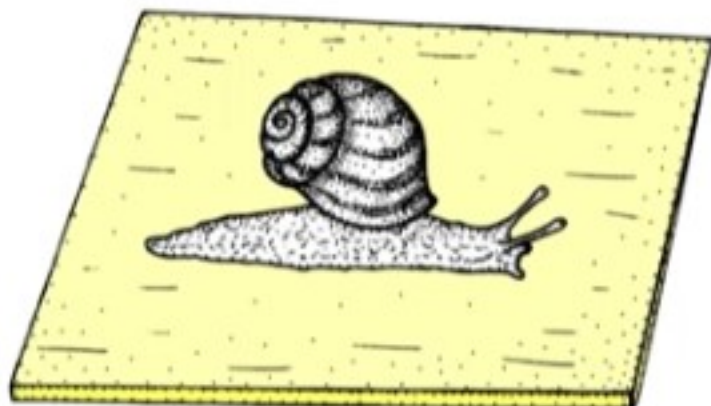
Другими словами, молекула PKMz остается критическим компонентом памяти постоянно и является основой стабильности памяти.

Fig.1

*Two different contexts: ball and glass*



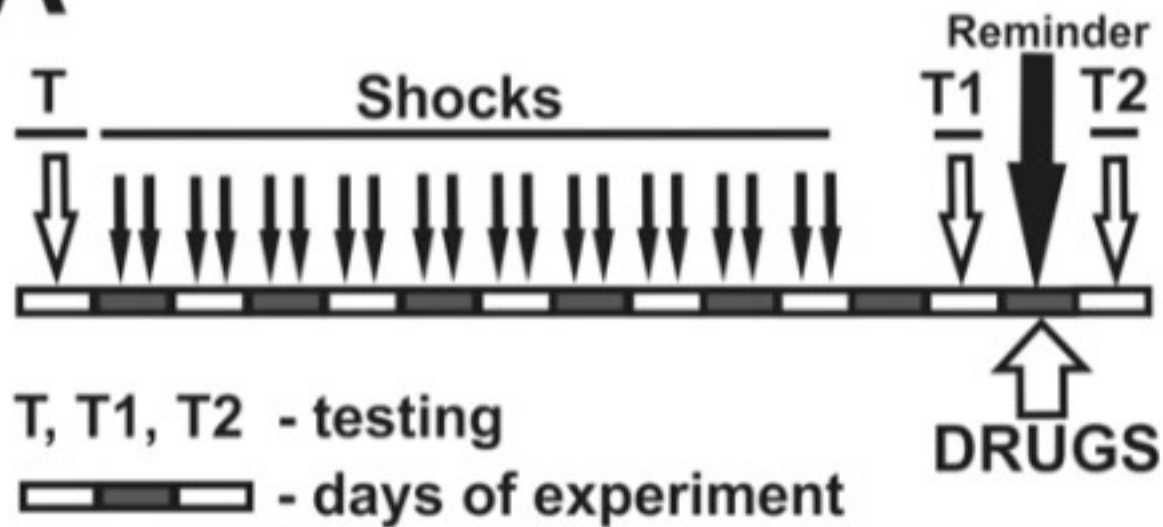
CONTEXT 1 (ON THE BALL)



CONTEXT 2 (ON THE GLASS)

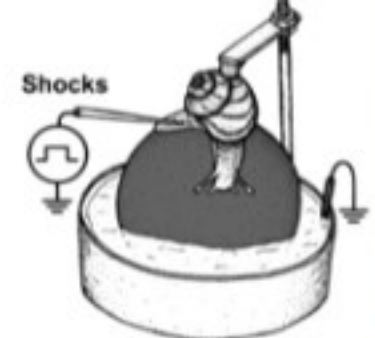
**Одинаково ли  
устроены хранилища  
памяти у разных  
животных?**



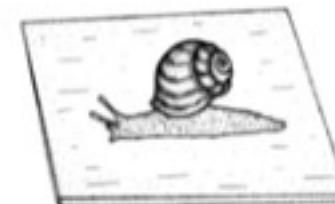
**A**

T, T1, T2 - testing

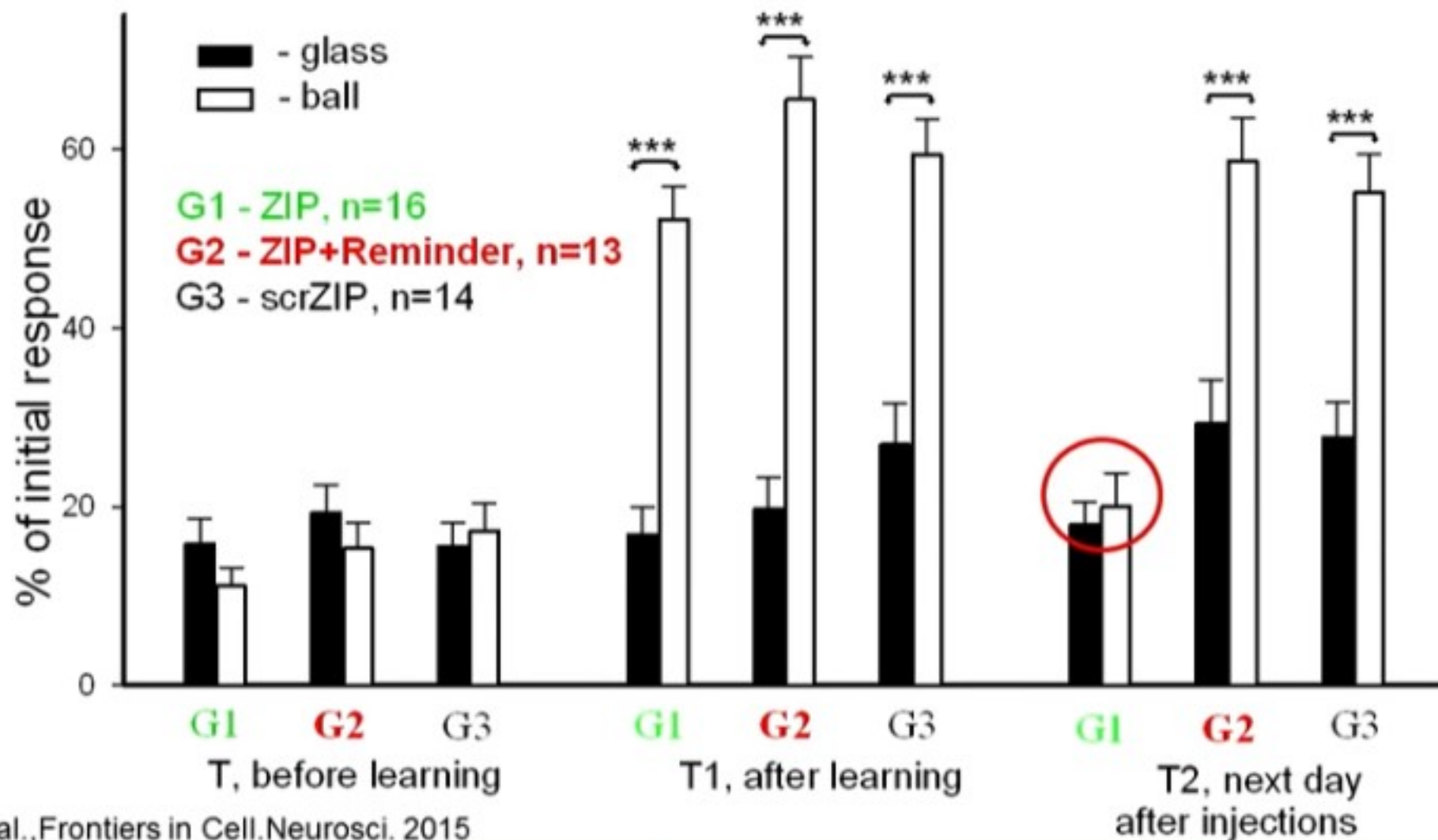
— - days of experiment

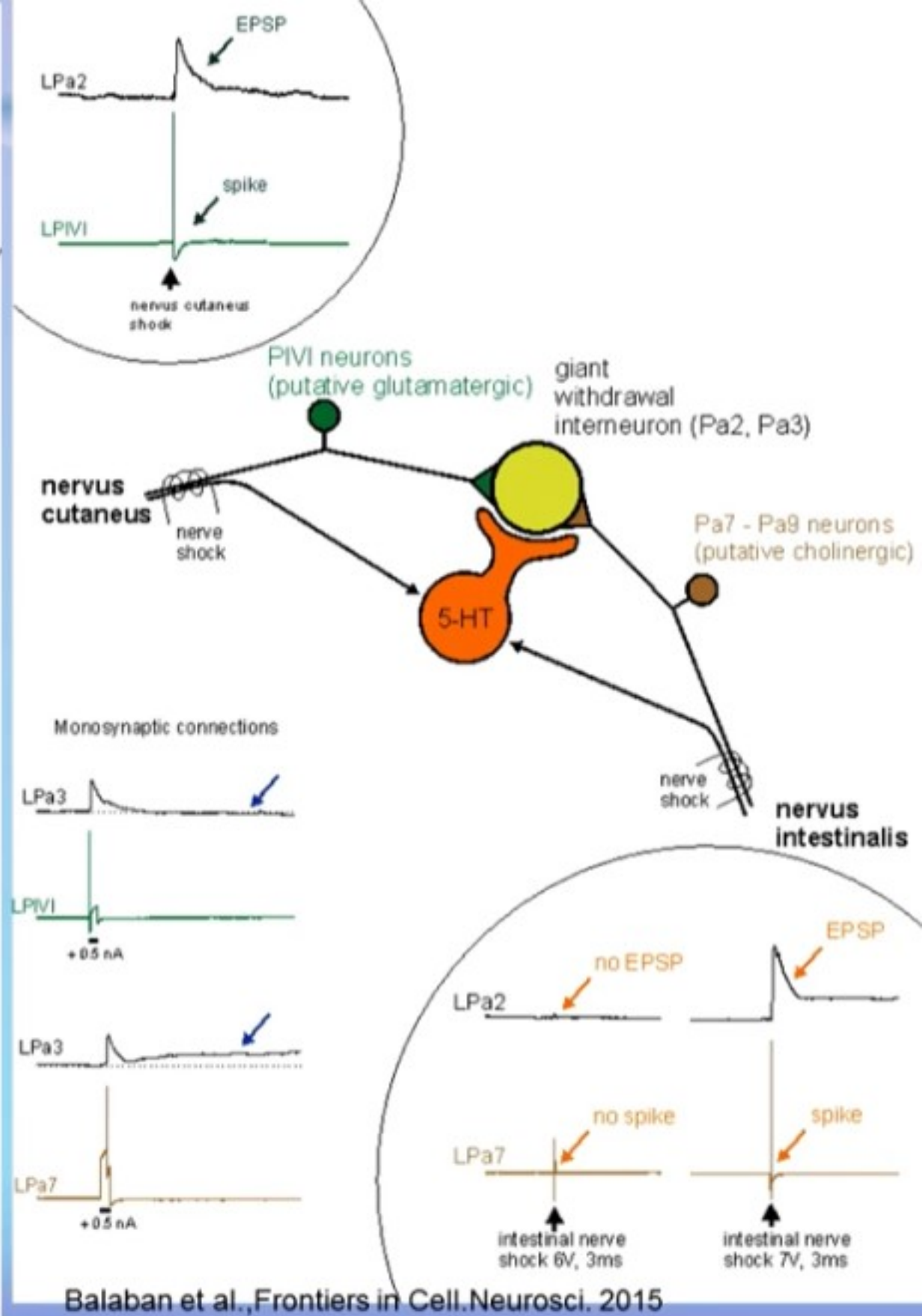
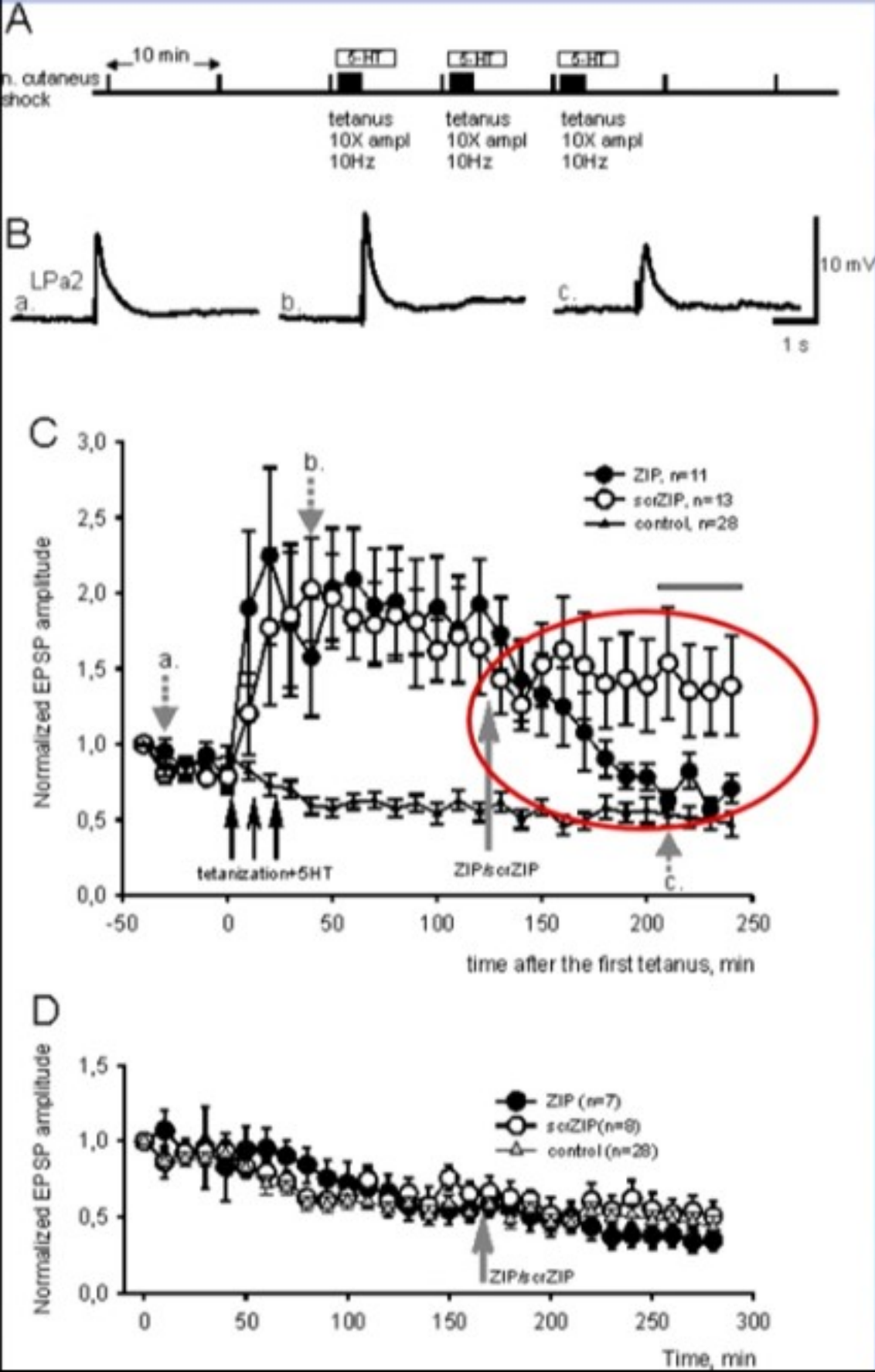


CONTEXT 1 (ON THE BALL)



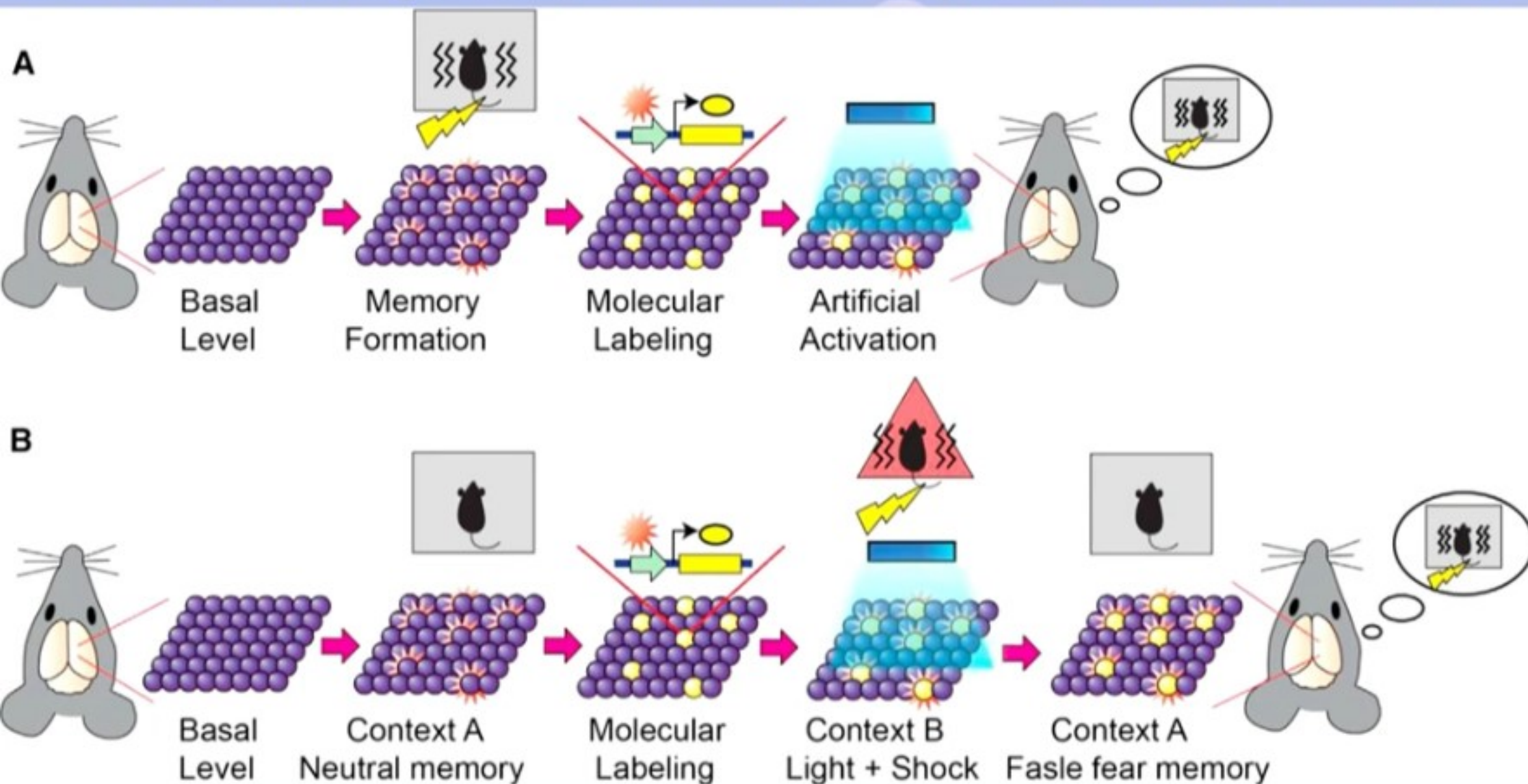
CONTEXT 2 (ON THE GLASS)







Можно ли стереть или искусственно создать в мозге живого организма память о том, чего не было?



**Memory Engram Cells Have Come of Age.** Neuron 87, September 2, 2015 Susumu Tonegawa, Xu Liu, S Ramirez, R Redondo

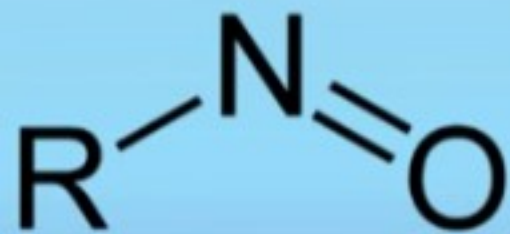
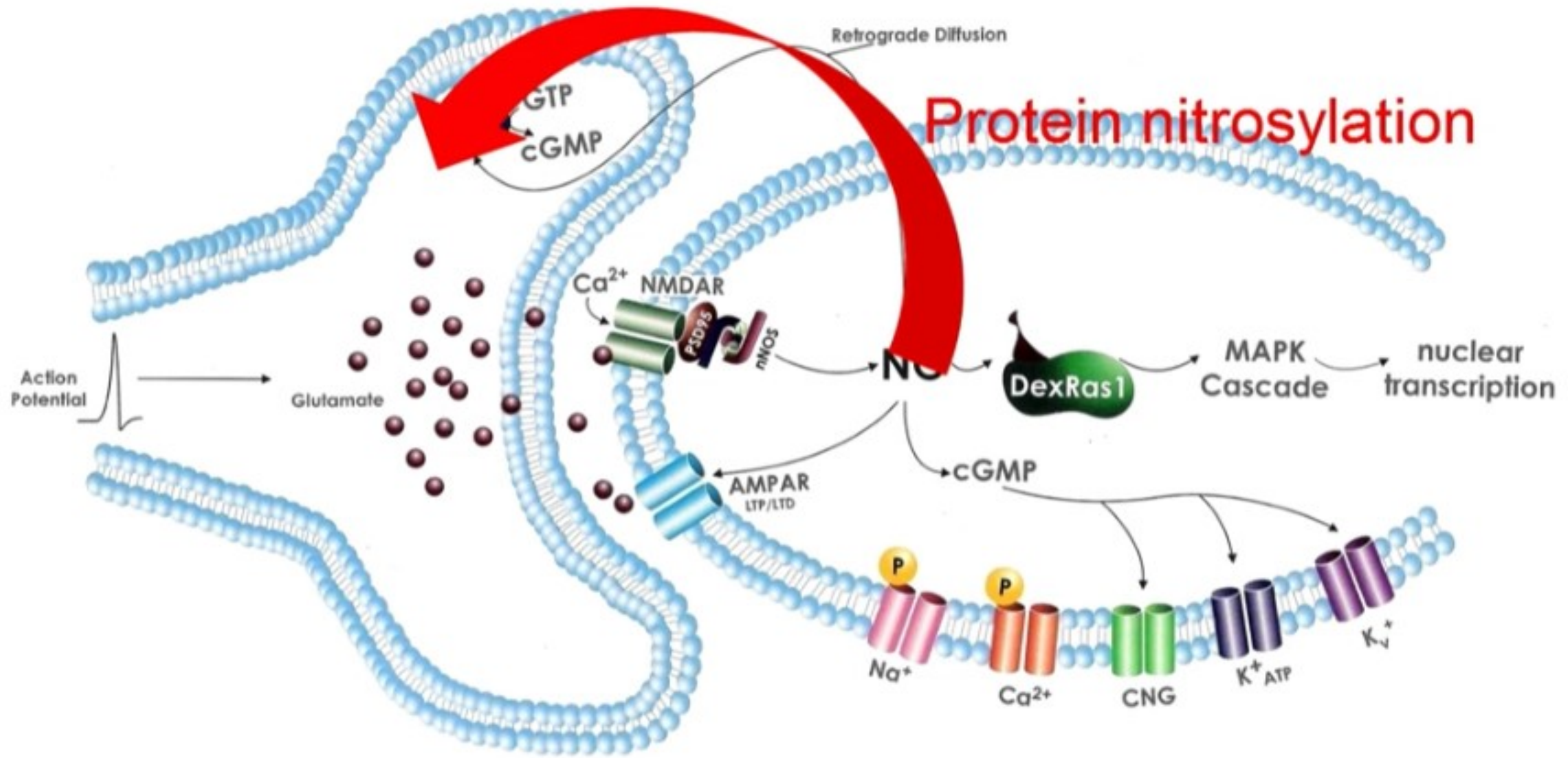
**Figure 2. Optogenetic Manipulations of Memory Engram Cell Populations** (A) Light activation of memory engram cell population caused memory recall. Neurons active during the formation of a contextual fear memory were labeled by ChR2. When these neurons were artificially activated by light stimulation in a different context, the animals displayed freezing behavior, indicating the recall of the previous context associated with fear.

(B) Generation of a false contextual fear memory. Neurons active in a neutral context were labeled with ChR2 and later reactivated by light in a different context while the animals simultaneously received foot shock. When the animals were returned to the original neutral context, they displayed fear response, indicating the recall of a false memory associating the neutral context and the foot shock.



- **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?**





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

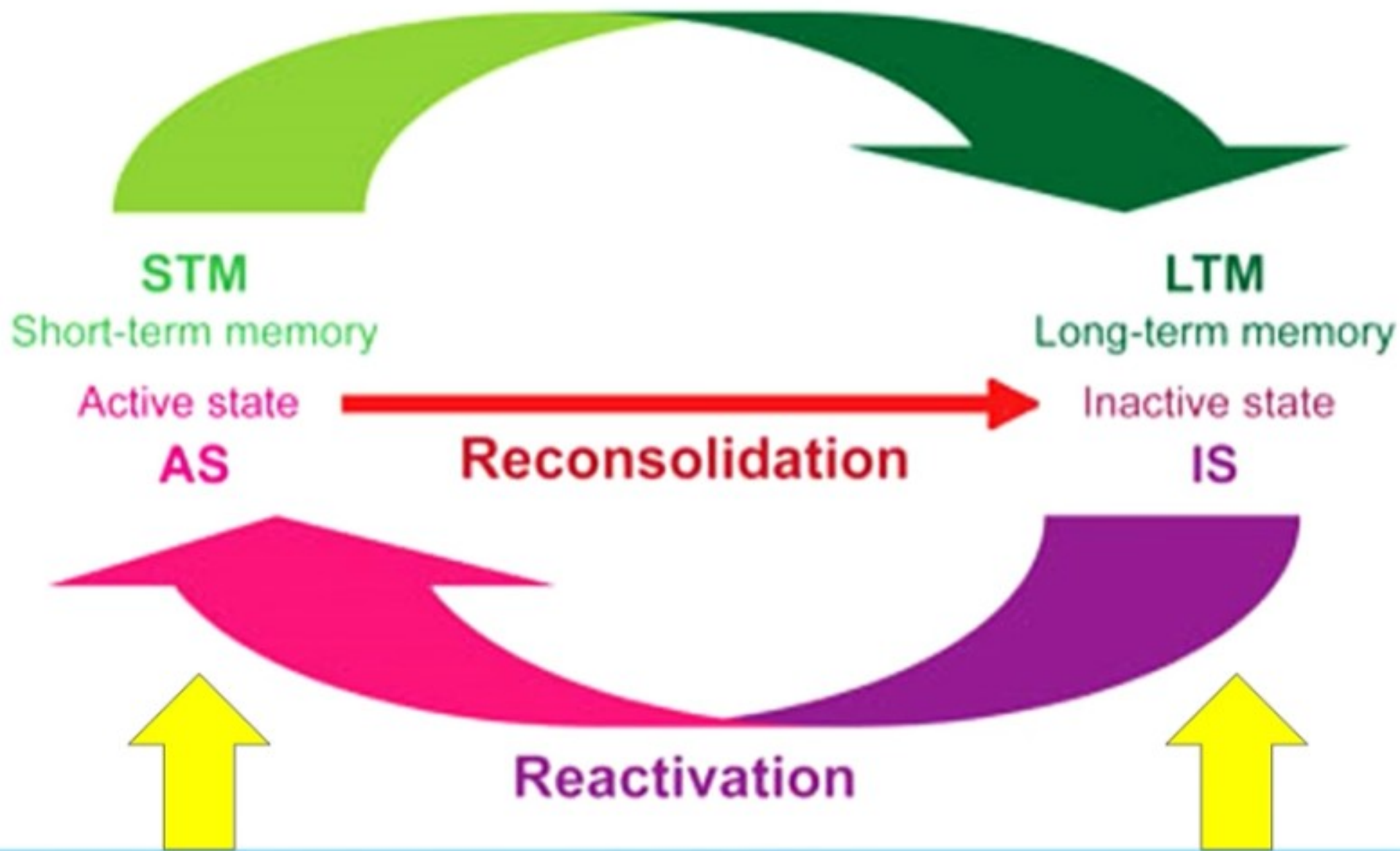
S-nitrosylation, discovered by Joseph Loscalzo, is an important biological reaction of nitric oxide; it refers to the conversion of thiol groups, including cysteine residues in proteins, to form S-nitrosothiols (RSNOs). S-Nitrosylation is a mechanism for dynamic, post-translational regulation of most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



- **Консолидация памяти** — гипотетический процесс, наблюдаемый сразу после образования начальной памяти и отражающий **формирование и стабилизацию** памяти
- **Реконсолидация** — процесс повторной стабилизации памяти, наблюдаемый при **активации памяти** и отражающий возможность изменения консолидированной памяти



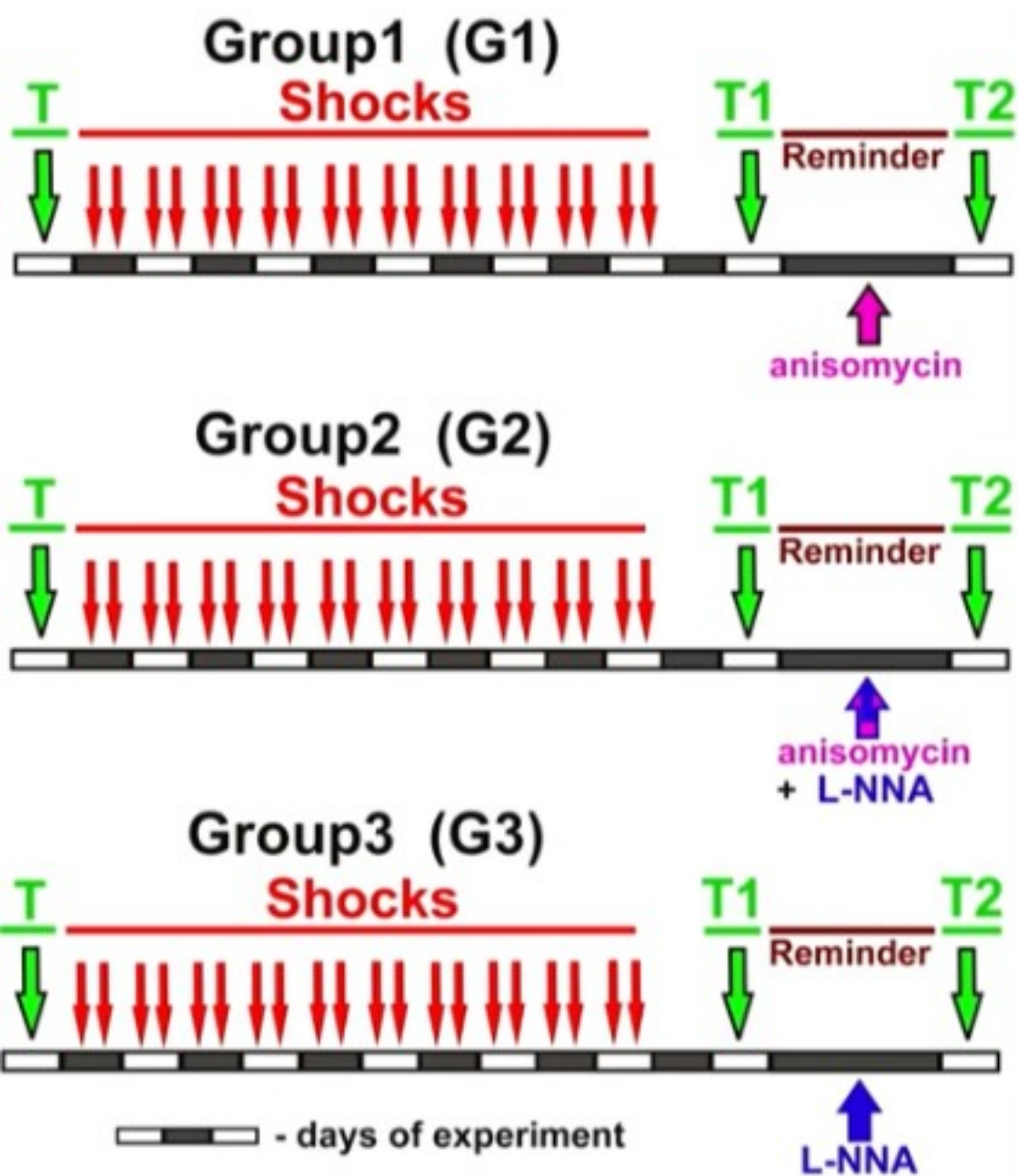
# Consolidation



**ЗАВИСИТ ОТ  
СИНТЕЗА БЕЛКА!**

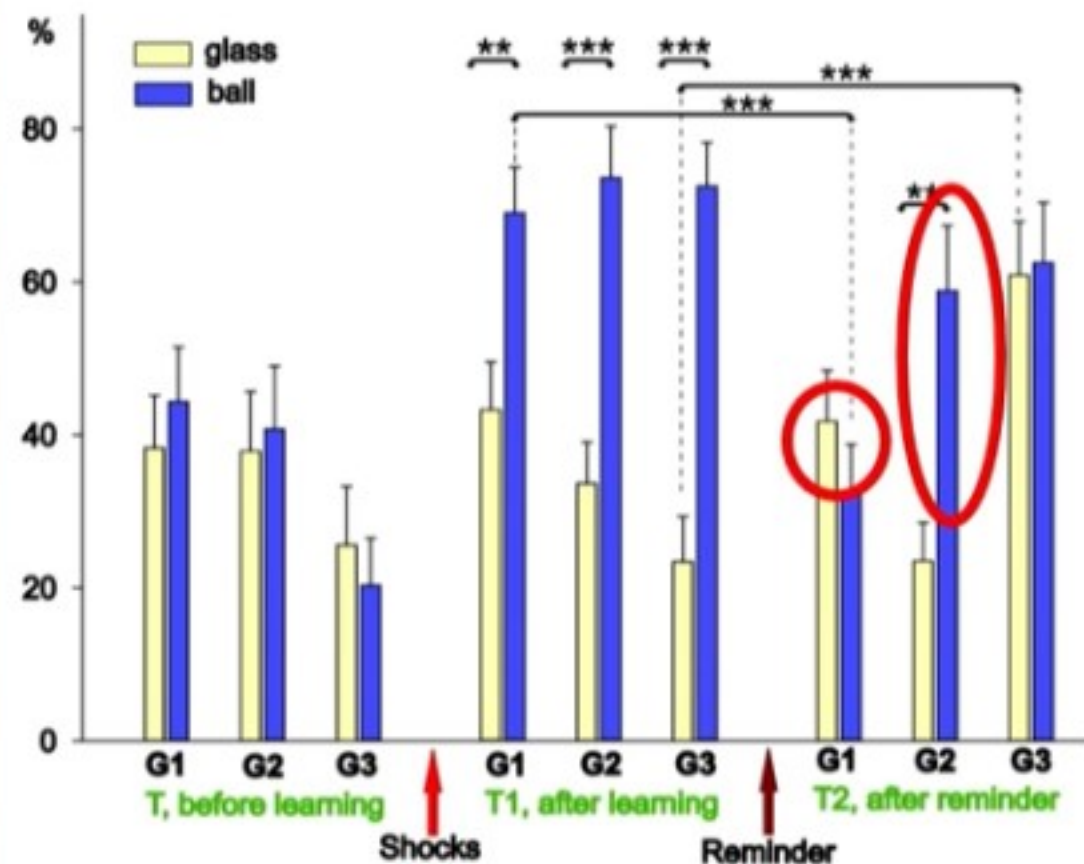
**НЕ ЗАВИСИТ ОТ  
СИНТЕЗА БЕЛКА!**

Fig. 4 *Reminder (Experiment 2)*



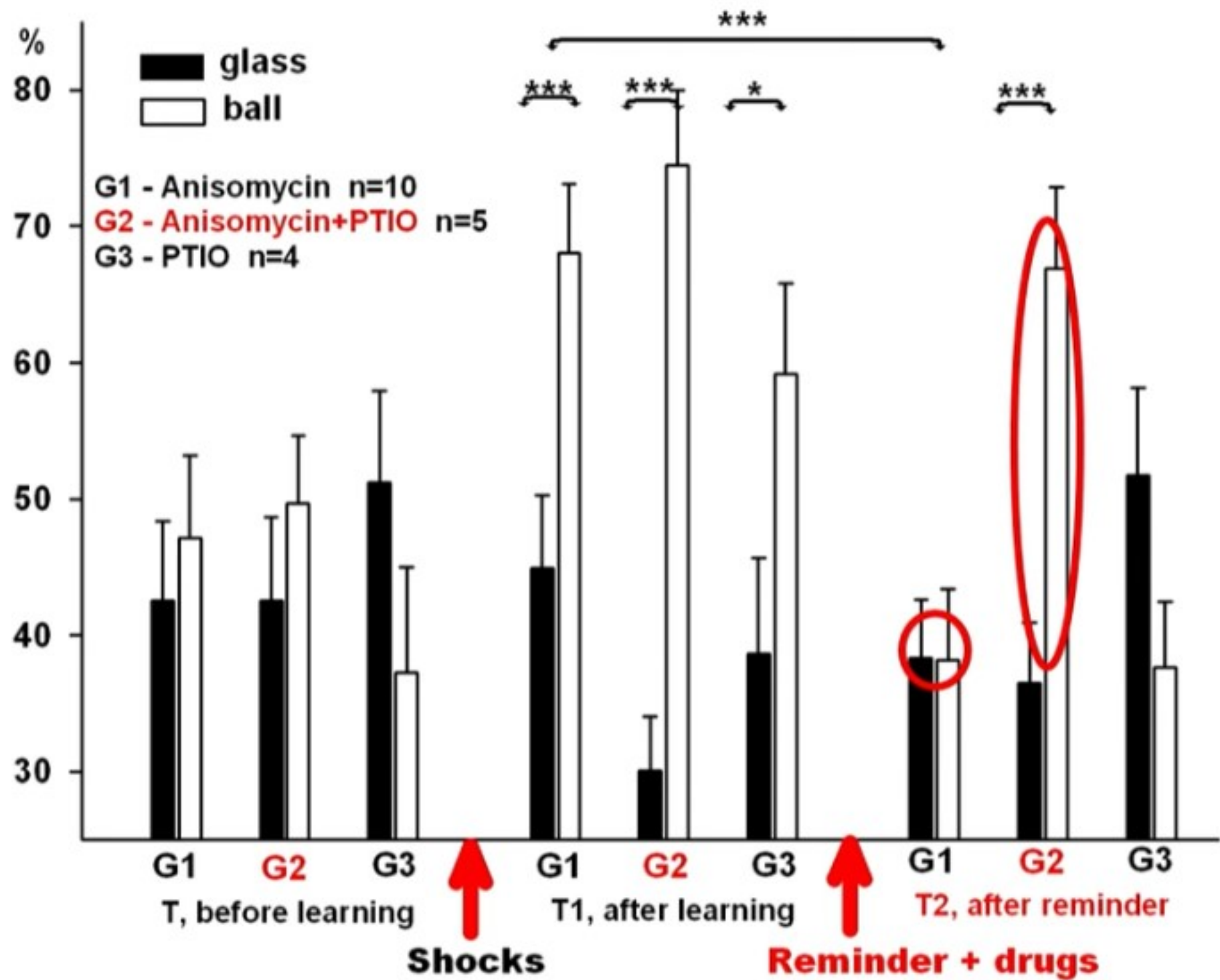
Protocol of a context conditioning experiment with anisomycin/L-NNA injections 20 min before the reminding. T, T1, T2 - tests for context conditioning.

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.





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

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





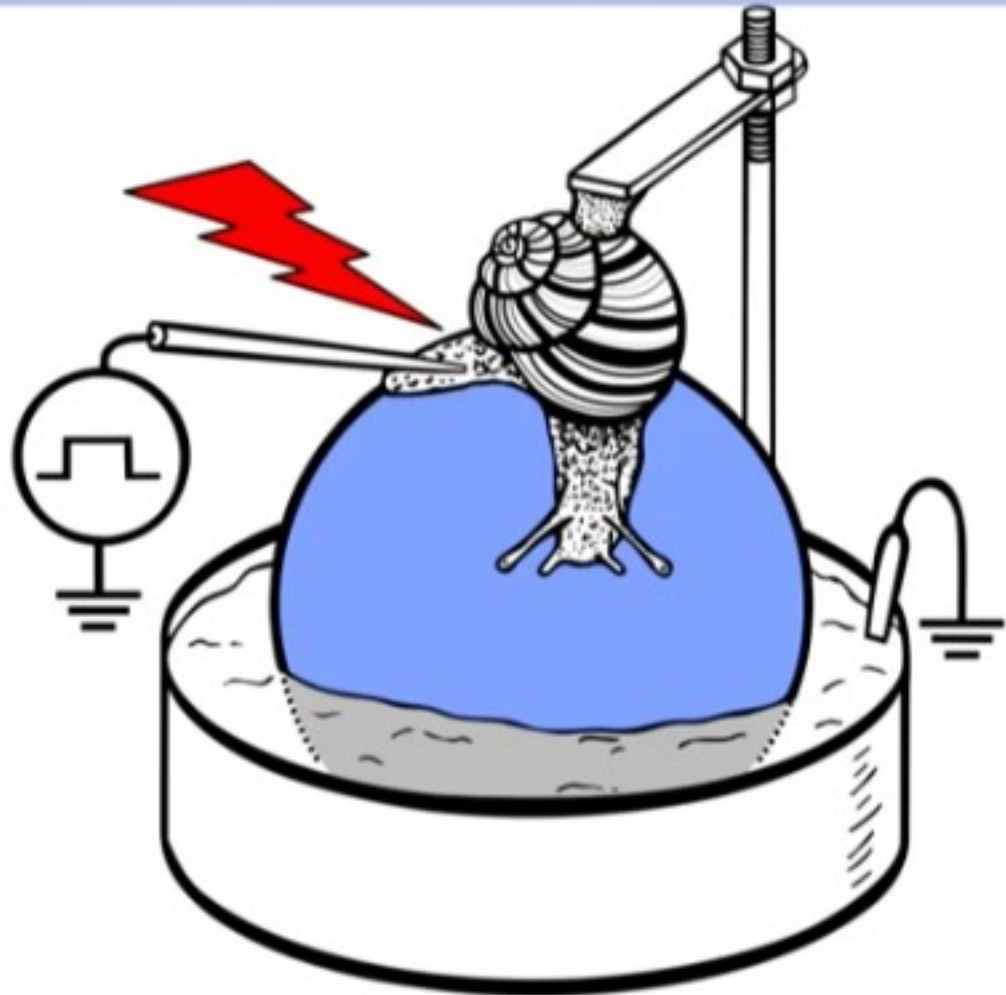
ПОЧЕМУ МЫ ЗАБЫВАЕМ?



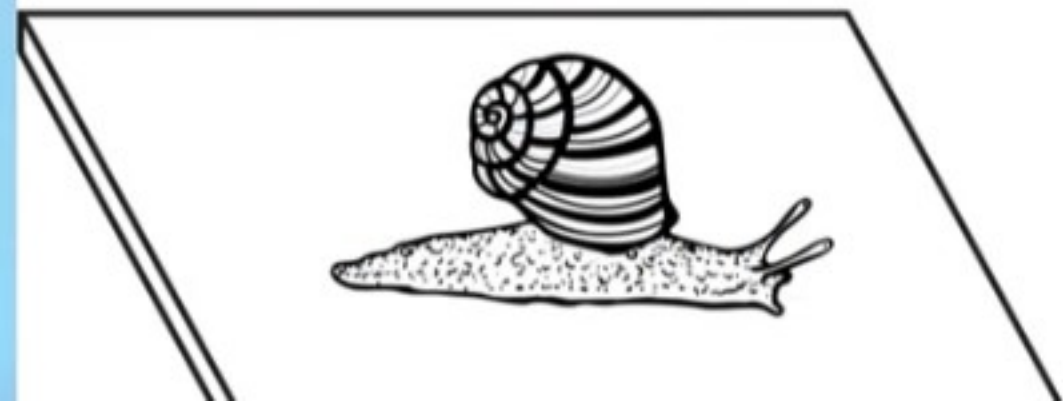


# РЕКОНСОЛИДАЦИЯ:

- НЕОБХОДИМ СИНТЕЗ НОВОГО БЕЛКА
- ЗАВИСИТ ОТ ПРОЧНОСТИ ПАМЯТИ
- ЗАВИСИТ ОТ ПАРАМЕТРОВ НАПОМИНАНИЯ
- ЗАВИСИТ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ПАМЯТИ
- ?ЗАВИСИМОСТЬ ОТ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ПОДКРЕПЛЕНИЯ?

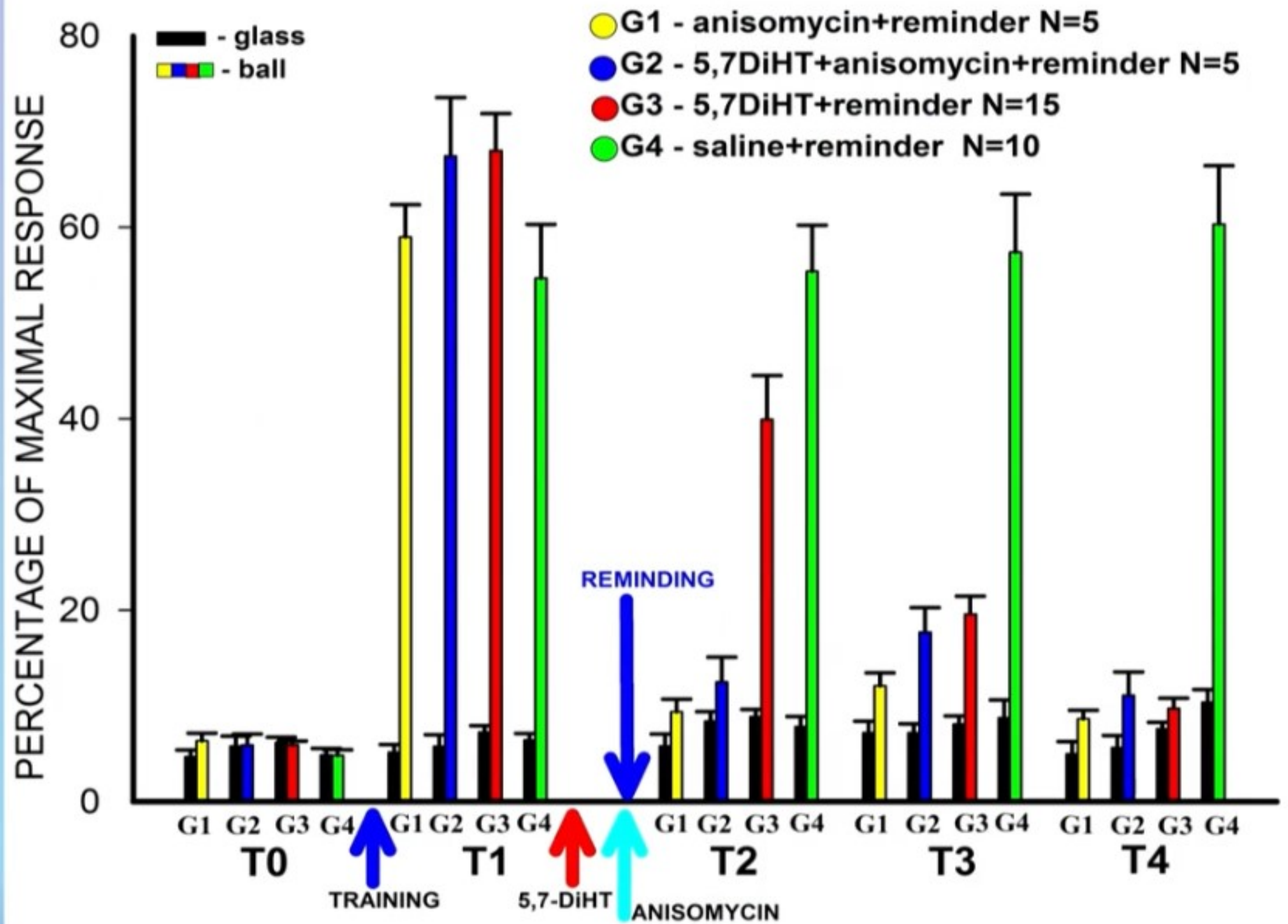


КОНТЕКСТ 1

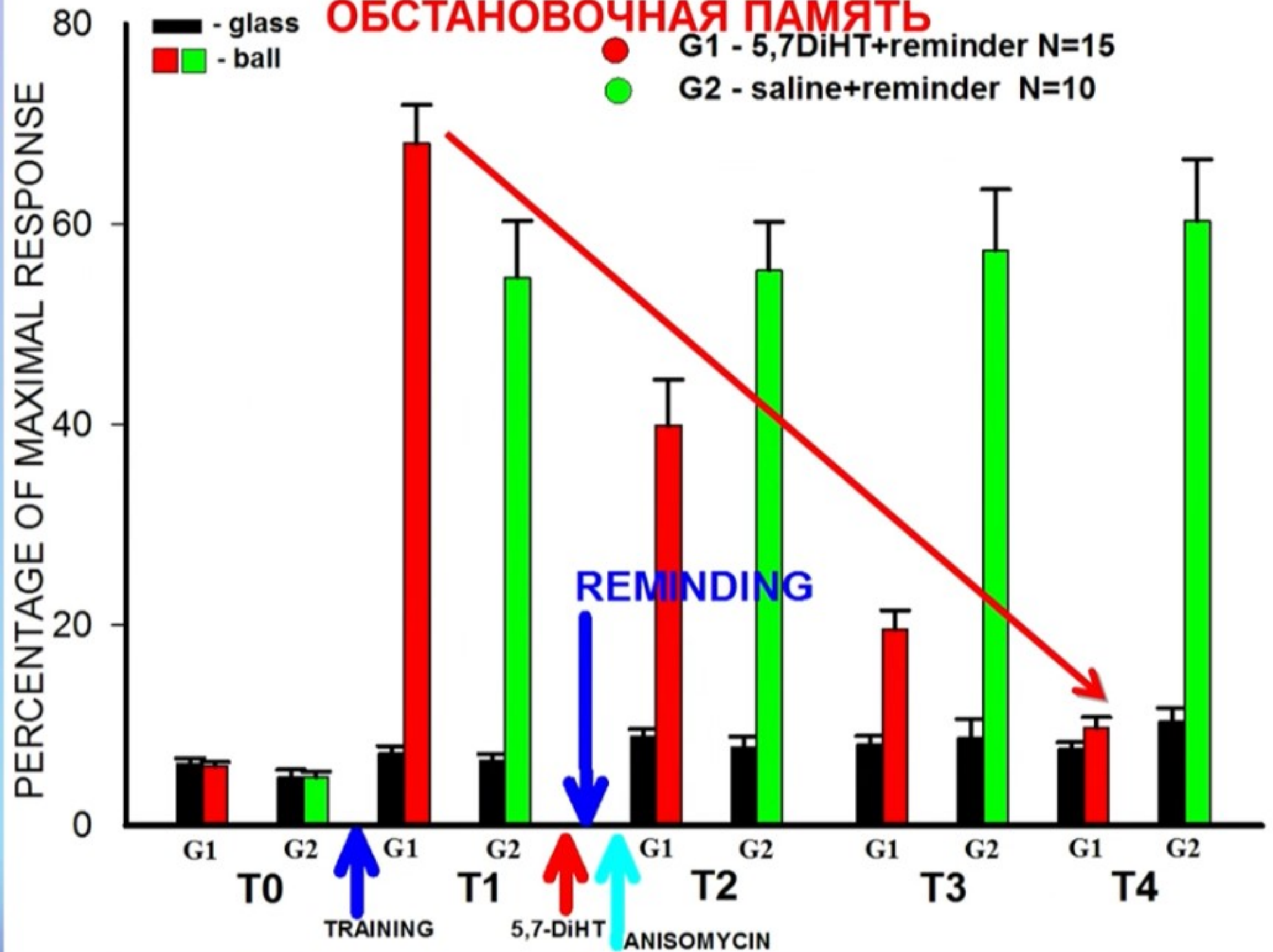


КОНТЕКСТ 2



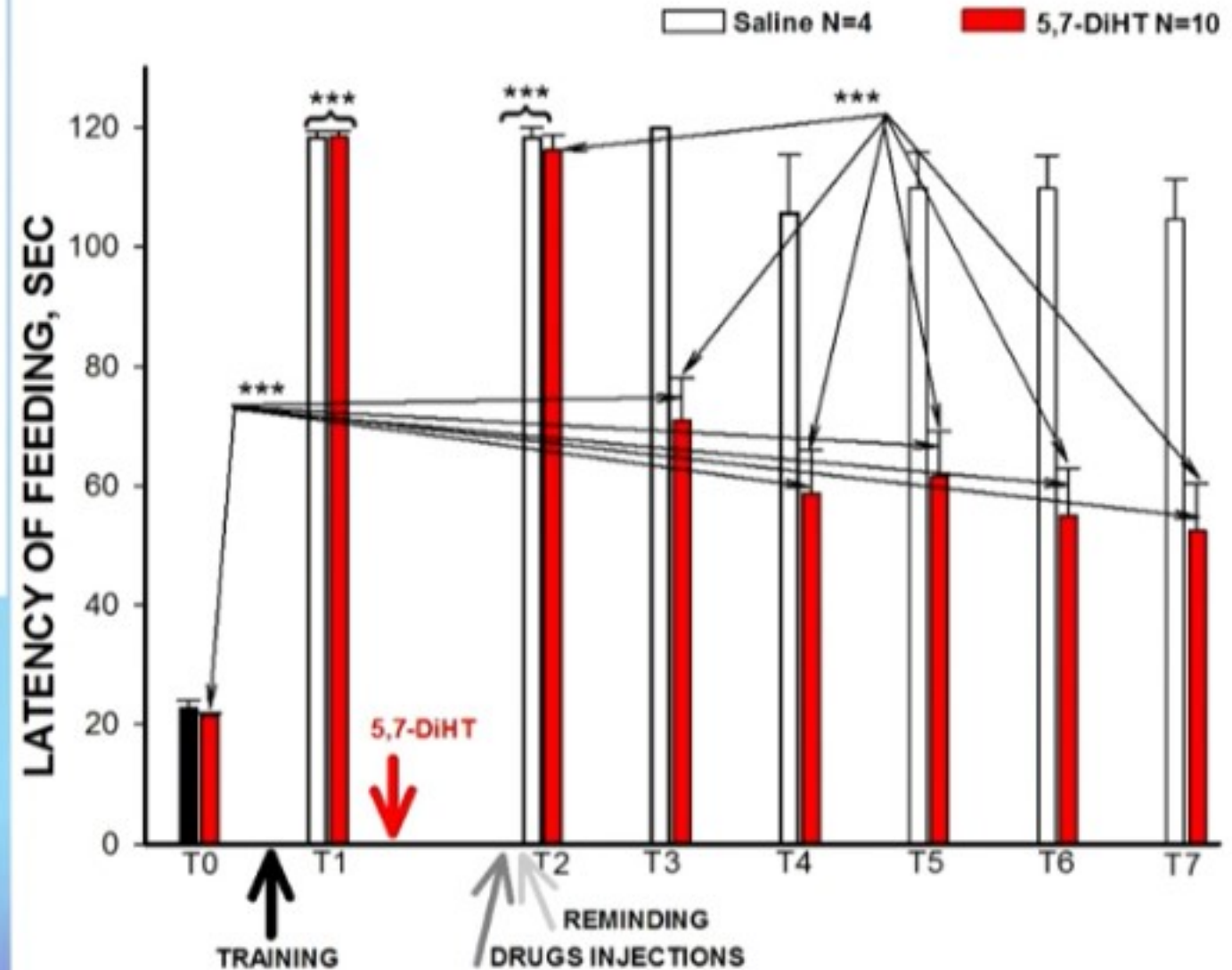
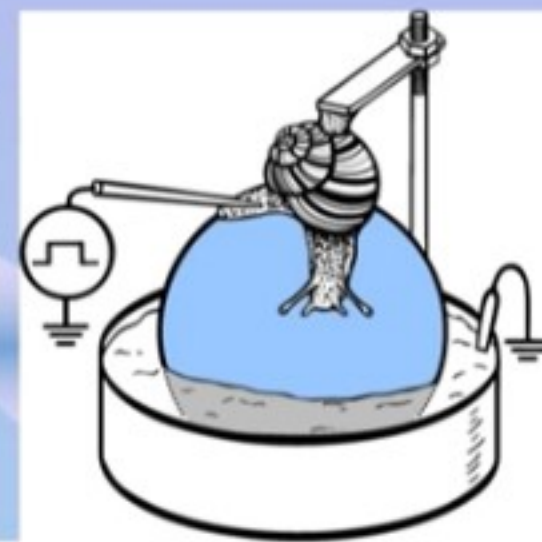


# ОБСТАНОВОЧНАЯ ПАМЯТЬ





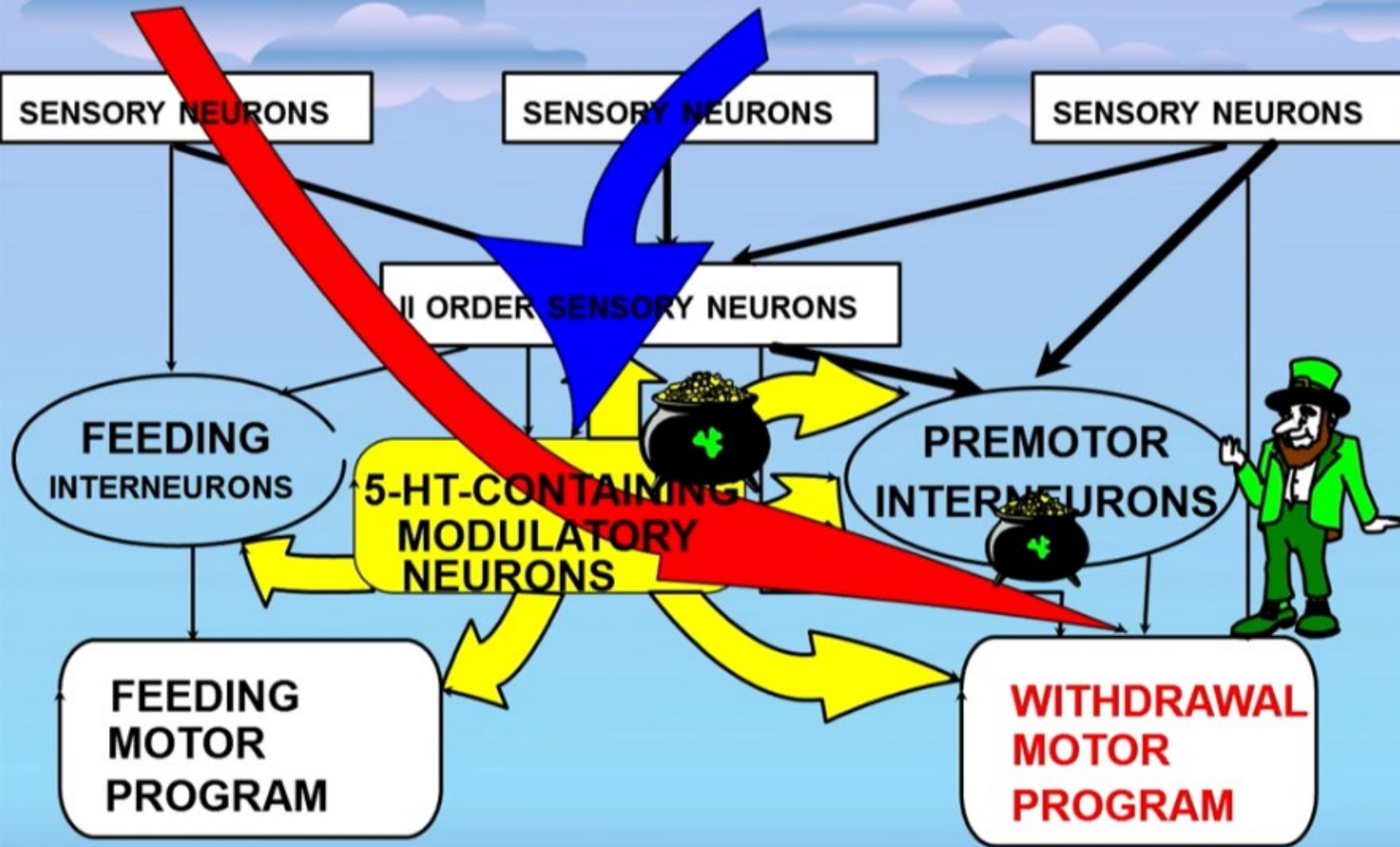
# СИГНАЛЬНАЯ ПАМЯТЬ



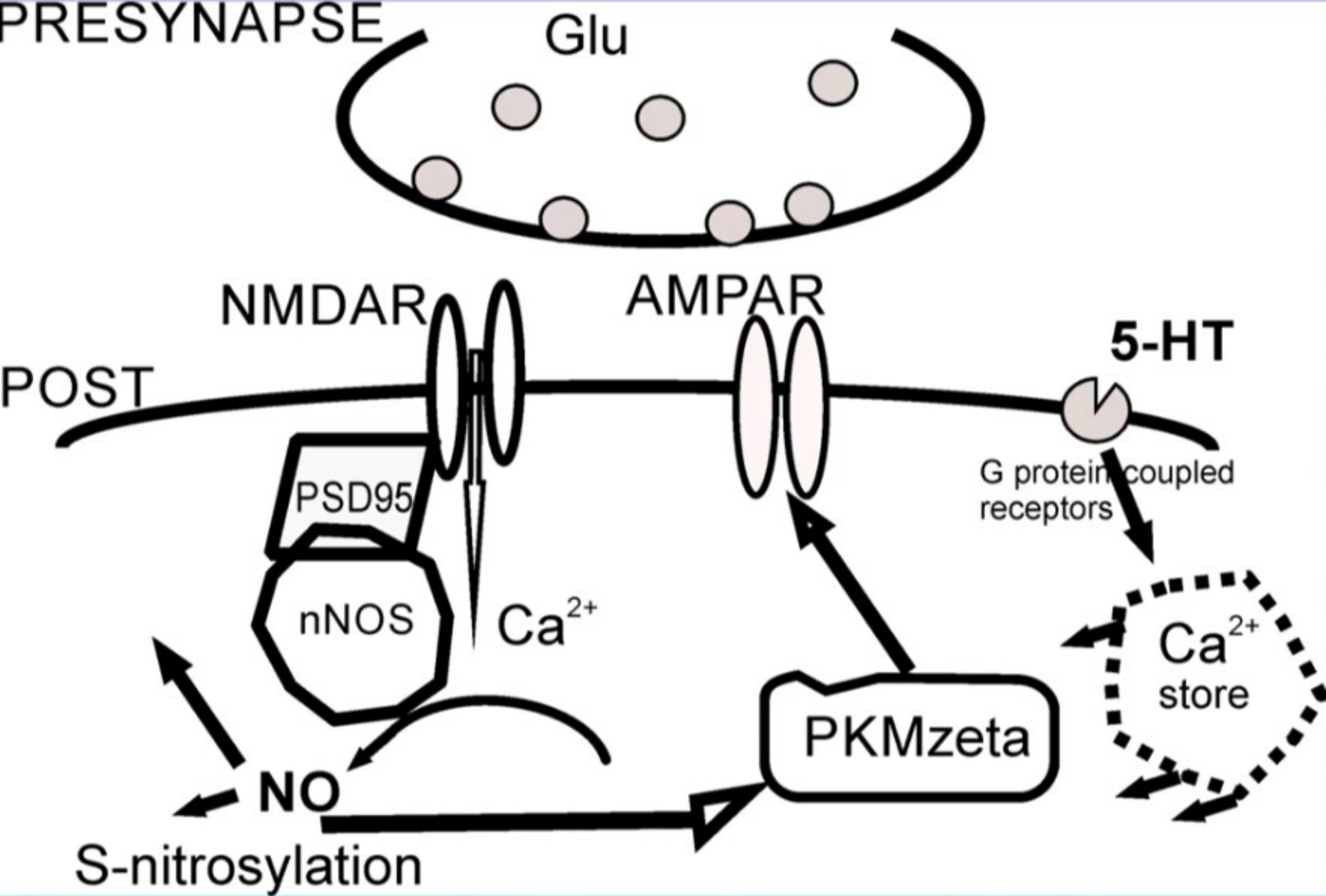
**FEEDING STIMULI**

**CONTEXT STIMULI**

**NOXIOUS STIMULI**







# Выводы

- Впервые показана необходимость активации нейрональной системы подкрепления при реактивации обстановочной памяти для запуска процесса поддержания памяти.
- Нейроны сети памяти на ключевой стимул (пища) претерпевают ассоциативные изменения, хранение которых не зависит от подкрепляющей системы
- Блокада активности нейронов системы подкрепления приводит к (1) быстрому угашению **обстановочной памяти** при реактивации и (2) ослаблению **памяти на пищевой стимул** за счет исчезновения обстановочного компонента памяти.

Мы забываем (модифицируем память), когда многократно активируем память без участия подкрепляющих систем мозга!