

НЕЙРОБИОЛОГИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Константин Анохин



Laboratory of Neurobiology of Memory
P.K.Anokhin Institute of Normal Physiology
Russian Academy of Medical Sciences

"Жизнь - это не те дни, что прожиты, а те, что запомнены."

Габриель Гарсиа Маркес

НЕЙРОБИОЛОГИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Константин Анохин



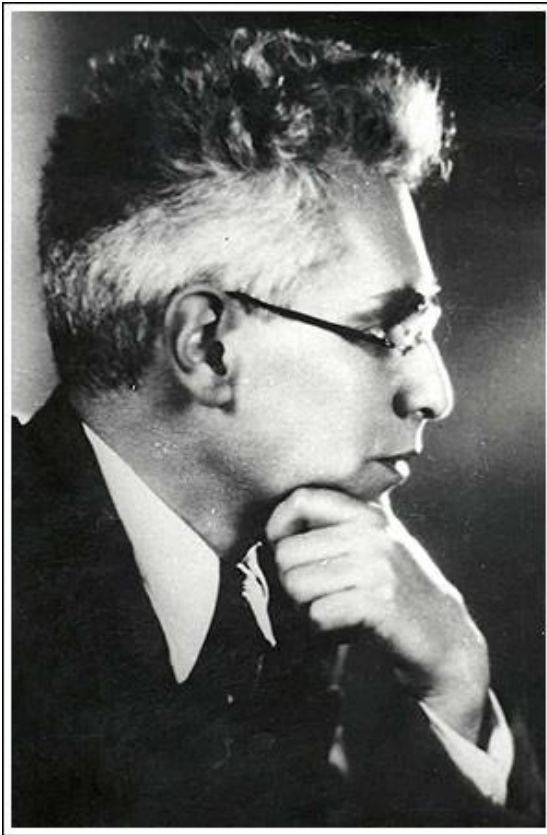
Laboratory of Neurobiology of Memory
P.K.Anokhin Institute of Normal Physiology
Russian Academy of Medical Sciences

"Жизнь - это не те дни, что прожиты, а те, что запомнены."

Габриель Гарсиа Маркес

Память может храниться десятилетиями

Память у мнемонистов



"Оказалось, что память Ш. не имеет ясных границ не только в своем объеме, но и в прочности удержания следов. Опыты показали, что он с успехом - и без заметного труда - может воспроизводить любой длинный ряд слов, данных ему неделю, месяц, год, много лет назад.

Некоторые из таких опытов, неизменно оканчивавшихся успехом, были проведены спустя 15-16 лет после первичного запоминания ряда и без всякого предупреждения."

А.Р.Лурия *Маленькая книжка о большой памяти* (1966)

Память может храниться десятилетиями

Память у мнемонистов (гипертимезия)

Neurocase (2006) 12, 35–49

Copyright © Taylor & Francis Group, LLC

ISSN: 1355-4795 print

DOI: 10.1080/13554790500473680



A Case of Unusual Autobiographical Remembering

ELIZABETH S. PARKER¹, LARRY CAHILL² and JAMES L. McGAUGH²

This report describes AJ, a woman whose remembering dominates her life. Her memory is “nonstop, uncontrollable, and automatic.” AJ spends an excessive amount of time recalling her personal past with considerable accuracy and reliability. If given a date, she can tell you what she was doing and what day of the week it fell on. She differs from other cases of superior memory who use practiced mnemonics to remember vast amounts of personally irrelevant information. We propose the name *hyperthymestic syndrome*, from the Greek word *thymesis* meaning remembering, and that AJ is the first reported case.

Память может храниться десятилетиями

Память в течение многих лет у обычных людей



Насколько точна
"фотовспышечная память?"

- Pillemer (1984) -
приблизительно 90%
испытуемых имели точные
воспоминания о тестируемом
событии.
- McCloskey et al., (1988)
приблизительно 50%
испытуемых имели точные
воспоминания через 5 лет
после тестируемого события.

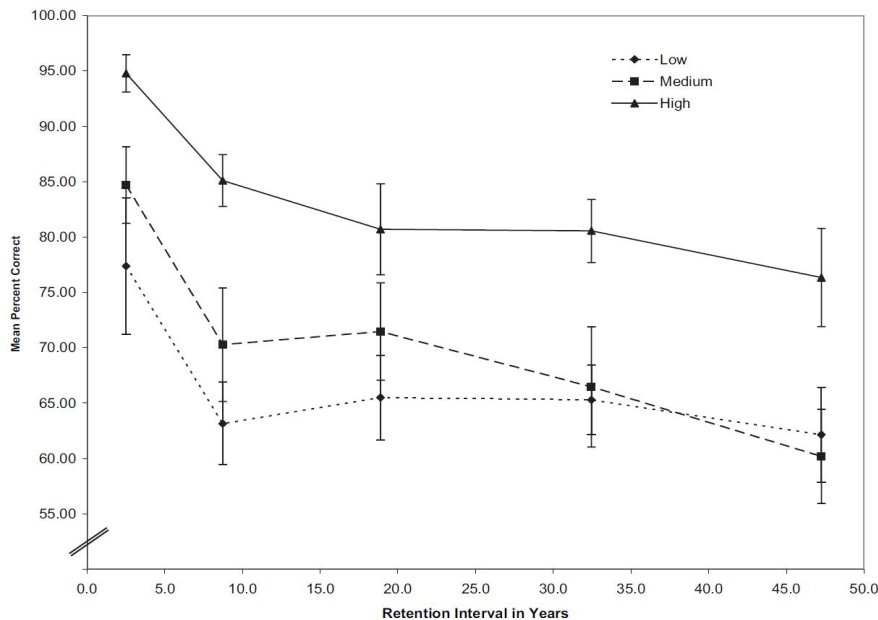
Фотовыспышечная память (*flashbulb memory*) - автоматическое кодирование в памяти неожиданных обстоятельств, имеющих для человека значительную важность и последствия.

Roger Brown & James Kulik. Flashbulb memories. *Cognition*, 5 (1977) 73-99

Память может храниться десятилетиями

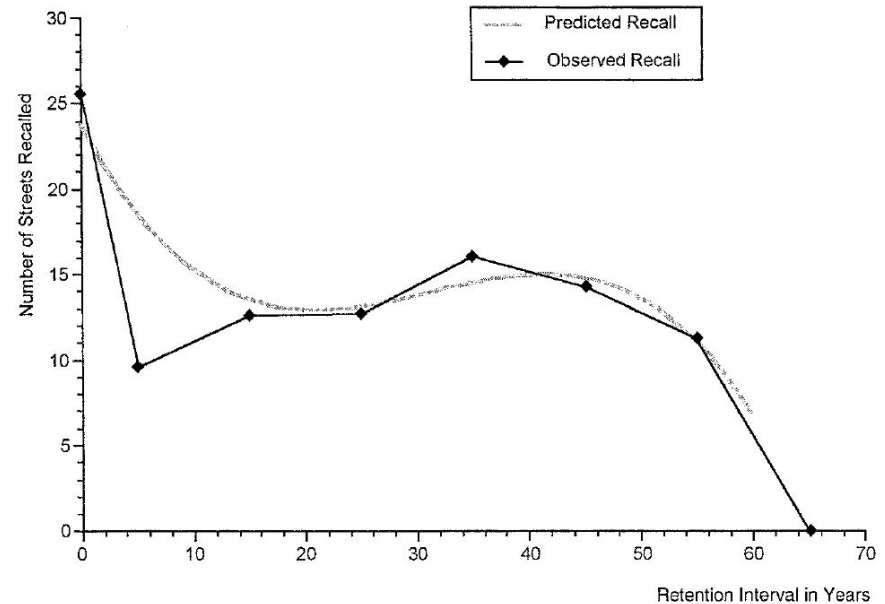
Память в течение 50 лет у обычных людей

Имена одноклассников



H.P. Bahrick et al.
(2008)

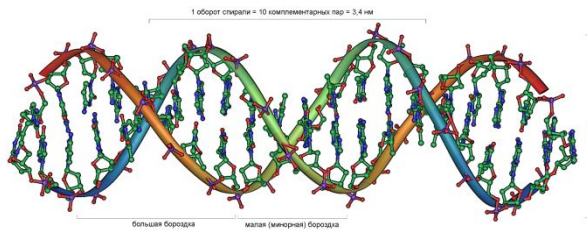
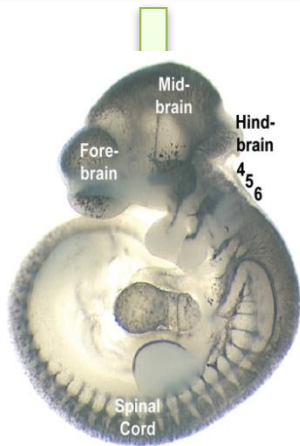
Названия улиц



H.G.Schmidt et al.
(2000)

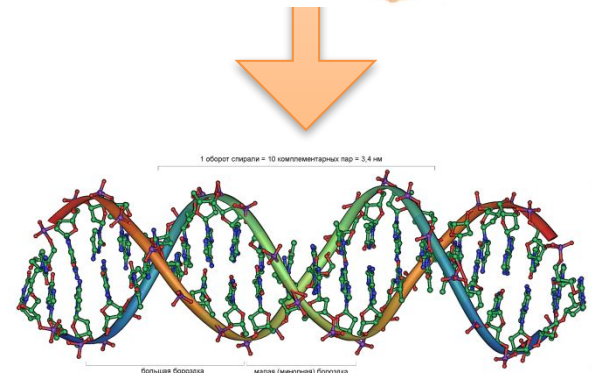
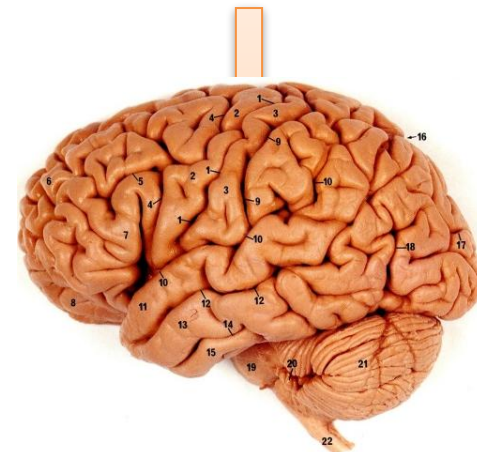
ПРОБЛЕМА: биологические механизмы поддержания памяти в течение многих лет

Молекулярные основы жизни



ДНК

Молекулярные основы памяти



ДНК

ПРОБЛЕМА: биологические механизмы поддержания памяти в течение многих лет

1885 - Ebbinghaus:

В хранении памяти существуют две фазы;

1900 - Mueller & Pilzecker:

Переход из первой фазы во вторую - активный процесс "консолидации";

1901 - McDougall:

Консолидация требует нервной активности и нарушается при травмах и судорогах;

1949 - Duncan:

Память у экспериментальных животных нарушается при судорогах в те же временные интервалы, что и у людей;

1962 - Hyden:

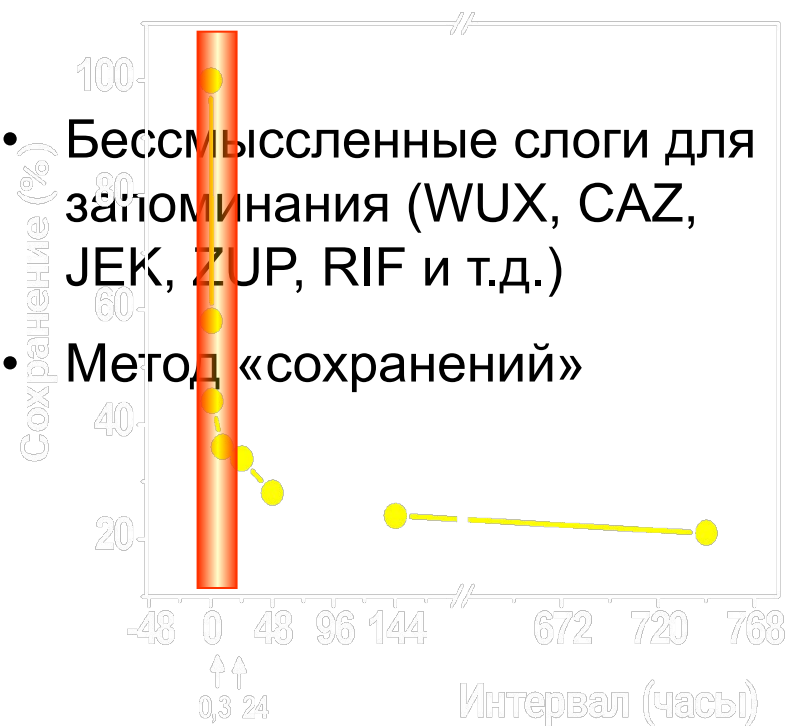
В это "временное окно" консолидации в мозге животных увеличивается синтез РНК и белка;

Герман Эббингауз

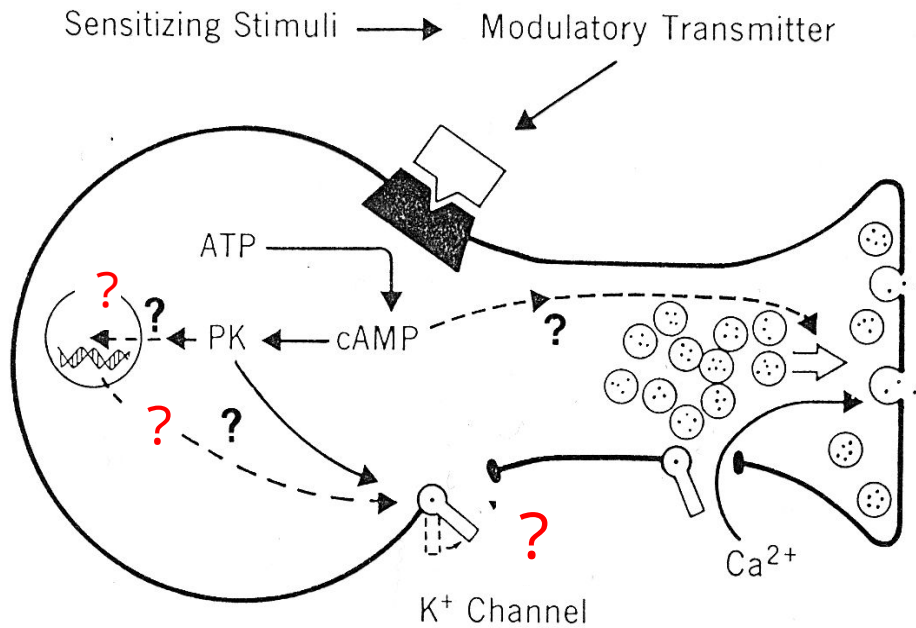
1963 - Flexner et al.:
(1850-1909)

Блокада синтеза белка во "временное окно" консолидации нарушает долговременную памяти;

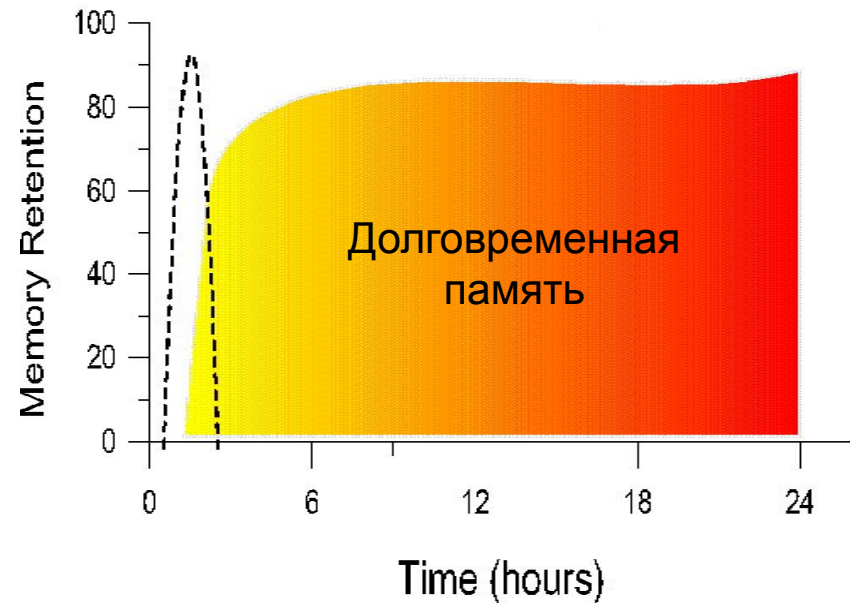
- Бессмысленные слоги для запоминания (WUX, CAZ, JEK, ZUP, RIF и т.д.)
- Метод «сохранений»



Исходная модель:



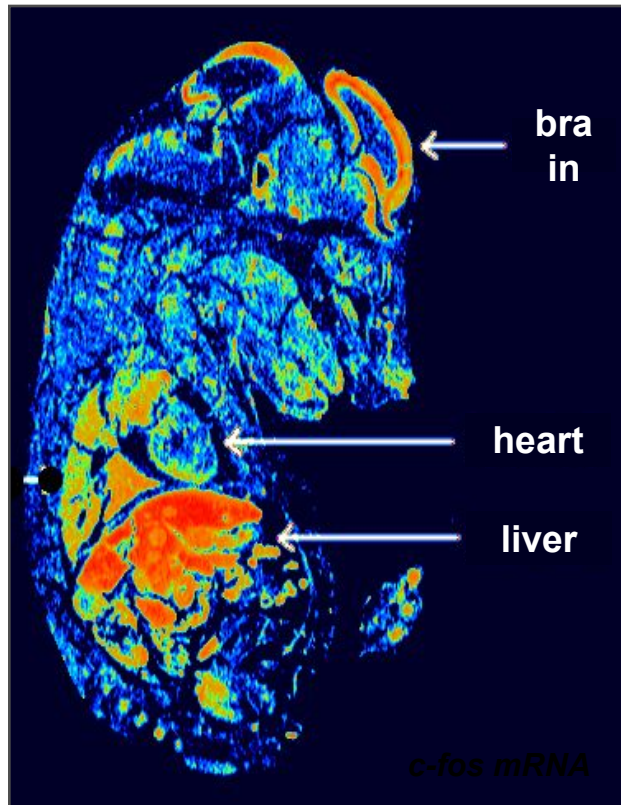
Byrne et al., 1988



1. Обучение приводит к синтезу РНК и белка в нервных клетках.
2. Данный процесс универсален и имеет "критическое" окно, ограниченное 1-2 часами после обучения.
3. После его завершения память переходит в стабильную, консолидированную форму и не может быть нарушена воздействиями на нервную систему.

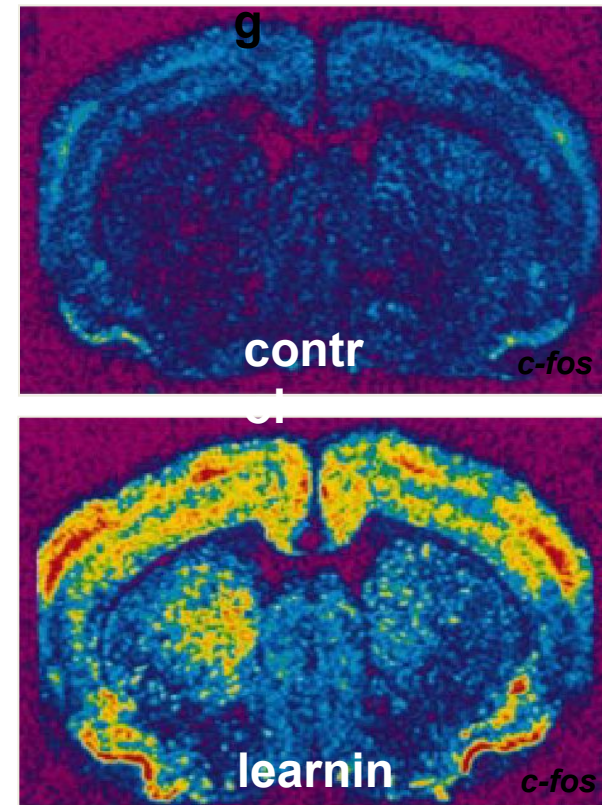
Экспрессия ядерных протоонкогенов в мозге при обучении

embryonic development



Ramon Cajal
hypothesis

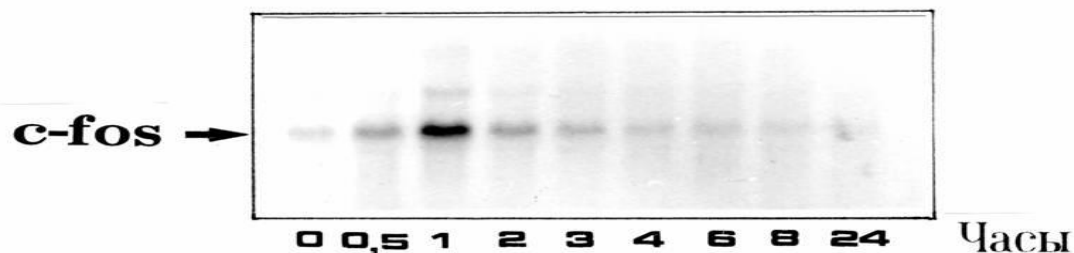
learnin



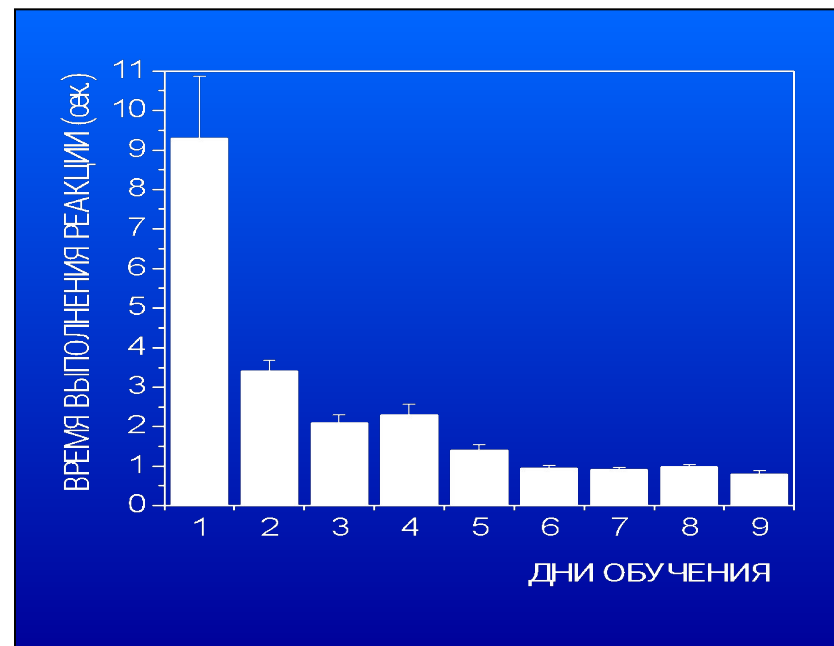
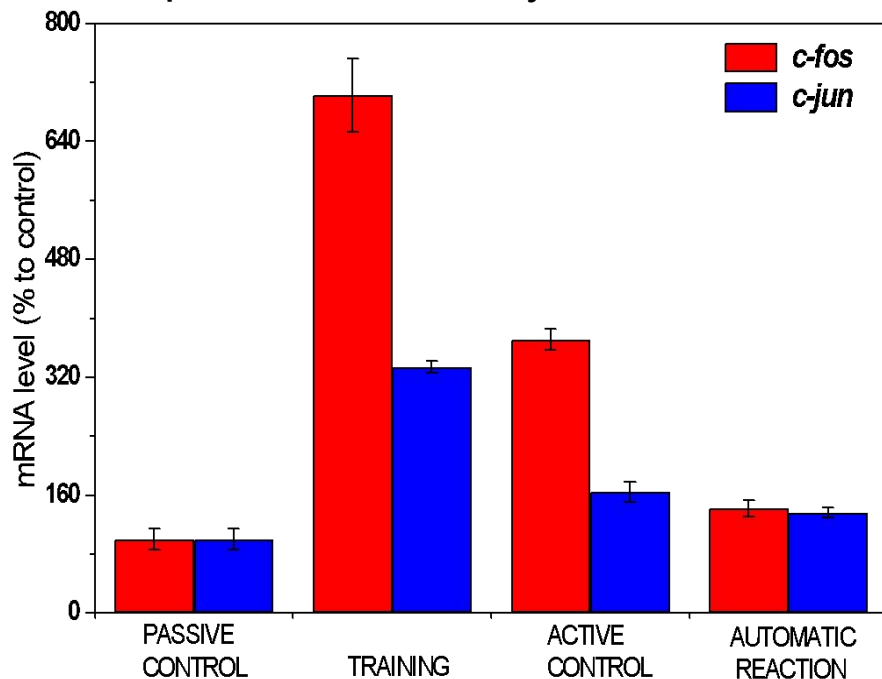
- Н.Е.Малеева и соавт. Анализ экспрессии протоонкогена *c-fos* в коре головного мозга крыс при обучении. *Генетика* (1989) 25: 1119-1121.

Экспрессия ядерных протоонкогенов в мозге при обучении

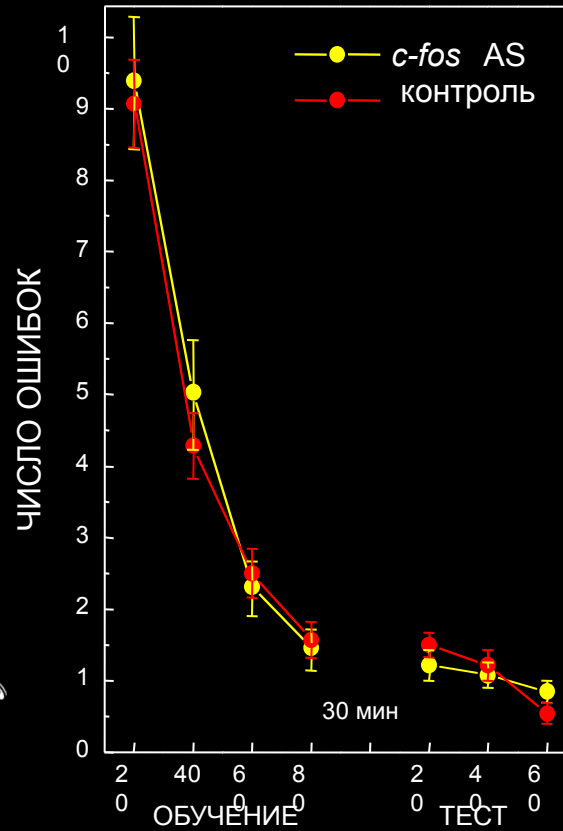
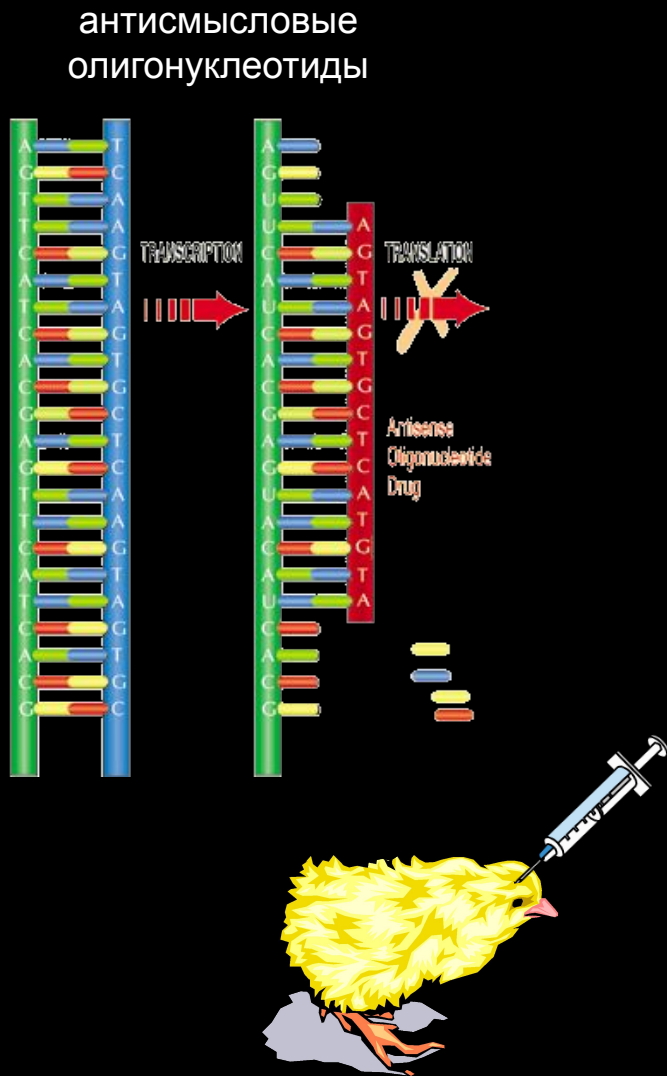
1. Экспрессия *c-fos* наблюдается в "критическом окне" консолидации памяти



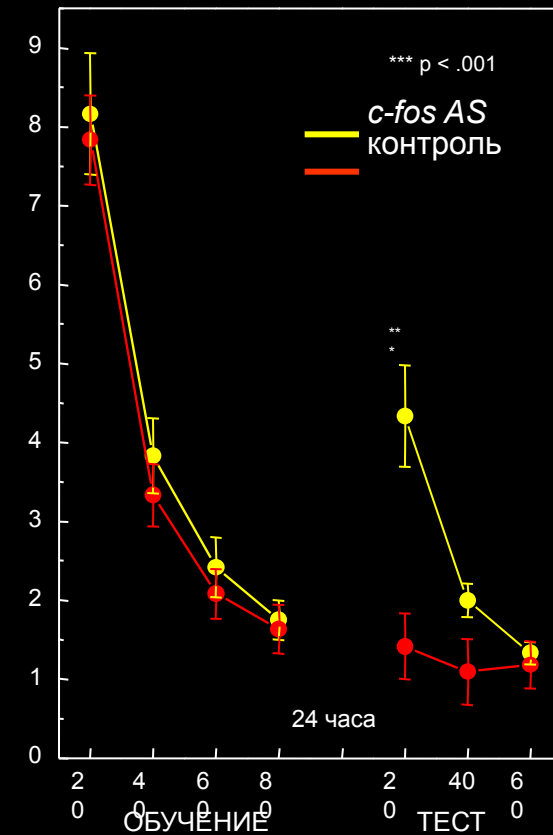
2. Экспрессия *c-fos* и *c-jun* происходит при приобретении, но не при воспроизведении выученного навыка.



Избирательная блокада экспрессии *c-fos* в мозге нарушает консолидацию памяти

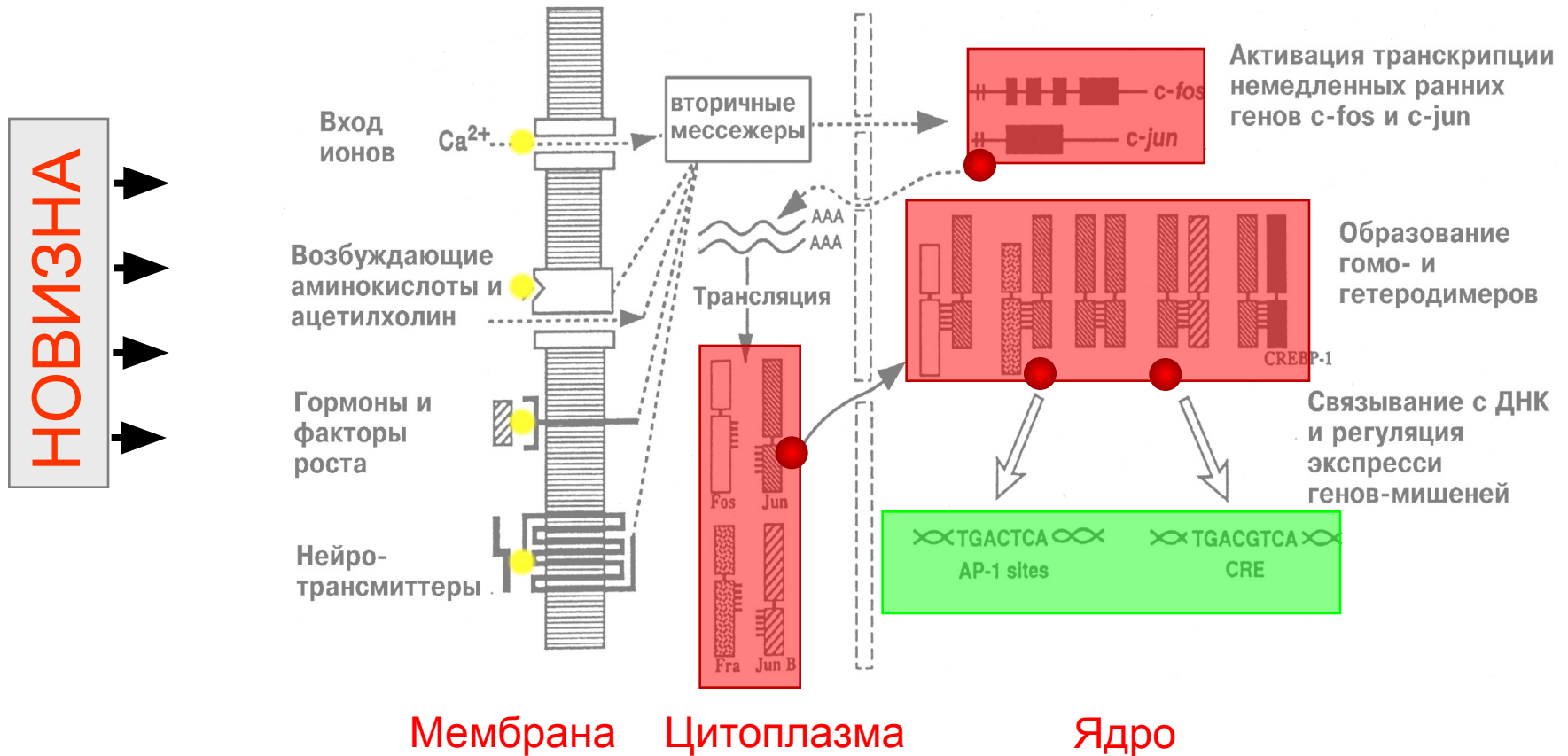


кратковременная
память



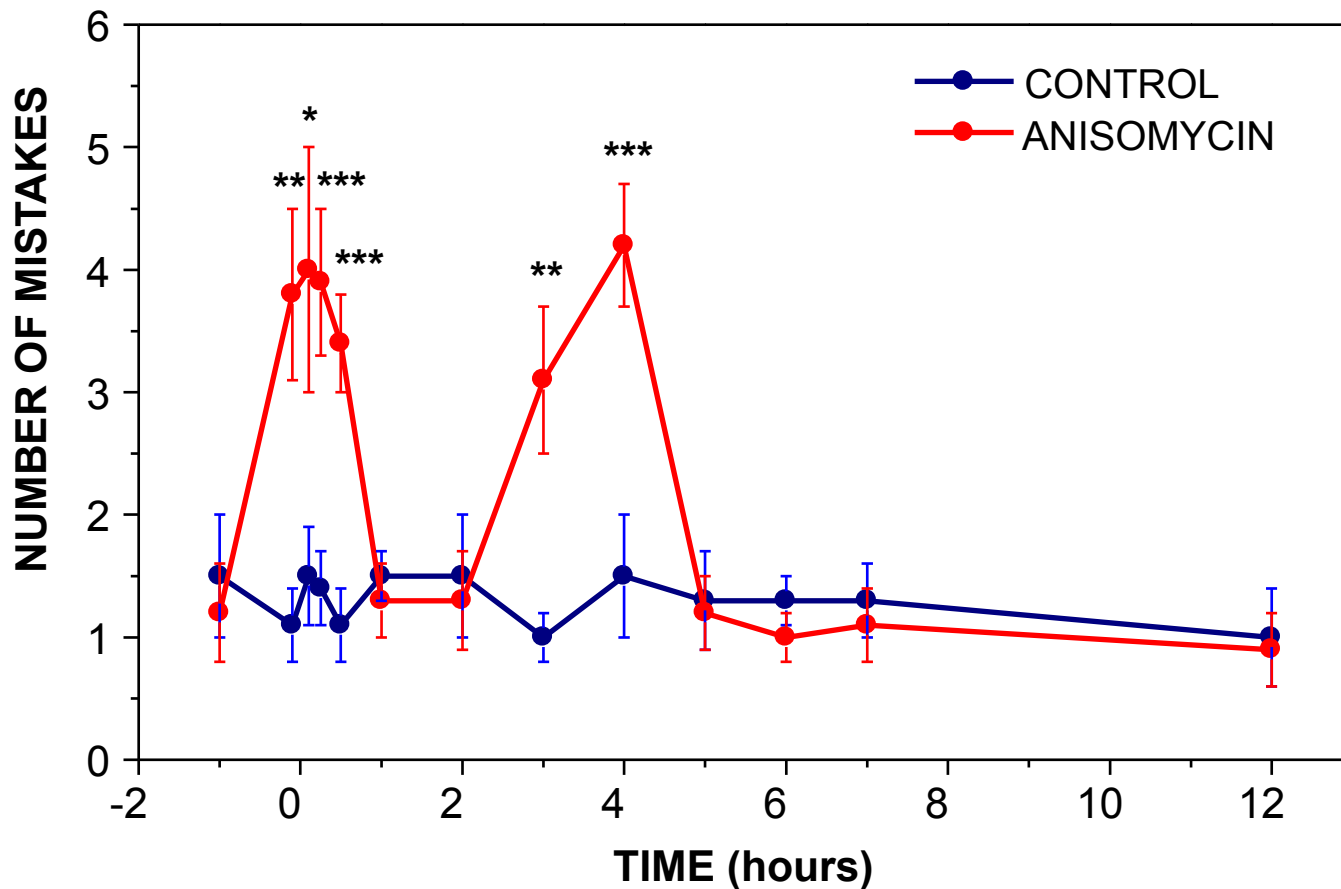
долговременная
память

Последовательность каскада активации "ранних генов" в клетке при обучении

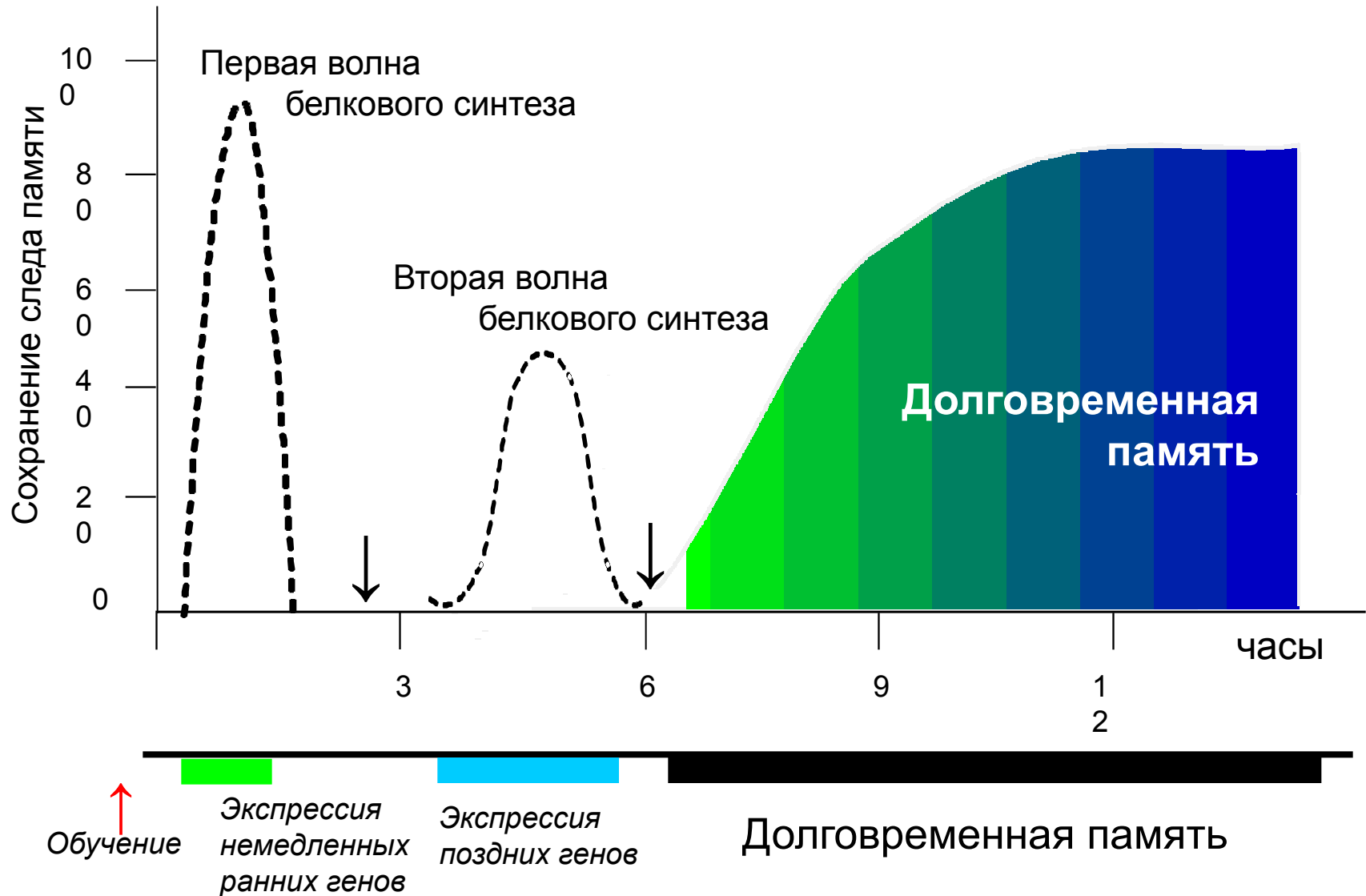


Вслед за экспрессией "ранних генов" после обучения следует активация "поздних генов"

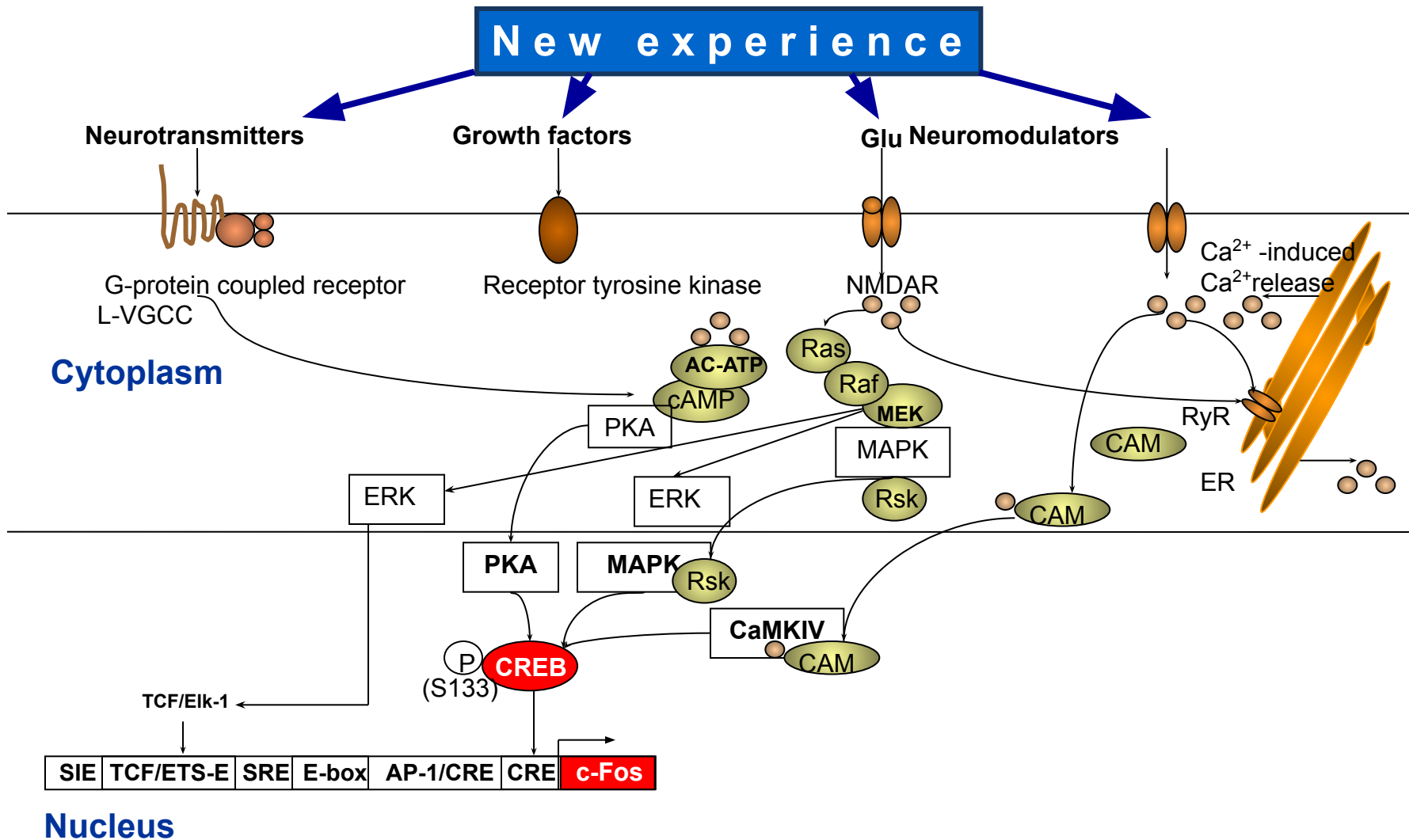
A second wave of gene expression occurs in the animal brain several hours after learning and is required for storage of long-term memory



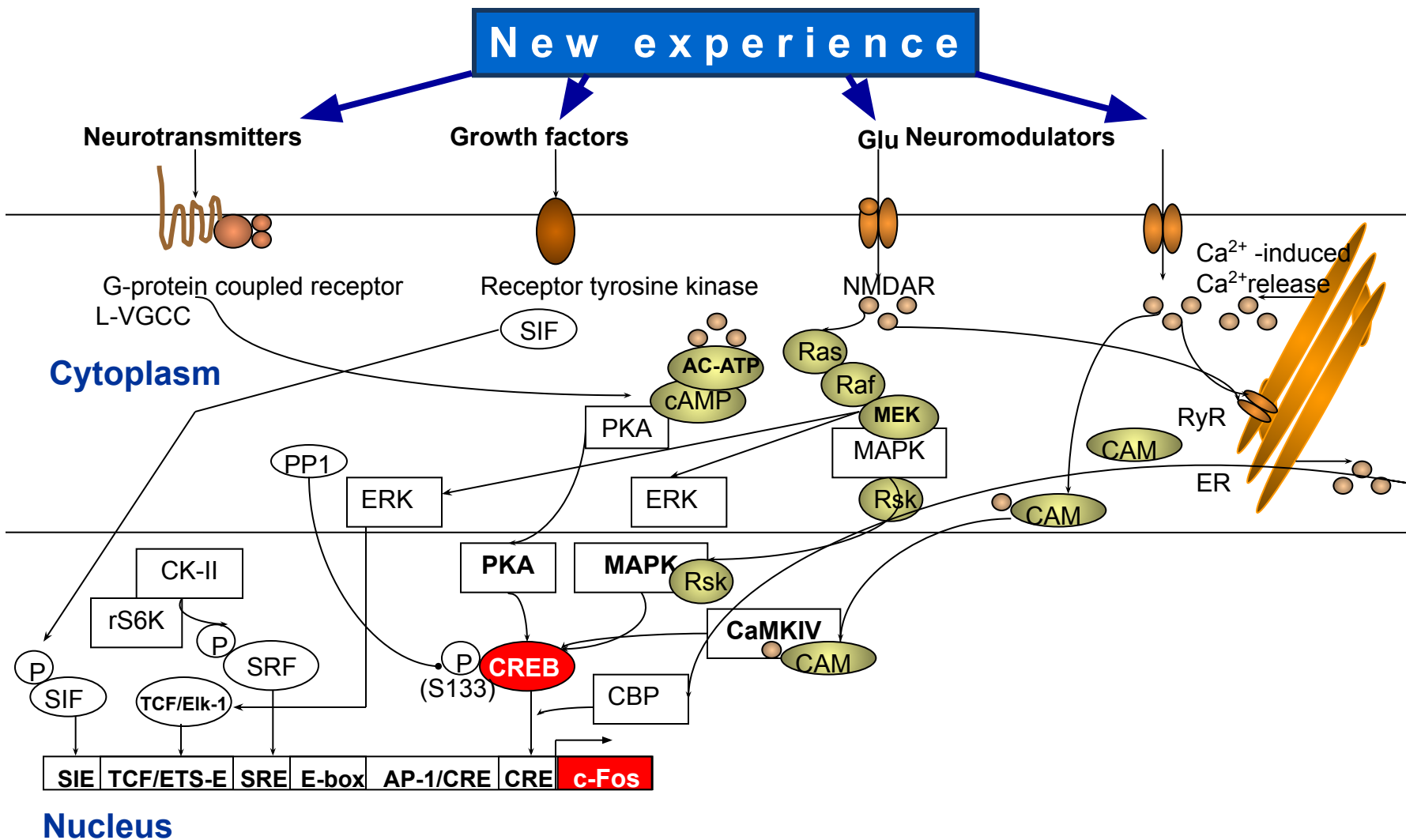
Экспрессия "ранних" и "поздних" генов определяет "позднее" формирование долговременной памяти



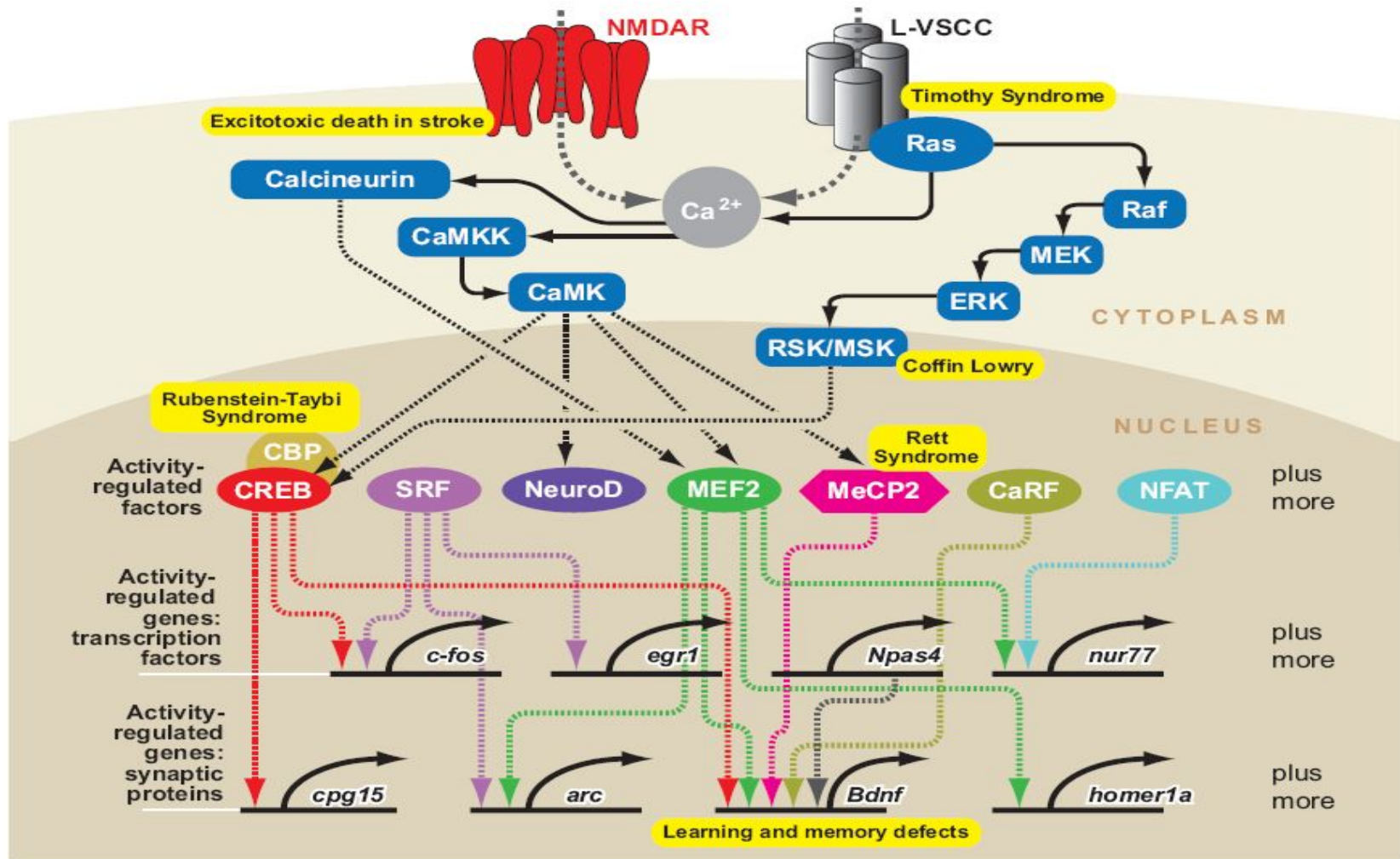
Molecular cascades of experience-dependent gene expression in the nerve cells



Molecular cascades of experience-dependent gene expression in the nerve cells



Molecular cascades of experience-dependent gene expression in the nerve cells



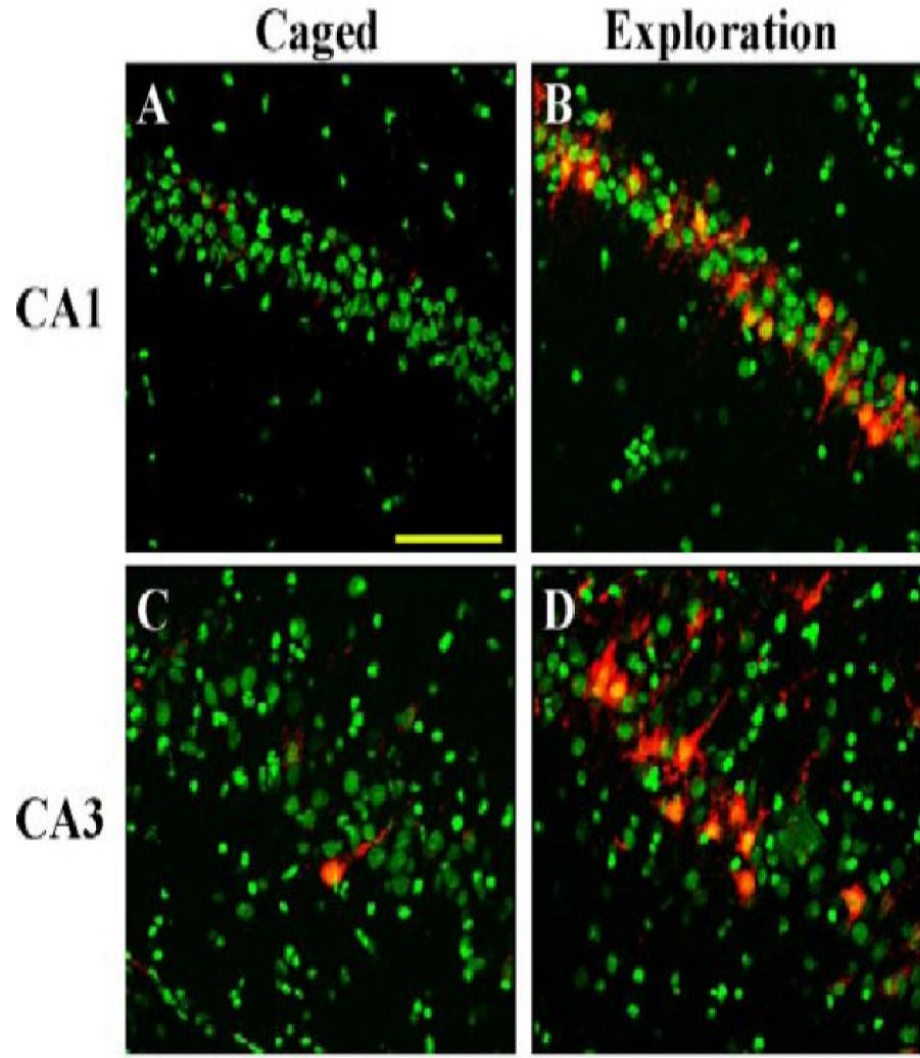
Дальнейшее развитие модели:

Эффекторные "ранние" гены

1. Часть "ранних" генов, активирующихся при обучении, кодируют эффекторные белки, обеспечивающие формирование "ранней" белок-зависимой памяти.

2. К числу таких эффекторных "ранних" генов относится *Arc* (*Arg 3.1*).

- Его экспрессия происходит в первые минуты после обучения;
- Экспрессия специфически связана с обучением;
- Блокада экспрессии приводит к нарушению формирования долговременной памяти;
- *Arc* кодирует синаптический белок, транспортирующийся в дендриты.

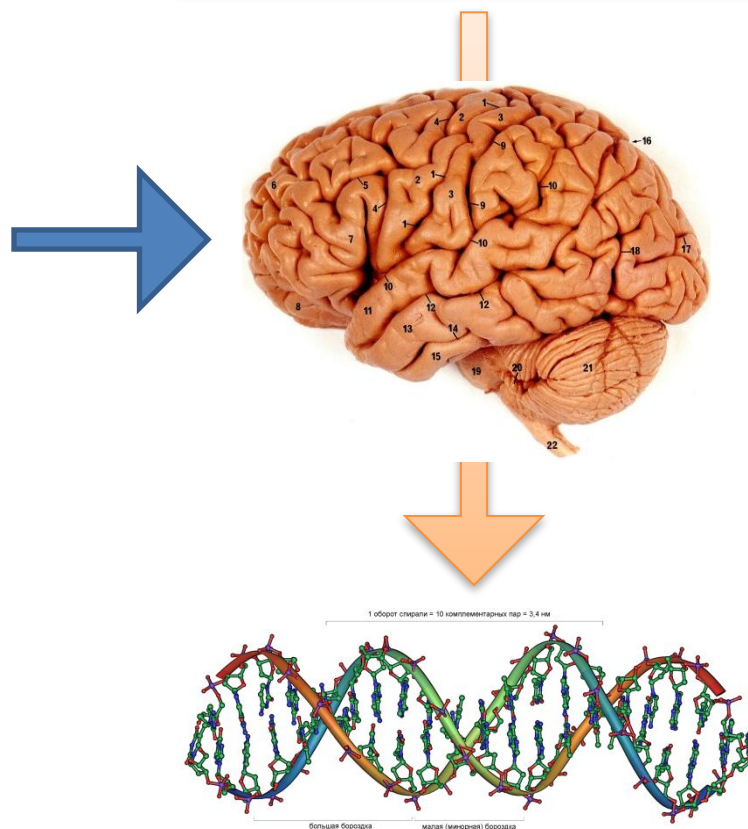


ПРОБЛЕМА: биологические механизмы поддержания памяти в течение многих лет

"Когда в душе возникает желание что-то вспомнить, оно заставляет [эпифизную] железу, попеременно наклоняющуюся в разные стороны, направлять "животные духи" в различные части мозга до тех пор, пока они не встретят следов, оставленных тем предметом, который душа хочет вспомнить. Эти следы - не что иное, как приобретенное свойство пор мозга, через которые раньше проходили "духи", вызванные этим предметом, открываться с большей готовностью "духам", повторно приходящим к ним. Таким образом, "духи", встречая эти поры, входят в них легче, чем в другие, и вызывают особое движение в железе, передающее душе этот предмет и указывающее ей на то, что он и есть тот самый, который она хотела вспомнить."

Р.Декарт, *Страсти души* (1649)

Молекулярные основы памяти



ДНК

Дальнейшее развитие модели

Как экспрессия генов в ядре, обеспечивает избирательную стабилизацию именно тех синапсов, которые вовлекались в обучение?

Гипотеза проекции мембраны нейрона на геном (Е.Н. Соколов, 1981)

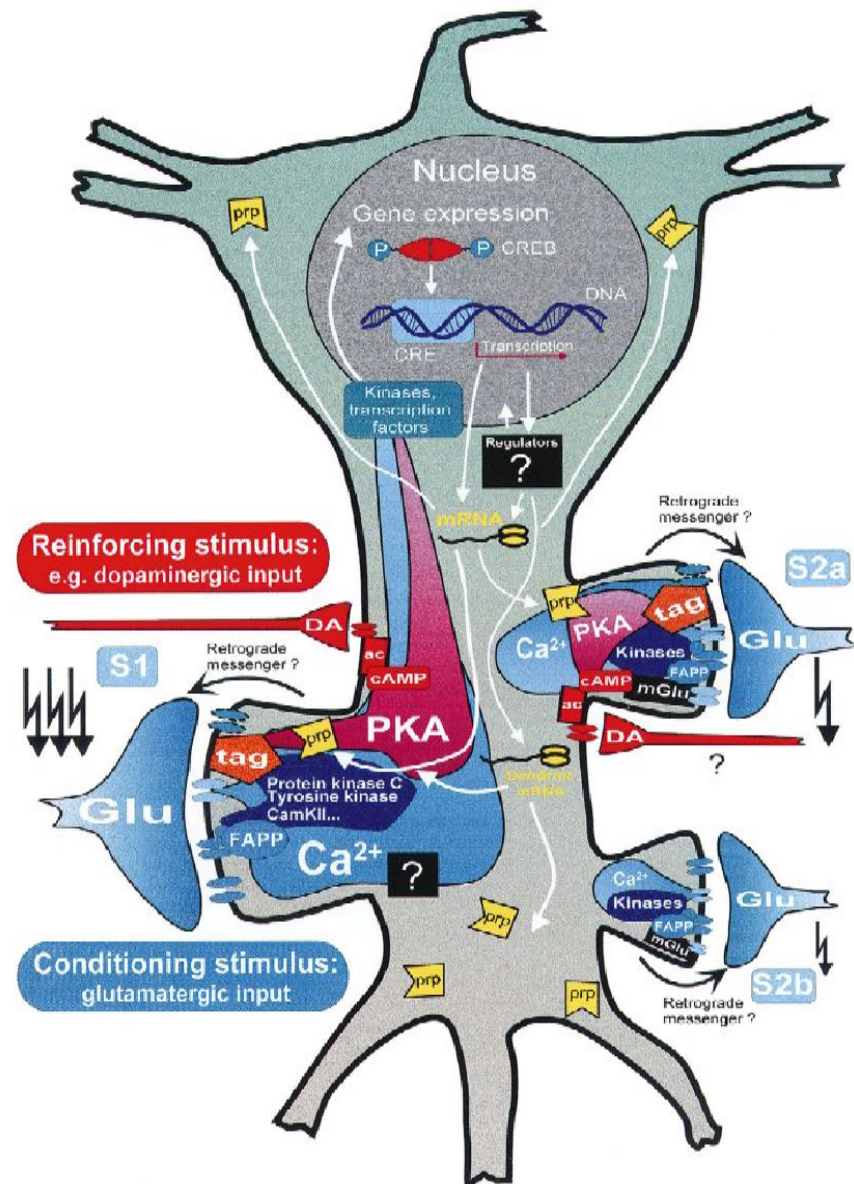
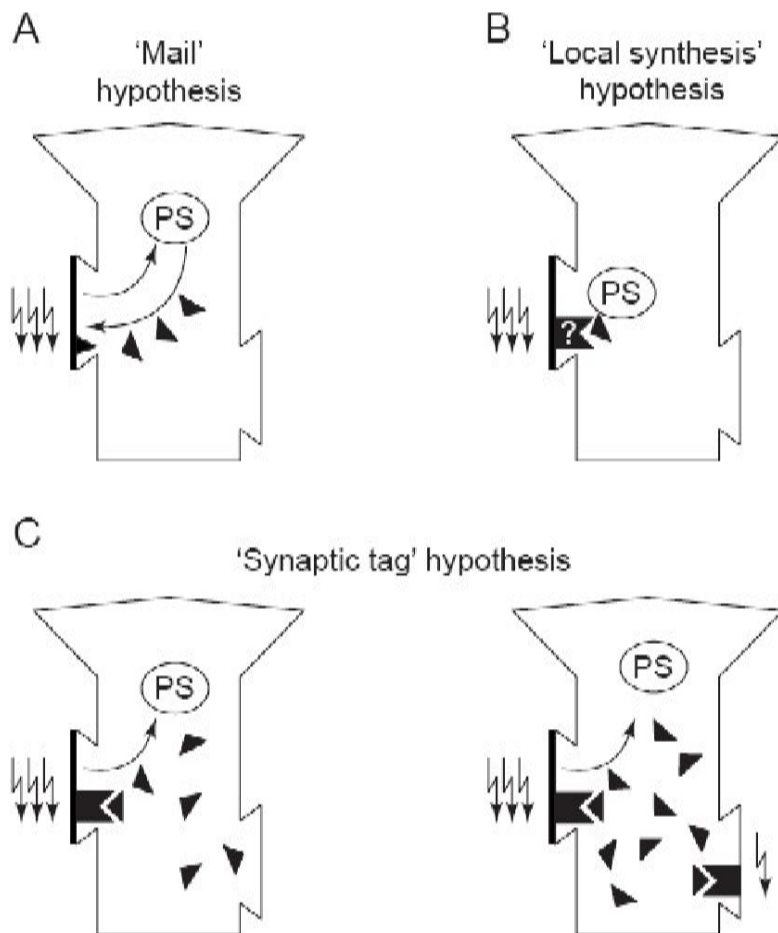
"Карта внешней поверхности представлена в виде развертки на молекуле ДНК. С другой стороны определенные участки ДНК содержат информацию о направлении транслокации синтезированного белка. В результате в определенном участке мембраны происходит локально-специфическое усиление встраивания синтезированного рецептивного белка."

Аргументы против:

- а). теоретические расчеты соотношения количества синапсов и количества генов, экспрессирующихся в нейроне.
- б). экспериментальные данные о клеточных функциях "поздних" генов при обучении.

Дальнейшее развитие модели

Гипотеза "синаптических ярлыков" (Frey & Morris, 1997)



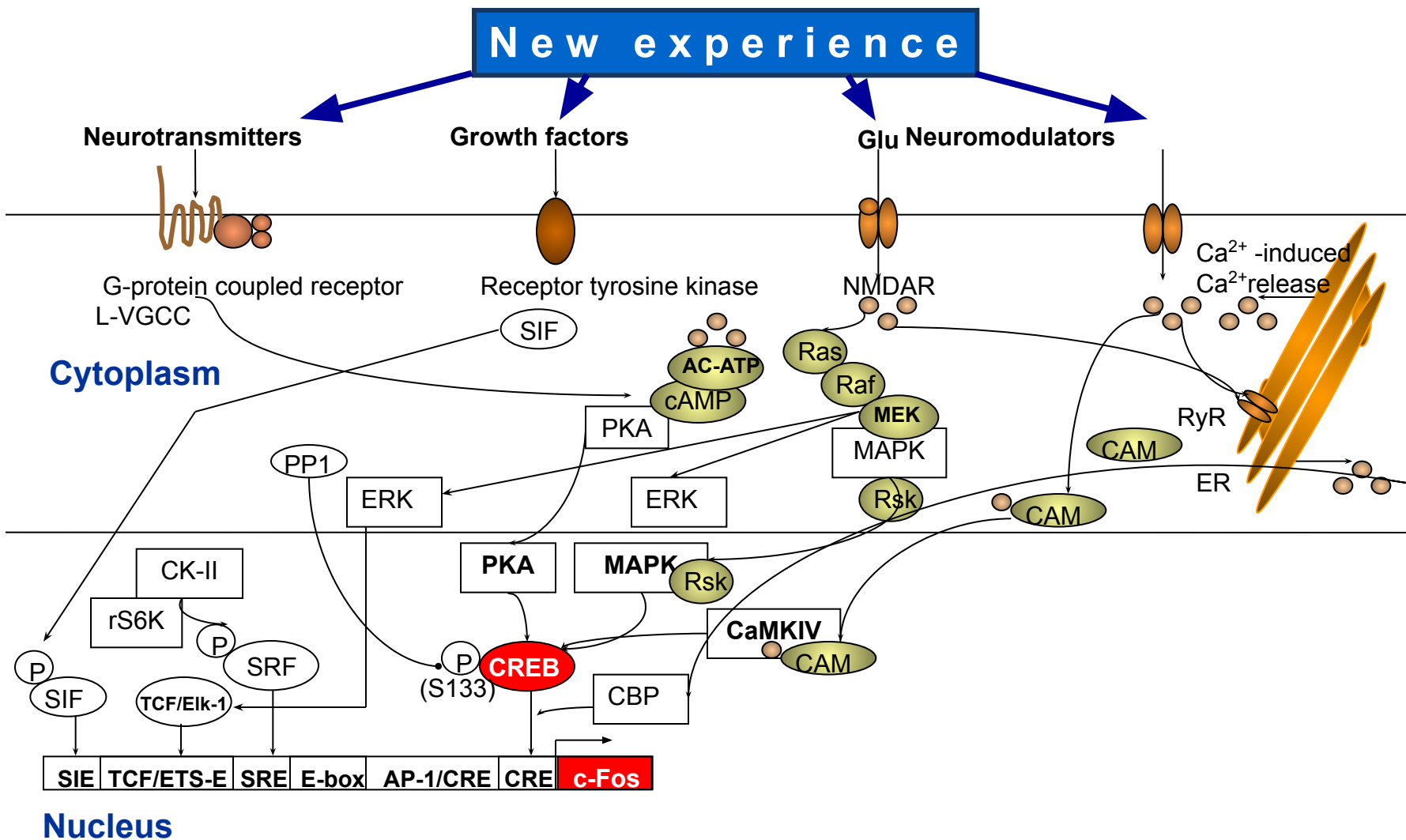
Трудности данной модели:

Объяснение долговременного поддержания измененного фенотипа нейрона

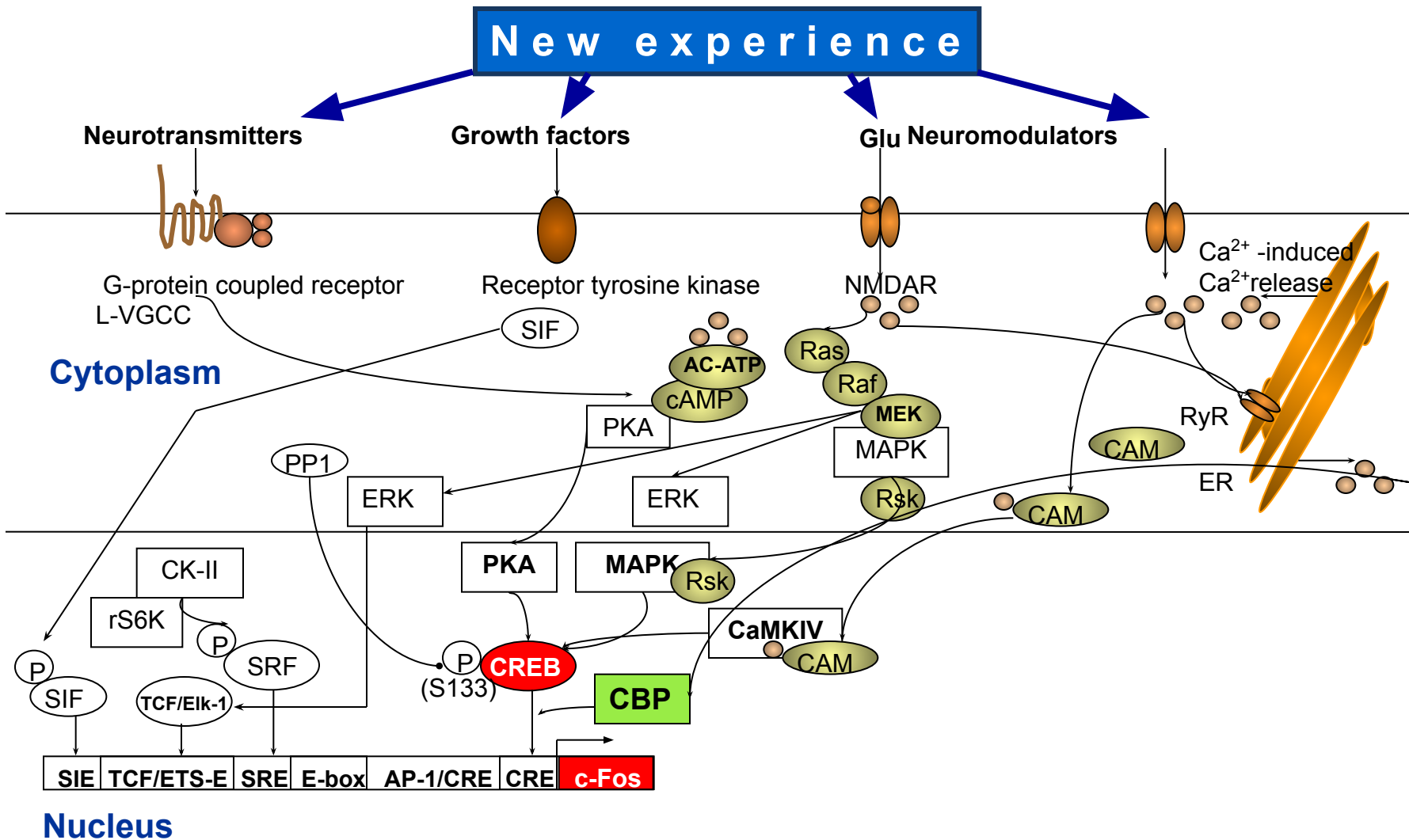
Другие молекулярные механизмы поддержания памяти:

- Аутофосфорилирование белков
- Прионные белки в синапсах
- Эпигенетические перестройки хроматина при обучении

Molecular cascades of experience-dependent gene expression in the nerve cells



Molecular cascades of experience-dependent gene expression in the nerve cells

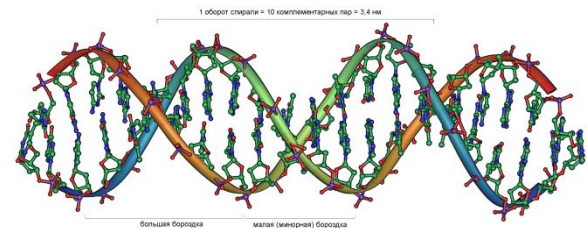
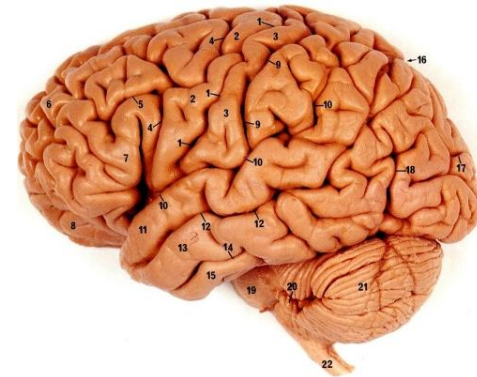


ПРОБЛЕМА: биологические механизмы поддержания памяти в течение многих лет

Может быть длительное поддержание памяти достигается не на клеточно-молекулярном уровне?

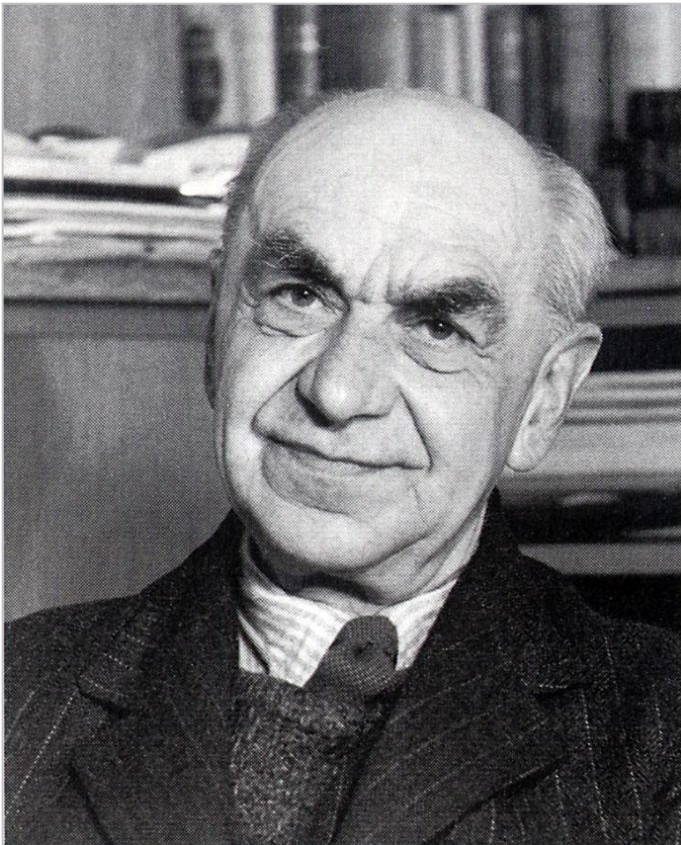


Молекулярные основы
памяти



ДНК

Трансформация памяти при ее извлечении



Фредерик Бартлетт
1886-1969

"Я настаивал на протяжении всей дискуссии в этой книге на том, что описание воспоминаний как "фиксированных и безжизненных" есть всего лишь ошибочная фантазия.

Воспоминание не является повторным возбуждением неисчислимых фиксированных фрагментарных следов. Оно есть всегда творческое воссоздание или конструирование, складывающееся из нашего отношения ко всей активной массе реакций и опыта прошлого."

1932

Трансформация памяти при ее извлечении



Лозунг нашей лаборатории в 1994 г.:

- Каждая **реактивация** памяти есть ее активная **реконструкция**;
- Каждая реконструкция памяти сопровождается **рекатегоризацией**;
- Вслед за каждой рекатегоризацией следует **реконсолидация**.

Что происходит с памятью после ее извлечения?

- Ничего
- Дальнейшая консолидация
- Модернизация старой памяти
- Перезапись старой памяти

Что происходит с памятью после ее извлечения?

- Ничего
- Дальнейшая консолидация
- Модернизация старой памяти
- **Перезапись старой памяти**

Что происходит с памятью после ее извлечения?

ВАРИАНТЫ	СТАРАЯ ПАМЯТЬ	НОВАЯ ПАМЯТЬ	
Ничего	-	-	
Дальнейшая консолидация	-	запоминание	
Модернизация старой памяти	-	запоминание	
Перезапись старой памяти	стирание	запоминание	

Что происходит с памятью после ее извлечения?

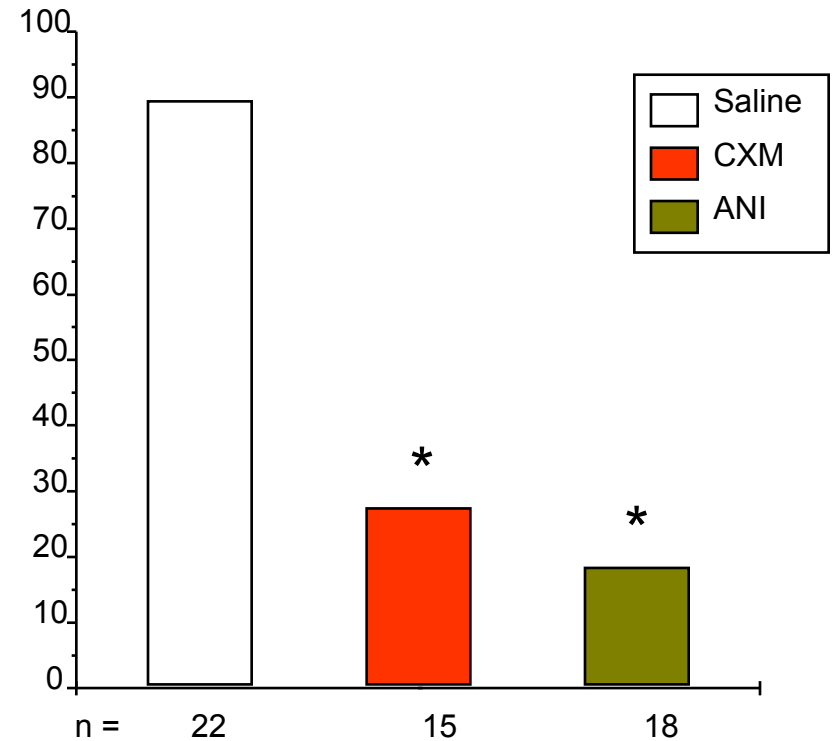
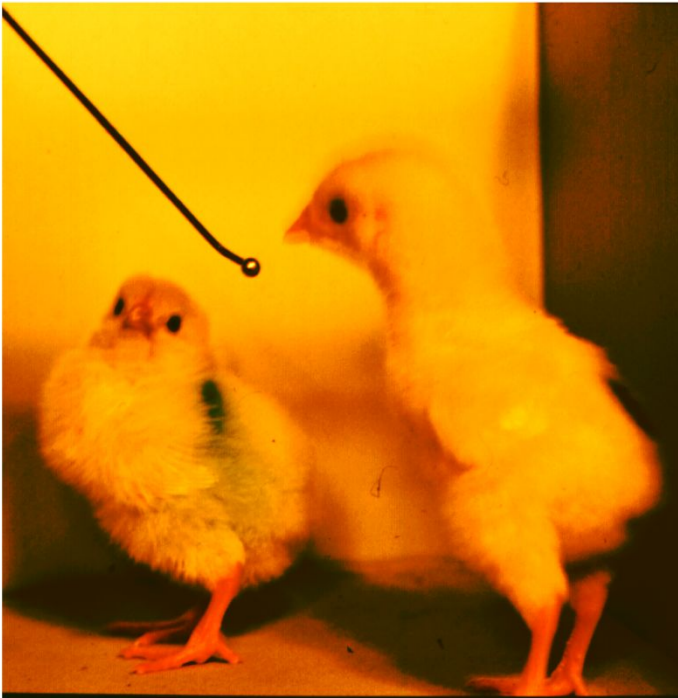
ВАРИАНТЫ	СТАРАЯ ПАМЯТЬ	НОВАЯ ПАМЯТЬ	ПРЕДСКАЗАНИЕ: ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ КОНСОЛИДАЦИИ НА СТАРУЮ ПАМЯТЬ
Ничего	-	-	-
Дальнейшая консолидация	-	запоминание	-
Модернизация старой памяти	-	запоминание	-
Перезапись старой памяти	стирание	запоминание	амнезия

Экспериментальная проверка:

Что происходит с памятью при ее извлечении на фоне блокады процессов запоминания?

Модель обучения и формирования долговременной памяти у цыплят

МОДЕЛЬ ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ



- Однократное обучение;
- Модель эпизодической памяти;
- Ведет к формированию долговременной памяти;
- Память чувствительна к блокаде NMDA рецепторов и синтеза белка

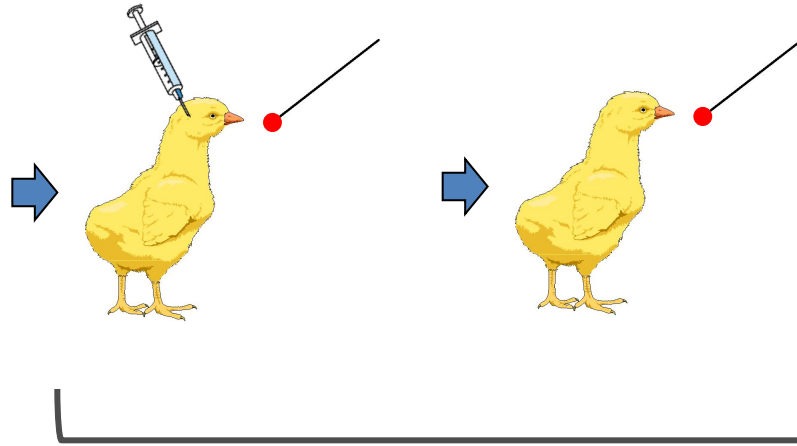
* - $p < 0.05$

Эффекты блокады синтеза белка на реактивированную память

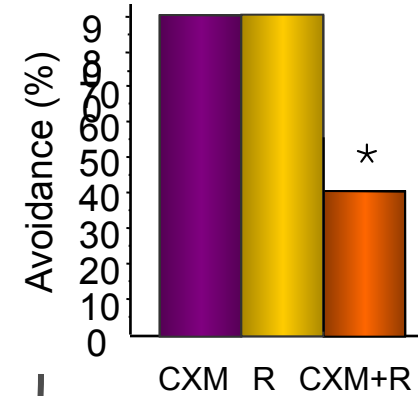
Chicks
(Литвин,
Анохин
1998)



PASSIVE
AVOIDANCE



24 hours

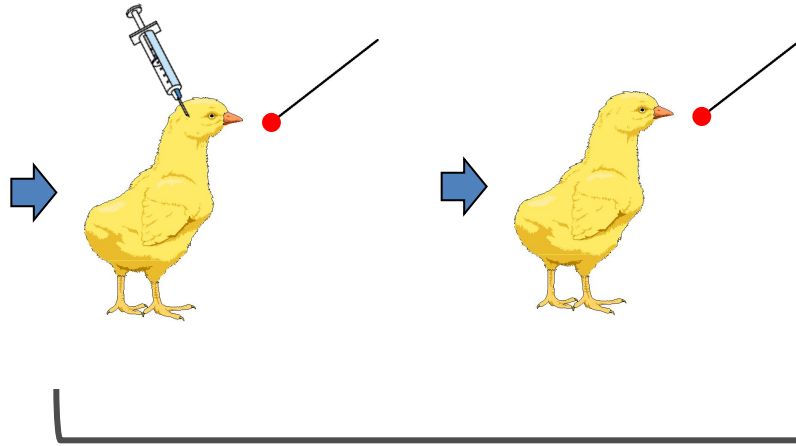


Эффекты блокады синтеза белка на реактивированную память

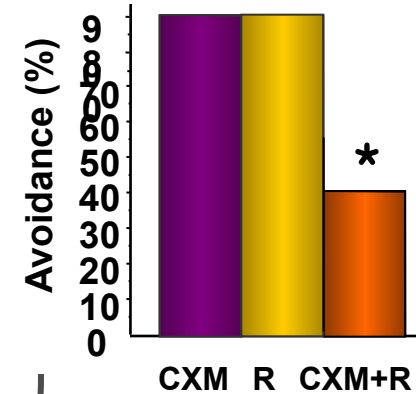
Chicks
(Литвин,
Анохин
1997)



**PASSIVE
AVOIDANCE**



24 hours



Przybylski, J., & Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioural Brain Research*, 84(1-2), 241–246.

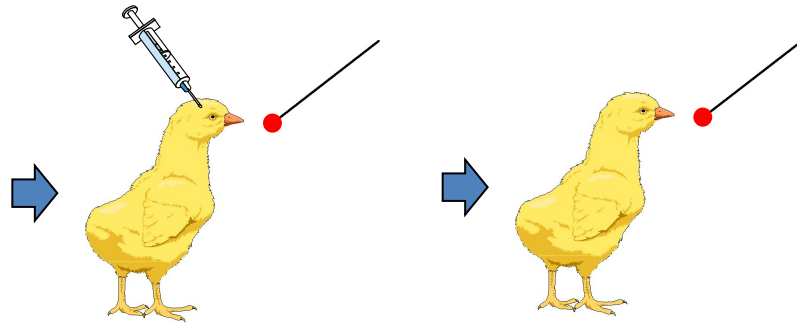
Nader, K., Schafe, G. E. & LeDoux, J. E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* **406**, 722–726 (2000).

Эффекты блокады синтеза белка на реактивированную память

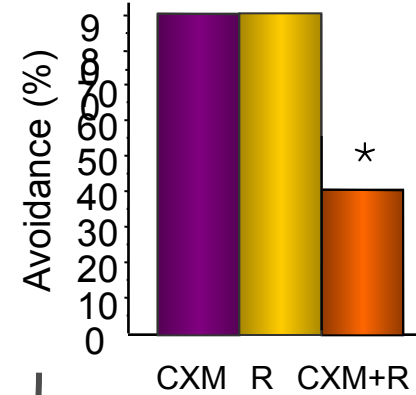
Chicks
(Литвин, Анохин, 1998)



PASSIVE
AVOIDANCE



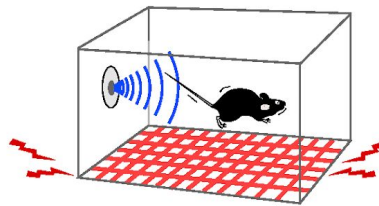
24 hours



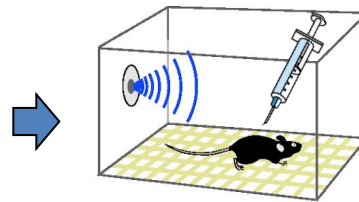
64 days

FEAR
CONDITIONING

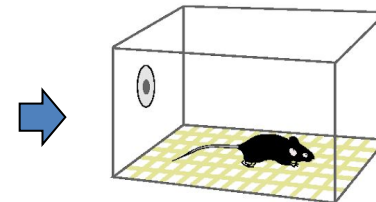
Mice
(Muravieva & Anokhin, 2005)



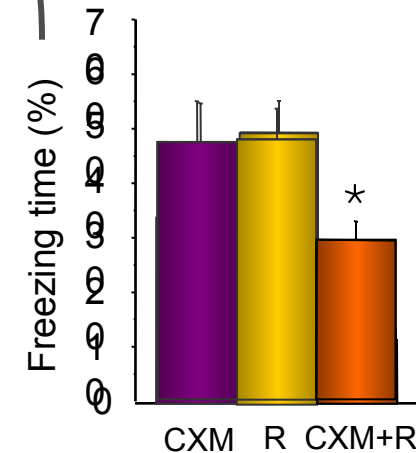
Training



Reactivation



Testing



Species and task showing memory reconsolidation

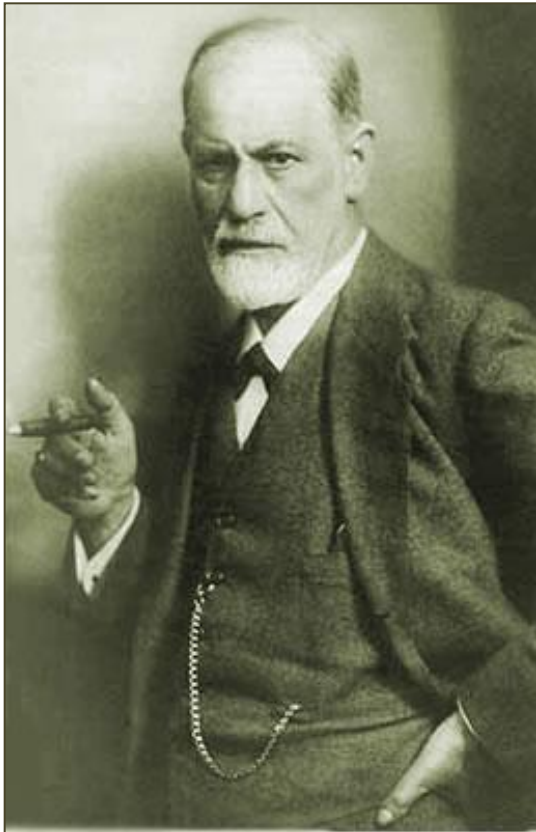
Species	Memory tasks	References
Humans	Episodic memory, motor sequence learning, fear conditioning, PTSD	Pitman et al., 2002; Miller et al., 2004; Walker et al., 2003
Rats	Fear conditioning, active avoidance, instrumental learning, fear-potentiated startle, radial maze, water maze, odor conditioning, object recognition, conditioned taste aversion, conditioned place preference	Eisenber et al., 2003; Milekic & Alberini, 2003, Akirav & Maroun, 2006; Morris et al., 2006
Mice	Fear conditioning, water maze	Suzuki et al., 2004; Muravieva & Anokhin, 2006
Chicks (Gallus)	Passive avoidance	Litvin & Anokhin, 1997
Medaka fish (Oryzias)	Aversive conditioning	Eisenberg et al., 2003
Crabs (Chasmagnathus)	Contextual memory	Pedreira et al., 2002; Frenkel et al., 2005
Mollusks (Helix)	Contextual memory	Gainutdinova et al., 2005
Mollusks (Lymnea)	Classical conditioning, operant conditioning	Sangha et al., 2003; Kemens et al., 2006
Mollusks (Hermissenda)	Classical conditioning	Child et al., 2003
Honey bee (Apis)	Olfactory conditioning	Stollhoff et al., 2005
Nematodes (C.elegance)	Long-term habituation	Rose & Rankin, 2006

Различия в молекулярных механизмах консолидации и реконсолидации

Finding	Species
Young, weak memories are more sensitive to disruption by protein synthesis inhibitors (IP application) after reactivation of contextual fear conditioning than are older, stronger memories	Mouse
Requirement for protein synthesis and glycosylation as well as induction of c-fos after training or reactivation of passive avoidance are anatomically and temporally different	Chick
Protein synthesis in the central nucleus of the amygdala is required for consolidation but not for reconsolidation of conditioned taste aversion	Rat
A reactivated contextual fear memory is only temporarily disrupted by protein synthesis inhibitors (IP application)	Mouse
New memories are more susceptible to disruption by protein synthesis inhibitors (SC application) after reactivation than are old memories	Rat
Protein synthesis inhibition (ICV application) after recall causes a temporary deficit of passive avoidance memory. The sensitive period after recall is shorter than after training	Chick
Protein synthesis is required in the nucleus accumbens for consolidation, but not for reconsolidation of instrumental learning	Rat
In auditory cortex, protein synthesis is required for consolidation but not for reconsolidation of a tone discrimination task	Gerbil
c-Fos expression is induced in different brain areas during consolidation and reconsolidation of an odor–reward association	Rat
Hippocampal protein synthesis is required for consolidation but for not reconsolidation of inhibitory avoidance memory	Rat
Hippocampal protein synthesis and C/EBP β are required for inhibitory avoidance consolidation, but not for reconsolidation	Rat
Different areas are activated during encoding and retrieval of episodic memory	Human

^aAbbreviations: C/EBP β , CCAAT enhancer binding protein β ; ICV, intracerebroventricular; IP, intraperitoneal; SC, subcutaneous.

Ретранскрипция памяти



" As you know, I am working on the assumption that ... the material present in the form of memory-traces being subjected from time to time to a re-arrangement in accordance with fresh circumstances - to a re-transcription. Thus what is essentially new about my theory is the thesis that memory is present not once but several times over, that it is laid down in various species of indications."."

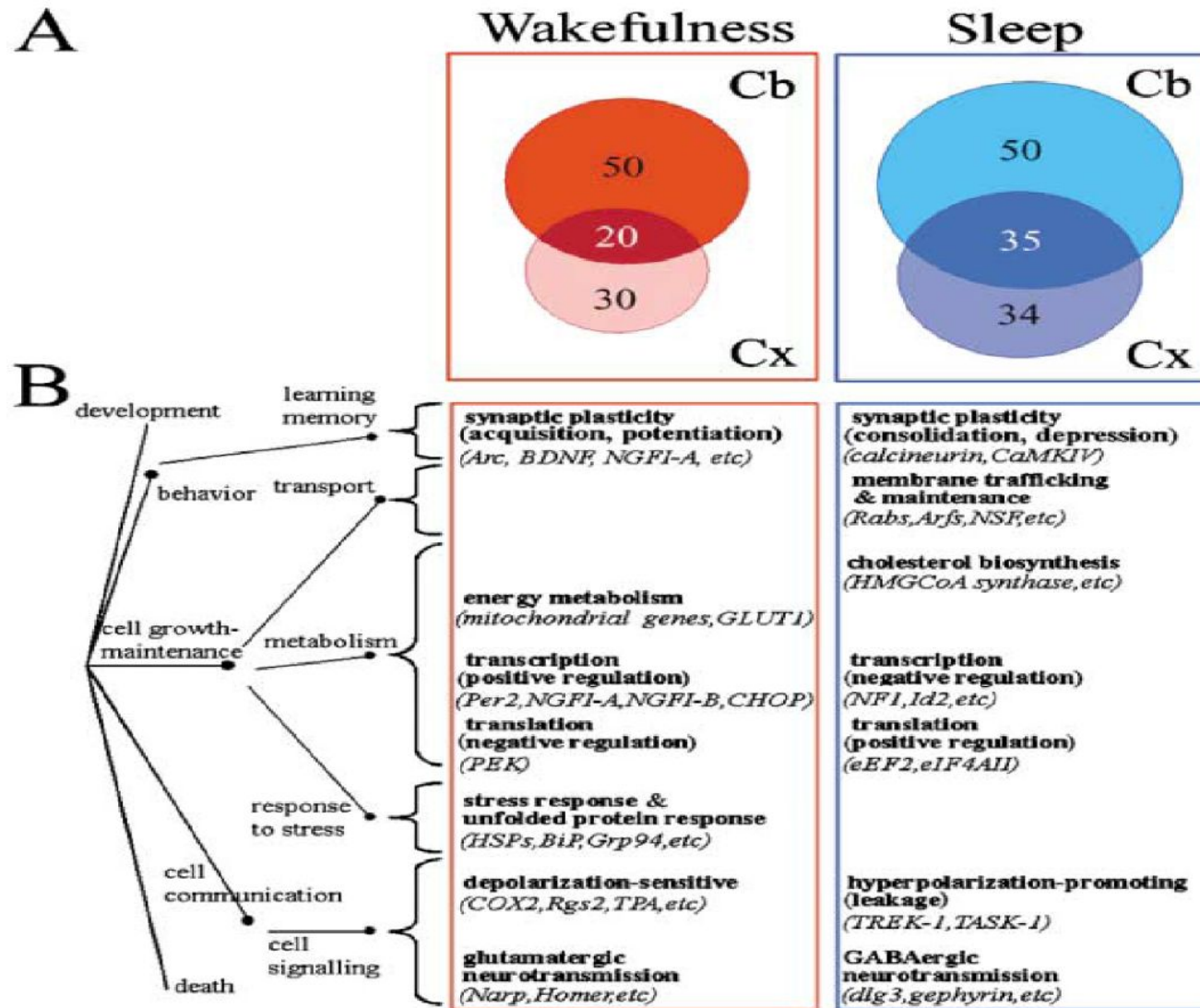
Freud in a letter to his friend Fliss (1897)

Консолидация памяти во сне

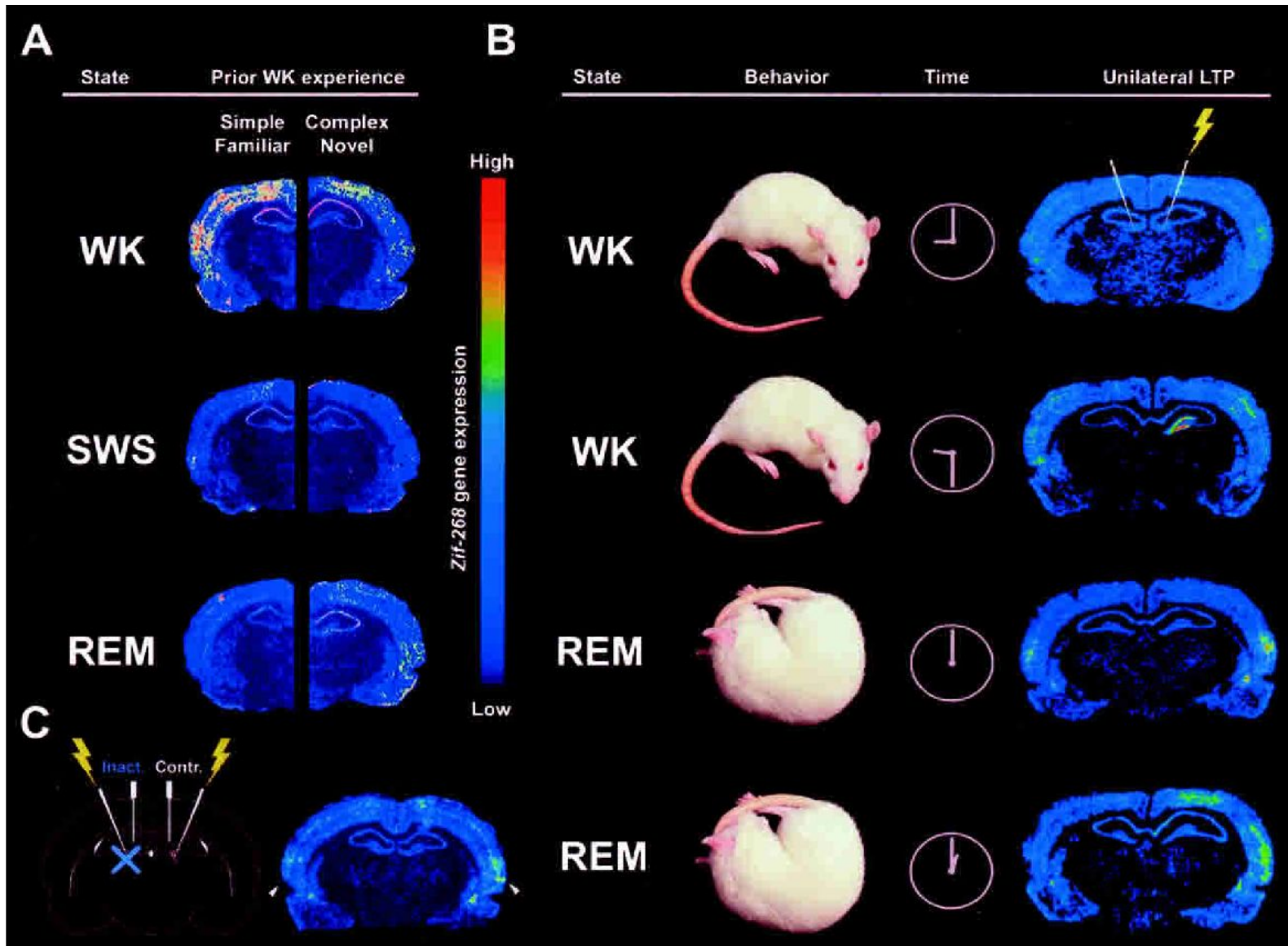
Seminal experimental findings:

1. Neuronal firing rates observed during waking experience recur in the hippocampus during ensuing SW and REM sleep (Pavlides and Winson 1989);
2. Blockade of protein synthesis during sleep impairs memory acquisition (Gutwein et al. 1980).

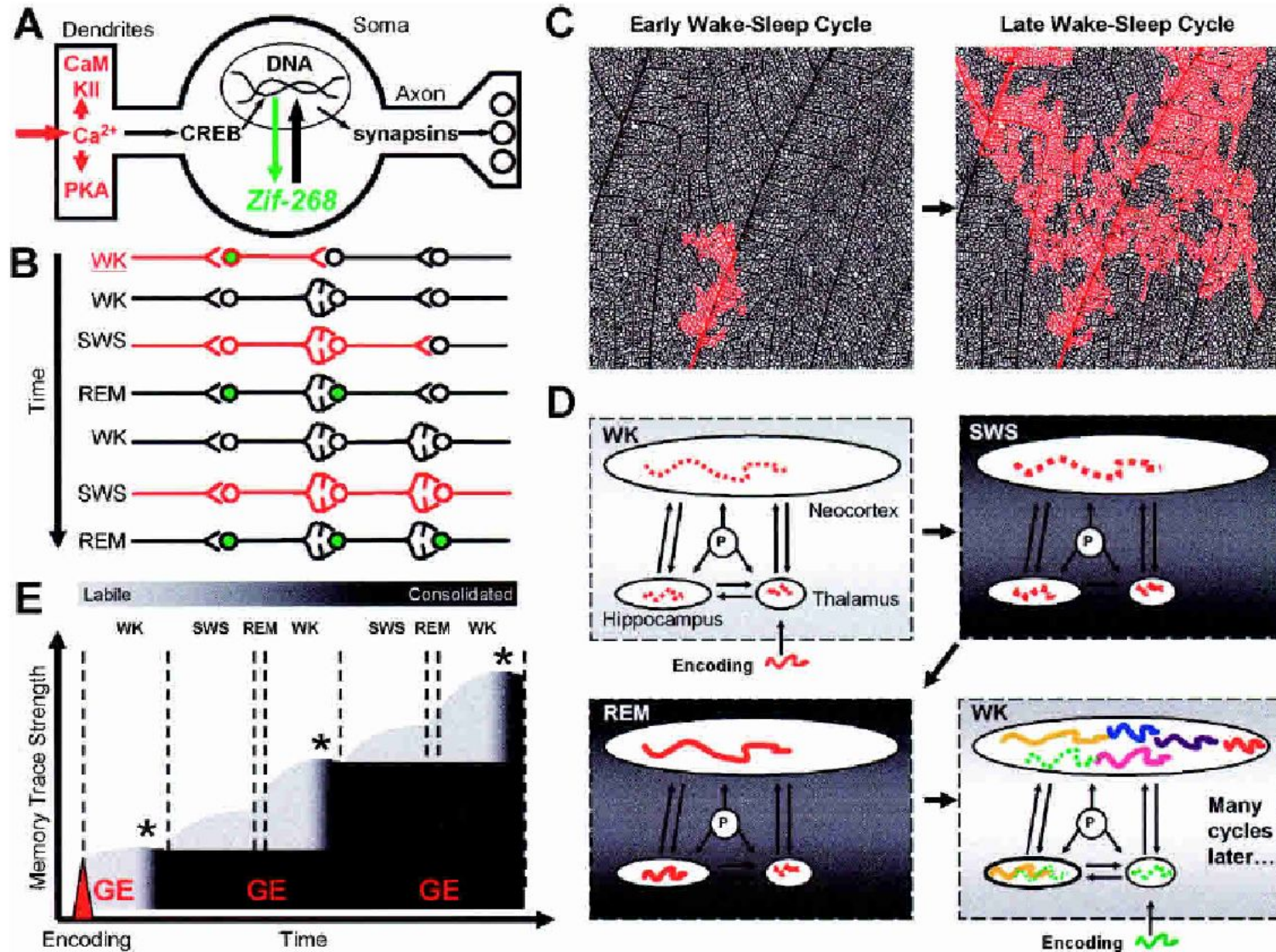
Регуляция экспрессии генов во сне



Zif/268 expression during sleep after new experience and LTP



Two-stage model for the role of sleep in memory consolidation



Трудности молекулярной модели памяти:



Объяснение долговременного поддержания измененного фенотипа нейрона

Другие молекулярные механизмы поддержания памяти:

- Аутофосфорилирование белков
- Прионные белки в синапсах
- Эпигенетические перестройки хроматина при обучении
- Синтез новой ДНК при формировании памяти

Влияние субстратных ингибиторов ДНК-полимераз на формирование долговременной памяти у цыплят в модели вкусовой аверсии

BrdU – структурный аналог IdU –
5'-бromo-2'-дезоксиуридин
(100 мг/кг)

AMT - 3'-амино-3'-дезокситимидин,
ингибитор ДНК-полимераз широкого
спектра действия (10 мг/кг)

AZT - 3'-азидо-3'-дезокситимидин,
ингибитор обратной транскрипции
(30 мг/кг)

* $p < 0.05$, # $0.05 < p < 0.06$, критерий χ^2

Заключение:

- Память в нервной системе способна сохраняться годами;
- Для инициации и поддержания этого процесса необходима активация экспрессии генов и эпигенетические перестройки хроматина в нервных клетках;
- Однако, этого по-видимому недостаточно;
- Возможно, поддержание памяти в течение многих лет использует механизм ее регулярной реактивации в различных ситуациях (напоминания, спонтанные воспоминания, сон, неосознаваемая активация при извлечении других воспоминаний), сопровождающейся реконсолидацией памяти.
- В основе реконсолидации также лежат долговременные клеточно-молекулярные процессы, которые могут отличаться от клеточно-молекулярных механизмов консолидации;
- Однако возможно, что есть и другой, еще неизвестный нам, молекулярный механизм перманентного сохранения фенотипа нейрона, измененного в результате обучения.
- **Его стоит искать...**

