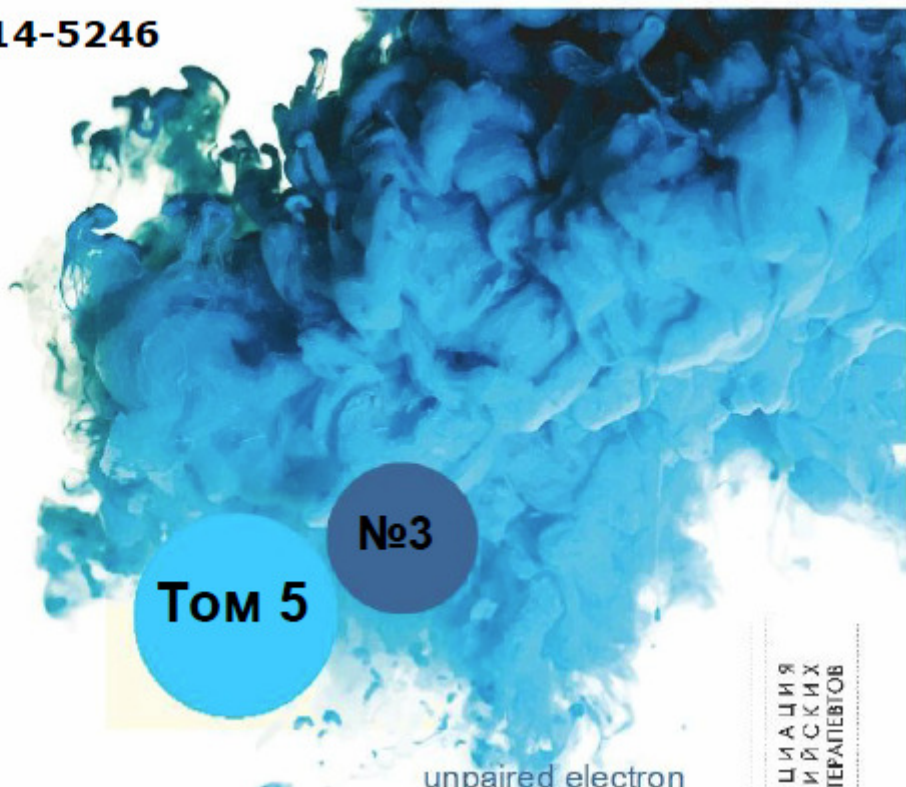


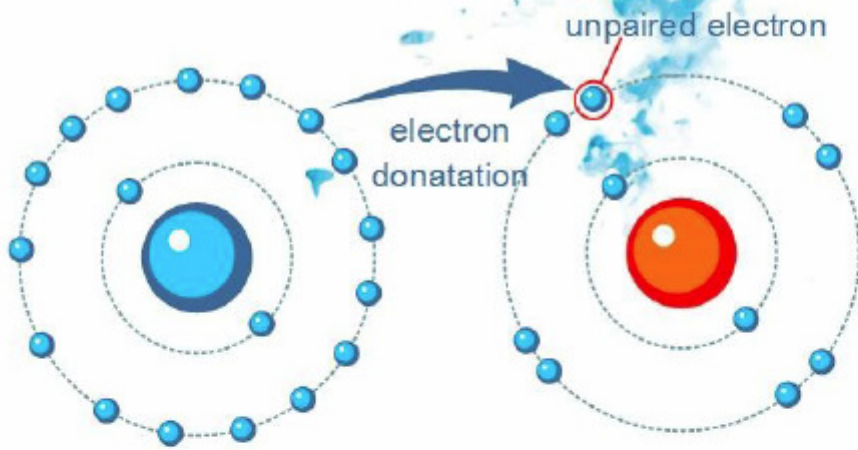
ISSN 2414-5246



Том 5

№3

АССОЦИАЦИЯ
РОССИЙСКИХ
ОЗОНОТЕРАПЕВТОВ



ANTIOXIDANT

FREE RADICAL

БИОРАДИКАЛЫ И
АНТИОКСИДАНТЫ

2018

ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРНОГО ПЕПТИДА ZIP И ДОНОРА ОКСИДА АЗОТА НА ПРОЦЕСС РЕКОНСОЛИДАЦИИ КОНТЕКСТУАЛЬНОГО ОБУСЛОВЛИВАНИЯ У ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ

И.Б. Дерябина¹, В.В. Андрианов¹, Т.Х. Богодвид^{1,2}, Л.Н. Муранова¹,

Д.И. Силантьева¹, Х.Л. Гайнутдинов¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

²Поволжская академия физической культуры, спорта и туризма, Казань

Abstract

The obtained results showed that the NO donor sodium nitroprusside don't affect the disruption of memory reconsolidation process, caused by ZIP, but at the same time inhibit the disruption of the memory reconsolidation process, caused by anisomycin.

Key words: nitric oxide, learning, long-term memory, proteinkinase PKMzeta, reconsolidation of memory

Полученные результаты показывают, что донор NO нитропруссид натрия не вызывал нарушения реконсолидации памяти, вызываемого ZIP, но в то же время вызывал нарушения реконсолидации памяти, вызываемого анизомицином.

Ключевые слова: оксид азота, протеинкиназа PKMzeta, обучение, долговременная память, реконсолидация памяти

Память является механизмом сохранения информации [1]. К настоящему времени сформировано представление, что долговременные процессы формирования памяти связаны с новым синтезом белка [1, 3, 6]. Было показано, что может произойти амнезия памяти, если консолидированная и стабильная долговременная память (ДП) будет реактивирована перед амнестическим воздействием [6, 7]. В исследованиях механизмов формирования памяти в последние годы произошел серьезный прорыв. Было найдено, что специфичная для мозга изоформа протеинкиназы C, известная как протеинкиназа Mzeta (PKMzeta), необходима для обучения [9]. Значительная часть этих экспериментов была проведена с использованием zeta ингибиторного пептида (ZIP), в том числе и при обучении на моллюсках [5, 8]. Показано также участие в процессах обучения и памяти оксида азота (NO) [7], который рассматривается в настоящее время как новая сигнальная молекула, играющая роль универсального регулятора многих физиологических процессов в организме [2]. Таким образом, исследования роли протеинкиназы PKMzeta и NO в формировании и реконсолидации ДП представляются актуальной задачей в рамках проблемы нейробиологии обучения и памяти.

Для экспериментов в качестве объекта была выбрана виноградная улитка *Helix lucorum*. Выбатывали условный обстановочный рефлекс (УОБР), когда животные различали тестовые сигналы, примененные в разных ситуациях (на

шаре и плоской поверхности) [4]. Для формирования УОБР улиткам в течение 5 дней предъявляли по 5 электрических раздражений в день при их нахождении на шаре. Тестирование поведенческих реакций проводили в 2-х контекстах: 1) на шаре (т.е., в стандартных условиях), 2) на плоской поверхности (т.е., в условиях, отличных от стандартных). На следующий день, после тестирования, подтверждающего обучение, улиток помещали на 20 мин. на шар, что служило напоминанием, а затем блокировали биосинтез белка инъекцией анизомицина (АН) в дозе 0,4 мг на улитку, растворенного в 0,2 мл физиологического раствора (ФР), и на следующий день тестировали сохранение УОБР. Нарушенная память свидетельствует о процессе реконсолидации. Для блокады протеинкиназы PKMzeta и сходных протеинкиназ применяли ингибиторный пептид ZIP в дозе 0,1 мг на улитку, который был растворен в 0,1 мл ФР. Для повышения содержания NO использовали нитропруссид натрия (НПР) в дозе 500 мкг/кг веса. Все препараты фирмы "Sigma".

Было продемонстрировано достоверное возрастание оборонительных реакций, когда виноградная улитка находится на шаре (в 5-7 раз, $p < 0.001$), в то же время число оборонительных реакций при тестировании на плоской поверхности достоверно не увеличивается, что демонстрирует обучение. Эти результаты предполагают появление контекстуально зависимой памяти [5, 9]. На следующий день после тестирования, проводили сеанс «напоминания», а затем сразу блокировали биосинтез белка инъекцией АН, а контрольным улиткам вводился ФР. Полученные результаты показывают, что реконсолидация ДП возникает не только после полной блокады биосинтеза белков АН после напоминания условного стимула, но и после блокады протеинкиназы PKMzeta и сходных протеинкиназ ингибиторным пептидом ZIP. Полученные результаты показывают, что донор NO нитропруссид натрия не вызывал нарушения реконсолидации памяти, вызываемого ZIP, но в то же время вызывал нарушения реконсолидации памяти, вызываемого анизомицином.

Работа выполнена в рамках государственной программы повышения конкурентоспособности Казанского (Приволжского) федерального университета (№ 17.9783.2017/8.9) и поддержке РФФИ (грант № 18-015-00274).

Список литературы

1. Балабан П.М. Молекулярные механизмы модификации памяти // Журн. высш. нерв. деят. 2017. Т. 67, № 2. С. 131-140.
2. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. 1998. Т. 63. С. 924-938.
3. Гайнутдинов Х.Л., Андрианов В.В., Гайнутдинова Т.Х. Изменение возбудимости нейрональной мембраны как клеточный механизм обучения и памяти // Успехи физиол. наук. 2011. Т. 42, № 1. С. 33-52.
4. Гайнутдинова Т.Х., Тагирова Р.Р., Исмаилова А.И., Муранова Л. Н., Гайнутдинов Х.Л., Балабан П.М. Зависимая от белкового синтеза реактивация обстановочного условного рефлекса у виноградной улитки // Журн. высш. нервн. деят. 2004. Т. 54, № 6. С. 795-800.

5. Солнцева С.В., Козырев С.А., Никитин В.П. Участие Mzeta- подобной протеинкиназы в механизмах сохранения долговременной памяти условной пищевой аверсии у виноградной улитки // Бюлл. exper. биол. мед. 2015. № 2. С.148-153.

6. Alberini C.M. The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage // *Front. Behav. Neurosci.* 2011. V. 5. Article 12.

7. Balaban P.M., Roshchin M.V., Timoshenko A.Kh., Gainutdinov Kh.L., Bogodvid T.Kh., Muranova L.N., Zuzina A.B., Korshunova T.A. Nitric oxide is necessary for labilization of a consolidated context memory during reconsolidation in terrestrial snails // *Eur. J. Neurosci.* 2014. V. 40. P. 2963–2970.

8. Balaban P.M., Roshchin M., Timoshenko A.Kh., Zuzina A.B., Lemak M., Ierusalimsky V.N., Aseyev N.A., Malyshev A.Y. Homolog of protein kinase M ζ maintains context aversive memory and underlying long-term facilitation in terrestrial snail *Helix* // *Front Cell. Neurosci.* 2015. V. 9. Article 222.

9. Barry J.M., Rivard B., Fox S.E., Fox S.F., Fenton A.A., Sacktor T.C., Muller R.U. Inhibition of protein kinase M ζ disrupts the stable spatial discharge of hippocampal place cells in a familiar environment // *J. Neurosci.* 2012. V. 32, №40. P. 13753-13762.