

МАТЕРИАЛЫ
ЛЕКЦИЙ ШКОЛЫ

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ
И ХРАНЕНИЯ ПАМЯТИ

© 2020 г. П. М. Балабан

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия
e-mail: pmbalaban@gmail.com

DOI: 10.31857/S0044452920071481

Несмотря на имеющиеся в изобилии литературные данные о вовлеченности самых разных молекулярных систем и сопряженных с ними сигнальных каскадов в формирование памяти, специфичность участия тех или иных молекул в формировании явлений высшей нервной деятельности представляет собой довольно сложный вопрос. Понятно, что значительное изменение баланса любого иона или молекулы, равно как и нарушение в любом сигнальном каскаде может нарушить память, но информации о молекулярных механизмах памяти это не прибавит. В настоящее время в качестве специфической основы хранения памяти в мозге в основном рассматриваются локальные изменения в синапсах: локальные долговременные изменения концентрации и активности некоторых киназ, повышение уровня и изменение субъединичного состава рецепторов в синаптических мембранах, локальное действие прионоподобных белков и др. Появившиеся в последнее время данные о специфическом влиянии на высшие функции мозга эпигенетически регулируемых изменений структуры хроматина и изменений уровня метилирования ДНК, приводящие к изменению уровня экспрессии только определенных генов (генов пластичности), внесли существенные изменения в представления о механизмах формирования, хранения и модификации памяти. Эпигенетическая регуляция предусматривает (наряду с локальной регуляцией в синапсе) наличие возможности общей регуляции из тела (ядра) клетки сразу всех синапсов при пластических модификациях в нервной сети путем изменения концентрации белковых продуктов работы генов. Крайне существенно отметить, что результатом эпигенетической регуляции являются структурные изменения синаптических контактов только между теми нейронами сети, которые были активированы при обучении, чем и достигается специфичность для нервной сети, причем локальная неравнозначность синапсов каждой клетки сети в зависимости от их истории активации (метапластичность) сохраняется.

Исследования эпигенетических изменений, связанных с процессом памяти, все еще находятся

на ранней стадии. Ранее эпигенетические модификации рассматривались в основном в аспекте развития и дифференциации. Позднее было показано, что во взрослой нервной системе эти же механизмы вовлекаются в процессы поддержания долговременной памяти. Среди эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов особое внимание уделяется посттрансляционным модификациям гистонов, которые связывают с увеличением транскрипционной активности генов (Penney, Tsai, 2014). Так, ингибиторы гистондеацетилаз усиливают память у взрослых мышей (Levenson et al., 2004), а деацетилирование гистонов может быть причиной угашения памяти.

Чтобы получить представление о роли ацетилирования гистонов в механизмах обучения и памяти, мы выполнили поведенческие эксперименты на моллюсках и грызунах. В наших экспериментах введение ингибитора гистондеацетилаз бутирата натрия привело к достоверному усилению памяти об экспериментальном контексте у плохо обучившихся животных и не оказало никакого влияния на память “хороших” учеников. Кроме того, нами не были обнаружены изменения оборонительной реакции при тестировании в безопасной для животных обстановке в этих экспериментах, что свидетельствует о специфическом действии ингибитора гистондеацетилаз бутирата натрия на долговременную память (Zuzina et al., 2020).

Другое доказательство положительного влияния повышенного уровня ацетилирования гистонов на долговременную обстановочную память было обнаружено в ходе наших экспериментов на грызунах. Для исследования влияния бутирата натрия на долговременную память у млекопитающих мы обучили крыс линии Wistar в модели условно-рефлекторного замирания на обстановку. Животных после обучения и тестирования делили на “хороших” и “плохих” учеников (критерий – процент замирания ниже 30% для “плохих” учеников). Введение бутирата натрия приводило к статистически значимому увеличению памяти об обстановке у “плохих учеников” через 24 часа после введения по сравнению с контрольной группой. Улучшение па-

мяти у “плохих” учеников сохранялось на протяжении двух недель. Кроме того, мы обнаружили, что усиление ацетилирования гистонов посредством введения ингибитора гистондеацетилаз бутирата натрия не вызывало усиление реакции замирания у хорошо обученных животных. Полученные в работе результаты согласуются с данными о том, что ингибиторы гистондеацетилаз могут восполнять дефицит памяти у грызунов с ослабленной

памятью и не оказывать воздействие на базовые синаптические функции.

Таким образом, посредством нацеленного фармакологического действия на эпигенетические механизмы (ацетилирование гистонов), лежащие в основе обучения, удалось преодолеть дефицит обучения как у позвоночных, так и у беспозвоночных.

Финансирование работы: РФФИ 17-00-00216.