

C.С. Ивашков
**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ
ПАМЯТИ**

Научный руководитель: ст. преп. Е.М. Ермоленко

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

S.S. Ivashkov

MOLECULAR MECHANISMS OF LONG-TERM MEMORY FORMATION

Tutor: senior lecturer E.M. Ermolenko

Department of General Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье описаны молекулярные механизмы формирования долговременной памяти; рассмотрена молекулярная гипотеза формирования долговременной памяти П. К. Анохина, позволяющая описать механизмы формирования памяти. Рассмотрены механизмы действия РКМζ белка и ZIP-белок как основных молекул памяти.

Ключевые слова: долговременная память, РКМζ белок, ZIP белок.

Resume. The article describes the molecular mechanisms of long-term memory formation; the molecular hypothesis of long-term memory formation by P.K. Anokhin is considered, which allows describing the molecular mechanisms of memory formation. The mechanisms of action of РКМζ protein and ZIP protein as the main memory molecules are considered.

Keywords: long-term memory, РКМζ protein, ZIP protein.

Актуальность. Ключевую роль в формировании памяти играет белок РКМζ. Его открытие, изучение процесса его синтеза и ингибирования позволили сделать новый шаг в понимание процесса формирования долговременной памяти. Понимание биохимических реакций, происходящих при формировании памяти, позволяет более детально изучить механизмы работы мозга, предотвращать заболевания, причиной которых является нарушением метаболизма. Результаты последних исследований позволили выяснить, что белок РКМζ не является единственной «молекулой памяти», было установлено, что огромную роль играет ZIP-белок, который выполняет роль ингибитора синтеза РКМζ белка.

Цель: систематизация и анализ знаний о механизме работы РКМζ белка, его роли в процессе формирования долговременной памяти и способе его ингибирования.

Задачи:

1. систематизировать знания о биохимических основах памяти;
2. описать механизм работы РКМζ белка, его роль в процессе формирования долговременной памяти.
3. Описать молекулярный механизм действия ZIP белка как ингибитора синтеза РКМζ белка.

Материалы и методы. В процессе исследования применялись базы данных Protein Data Bank, Protein Plus, AlfaFold и ресурсы публикаций PubMed.

Результаты и их обсуждение. Память – сложный процесс накопления, передачи и обработки информации. Память включает в себя несколько этапов:

1. Запоминание – это ввод новых элементов ощущений, восприятия, мышления или переживания в систему ассоциативных связей. Запоминание может быть произвольным и непроизвольным, основу произвольного запоминания составляет установление смысловых связей.

2. Хранение - процесс накопления материала в структуре памяти, включающий его переработку и усвоение.

3. Воспроизведение и узнавание – процесс актуализации элементов прошлого опыта. Простой формой воспроизведения является узнавание – опознание воспринимаемого объекта или явления как уже известного по прошлому опыту, установлением сходств между объектом и образом его в памяти. Воспроизведение бывает произвольным и непроизвольным (без усилий человека).

4. Забывание - это потеря возможности воспроизведения, а иногда даже узнавания ранее запомненного. Забывание может быть частичным (воспроизведение не полностью или с ошибкой) и полным (невозможность воспроизведения и узнавания). Выделяют временное и длительное забывание [1].

Существует известная молекулярная гипотеза памяти П. К. Анохина, позволяющая описать механизмы формирования памяти на молекулярном уровне. Согласно этой гипотезе биохимические процессы, протекающие на уровне протоплазмы, формируют динамические изменения генома нейрона, вызывая перестройку кода РНК, следствием чего является синтез адекватных для данной ситуации новых молекул белка, являющихся хранителями полученной информации [2]. Долгие годы поиски данного белка были неудачны. Всего 20 лет назад ученые открыли «молекулу памяти». Ее обнаружили не только у человека, но и у виноградных улиток, мышей – и даже у мух дрозофил. Найденный белок РКМζ помогает создавать воспоминания, которые сохраняются на десятки лет.

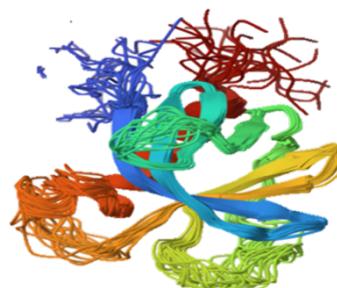


Рис. 1 – Трехмерная модель РКМζ

В процессе изучения механизмов работы долговременной памяти было установлено, что некоторые представители протеинкиназ С (атипичные РКС) играют важную роль в долговременной потенциации других формах синаптической пластичности, составляющих физиологический субстрат долговременной памяти. Представители семейства протеинкиназ С(РКС) сходны по строению. Особый интерес для нейробиологов представляет изоформа РКСζ – протеинкиназа Мζ (РКМζ). Информация о синтезе РКМζ закодирована в гене РКСζ у позвоночных животных.

Известно, что в гене РКС ζ на 5' и 3' концах расположены кластеры экзонов, кодирующих регуляторный и каталитический домены соответственно. При анализе нетранслируемых 5'_ и 3'_ областей мРНК РКМ ζ (5'_ и 3'_UTRs) обнаружилась еще одна интересная особенность: в этих 5'_ и 3'_UTRs находятся особые сигналы дендритной локализации (DTEs)[3].

РКМ ζ концентрируется в местах синаптических контактов клеточных отростков, где их присутствие является неотъемлемым звеном механизмов долговременной потенциации и синаптической пластичности.

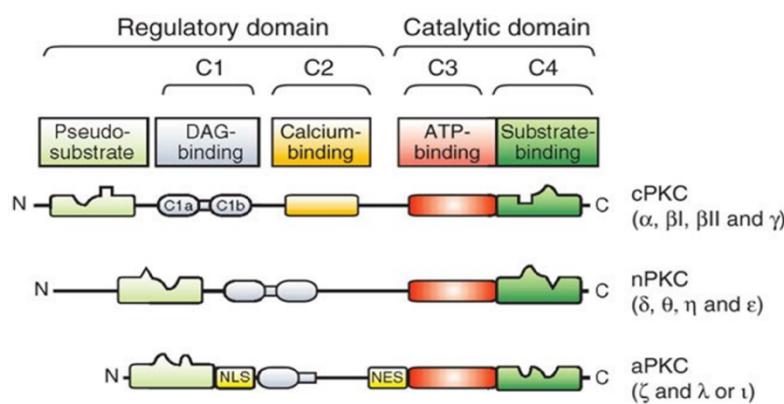


Рис. 2 – Строение РКС ζ гена

В процессе формирования памяти самую важную роль играют АМРА- и NMDA-рецепторы. Они воспринимают и передают далее по клетке информацию, также являются ионными каналами для катионов кальция. В зависимости от количества АМРА- и NMDA-рецепторы определяется сила синапса и мощность долговременной потенциации. АМРА- и NMDA-рецепторы лежат в основе глутаматергическая сигнализация – один из основных типов возбуждающей синаптической передачи в головном мозге. АМРА-рецепторы представляют собой тетramerные ионные каналы, которые в основном проводят ионы Na^+ и K^+ , хотя в зависимости от состава субъединиц они также могут быть проницаемы для Ca^{2+} . NMDA-рецепторы являются тетramerными комплексами, каждый из которых представляет собой одновременно потенциалзависимый и лигандзависимый ионный канал. Каинатные рецепторы формируются из комбинации пяти субъединиц GluK1–5 в тетramerные ионные каналы, которые в основном проницаемы для Na^+ и K^+ , Ca^{2+} .

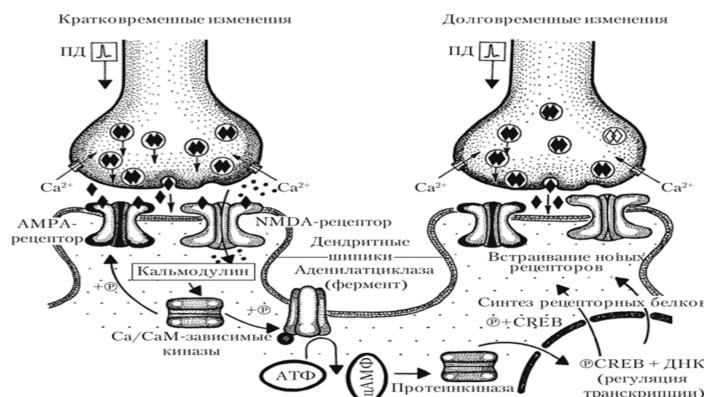


Рис. 3 – Формирование долговременной потенциации

Через KAR катионы кальция приходят в пресинаптическую терминал. Большая концентрация данных ионов приводит к выделению глутамата в синаптическую щель. Избыточная концентрация глутамата приводит к высвобождению ионов магния, блокирующих NMDA-рецепторы. Происходит деполяризация постсинаптической терминали. Далее запускается каскад реакции приводящих к формированию долговременной потенциации.

Долговременная потенциация - это увеличение силы синапса в случае его частого использования. Долговременная потенциация приводит к запусканию огромного количества реакций, сопровождающихся выбросом множества белков в постсинаптическую терминал, в том числе белков памяти.

Процесс формирования памяти начинается еще вовремя переноса ионов кальция через NMDA рецепторы и синтеза глутамата в постсинаптической терминали. Ионы кальция вызывают синтез CAM-КП (кальций-кальмодулин зависимая протеинкиназа II) и Pin1(пинорезинол). При связывании Pin1 белок РКМζ взаимодействует с NSF белком, который ответственен за перенос AMPA-рецепторов на дендрит. В случае связывания NSF белка с РКМζ, он переносит на AMPA рецепторы постсинаптической мембранны дендритов NSF (N-этилмалеимид-чувствительный к слиянию белок), вызывая повышения восприимчивости нейрона к глутамат-сигналам, то есть повышая его синаптическую силу. Однако при синтезе новой молекулы PIN1 может также связываться с РКМζ. Далее происходит второй этап долговременной потенциации: активный синтез РКМζ. На этом этапе на организменном уровне можно уже говорить о создании воспоминаний.

При нерегулируемом синтезе РКМζ, человек не может отфильтровывать воспоминания. В 2020 подробно были описаны механизм действия ZIP белка, который участвует в механизме стирания памяти. ZIP белок является ингибитором синтеза РКМζ. Он закрывает ионные каналы и тем самым вызывает деполяризацию нейрона. При прохождение мембранны пептид под действием пептидазы распадается на аминокислоты. Наиболее важную роль в последующих реакциях играет аминокислота аргинин, которая является субстратом для синтезы оксида азота II. AMPA рецептор в своем составе имеет цитоплазматический хвост с множеством субъединиц. Наиболее важными для процесса ингибиции являются C875 и S831 субъединицы, представленные молекулами цистеина и серина. Оксид азота присоединяется к цистеину в C875 положении. Данная реакция называется S-нитрозилированием. Нитрозилирование запускает процесс фосфорилирования серина в S831 положении. После фосфорилирования белка начинается эндоцитоз AMPA-рецептора, в следствии чего уменьшается синаптическая сила нейрона. В результате этого каскада реакций на организменном уровне происходит деконсолидация памяти.

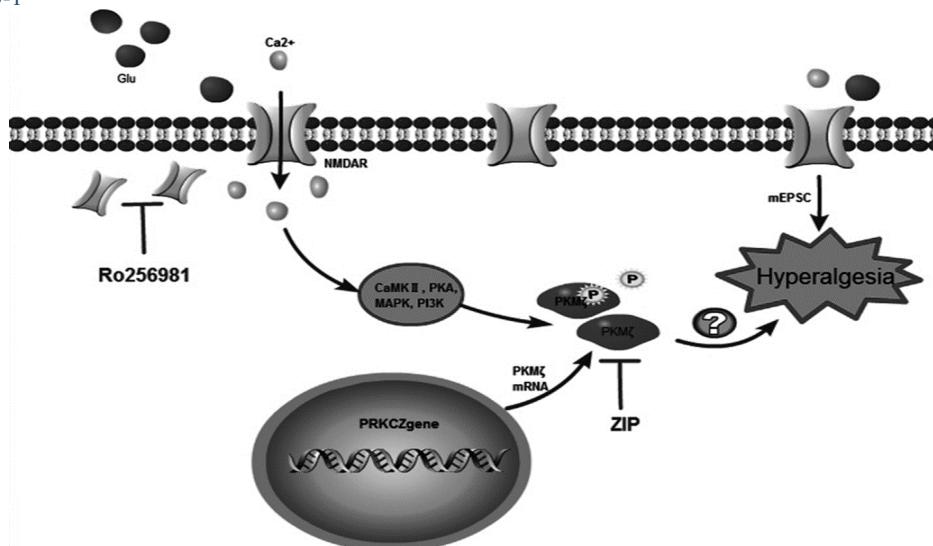


Рис. 4 – Механизм действия ZIP-белка

Выводы:

Механизмы формирования памяти очень сложны. Биохимическая теория позволяет наиболее точно описать процессы регулирования, функционирования памяти. Открытие белка РКМ ζ , изучение процесса его синтеза и ингибиции позволили сделать новый шаг в понимание процесса формирования памяти.

1. По результатам исследований, проводившихся последние 20 лет, было установлено, что в результате каскада химических реакций, вызывающих долговременную потенциацию, в постсинаптическую терминал выбрасывается множество белковых молекул (CAM-KII, Pin1, NSF), которые взаимодействуют с РКМ ζ белком, что приводит к консолидации памяти.

2. ZIP-белок играет ключевую роль в процессе ингибиции синтеза РКМ ζ , что связано с процессом исчезновения воспоминаний.

Литература

1. Дроздов, Д. Н. Физиологические основы поведения. Тема 2.15: Нейрофизиология памяти / Д. Н. Дроздов; Гомел. гос. ун-т им. Ф. Скорины. – Гомель: ГГУ им. Ф. Скорины, 2015. – 9 с.
2. Лелевич, В. В. Нейрохимия : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по спец. 1-79 01 05 «Медико-психологическое дело» / В. В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2021. – 260 с.
3. Бородинова, А. А. Роль атипичных протеинкиназ в поддержании долговременной памяти и синаптической пластичности / А. А. Бородинова, А. Б. Зюзина, П. М. Балабан // Биохимия. – 2017. – Т. 82, вып. 3. – С. 372–388.
4. Варфоломеев, С. Д. Кинетика химических процессов в мозге человека. Триггер-эффект и автостабилизация N-ацетиласпарагиновой кислоты / С. Д. Варфоломеев, Н. А. Семенова, В. И. Быков, С. Б. Цыбенова // Докл. Акад. наук. – 2019. – Т. 484, № 4. – С. 441–446.
5. Evuarherhe, O. Early memory formation disrupted by atypical PKC inhibitor ZIP in the medial prefrontal cortex but not hippocampus / O. Evuarherhe, G. R. Barker, G. Savalli, E. C. Warburton, M. W. Brown // Hippocampus. – 2014. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729442/>. – Date of access: 26.05.2025.
6. Deng, Z. Neurobiology of Learning and Memory / Z. Zhouheng, A. J. Lubinski, T. L. [et al.] // [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1074742714002081>. – Date of access: 26.05.2025.