ПОДКРЕПЛЯЮЩИЙ МЕДИАТОР НЕОБХОДИМ ДЛЯ РЕКОНСОЛИДАЦИИ ПАМЯТИ

Балабан П.М., Винарская А.Х., Зюзина А.Б.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Москва, Россия
pmbalaban@gmail.com

Извлечение памяти и последующая реконсолидация успешно поддерживает память, тогда как извлечение (реактивация) без реконсолидации приводит к угашению памяти. В нашем исследовании была проанализирована активность идентифицированных нейронов наземной виноградной улитки (*Helix pomatia*), участвующих в нейронной сети памяти на пищевой стимул (сигнальная память), при выработке аверзии на пищу *ин витро*. Регистрировалась активность идентифицированных нейронов сети пищевого поведения, премоторных (командных) нейронов оборонительного поведения и серотонергических нейронов, модулирующих оборонительное поведение. Гипотеза, проверяемая в настоящем исследовании, предполагает, что активность участвующих в подкреплении серотонергических нейронов может быть необходимым условием для успешной реконсолидации и поддержания памяти. В случае отключения этих нейронов при реактивации памяти (предсказание) может наблюдаться нарушение хранения памяти. Детальный анализ изменений ответов нейронов на пищевой и оборонительный стимулы до и после аверзивного обучения на полуинтактном препарате показал, что модуляторные серотонергические нейроны пищевого поведения не меняют ответы на предъявление пищи, тогда как ответы на пищевой стимул в командных нейронах оборонительного поведения (продуцирующих пептид FMRFa) качественно изменились от слабой подпороговой деполяризации до спайкового разряда. Принципиально новые данные получены при анализе ответов на пищу модулирующих серотонергических нейронов оборонительного поведения. Ранее было показано, что их активность может служить подкреплением для выработки долговременных синаптических изменений. Ответы этих нейронов на пищевой стимул отсутствовали до обучения, а после обучения *ин витро* появился сложный паттерн изменения частоты потенциалов действия в ответ на пищу. Это означает, что при реактивации памяти пищевым стимулом в этих нейронах должны быть ответы, то есть выброс серотонина, который является подкрепляющим медиатором для аверзивной памяти у моллюсков. При реактивации эти модулирующие нейроны должны участвовать в реконсолидации памяти.

В поведенческих экспериментах было показано, что нарушение функционирования серотонергической системы с помощью нейротоксина 5,7-DiNT приводит к полному угашению долговременной обстановочной памяти после нескольких реактиваций, тогда как сигнальный компонент памяти частично сохраняется, хотя и достоверно уменьшается. Мы использовали предшественник серотонина 5-HTP при тестировании памяти после угашения с помощью специфического ингибитора (ZIP) протеинкиназы Мзета (Pkmzeta), и удалось показать, что только введение предшественника серотонина или реактивация памяти не вызвали восстановления памяти, тогда как совместное применение предшественника и реактивация приводило к эффективному восстановлению памяти.

Таким образом, участие серотонергических нейронов в процессе реконсолидации может быть условием для «выбора» между угашением памяти

при повторяющейся реактивации и запуском процесса реконсолидации, то есть поддержанием долговременной памяти.

Работа поддержана грантом РФФИ 17-04-01175, Программой РАН «Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий».

REINFORCING TRANSMITTER IS NECESSARY FOR RECONSOLIDATION OF MEMORY

Balaban P.M., Vinarskaya A.K., Zuzina A.B.

**Inst. Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of
Sciences, Moscow, Russia
pmbalaban@gmail.com**

Retrieval of memory followed by reconsolidation maintains the memory, while retrieval without following reconsolidation results in extinction of memory. In our study we analyzed the activity of identified neurons involved in the network underlying food-aversion (cued) memory and behavioral changes elicited by aversive learning in terrestrial snail *Helix*, and made an attempt to describe the conditions in which the retrieval of cued and context memories leads either to extinction or reconsolidation of memory. In the network underlying the withdrawal behavior, sensory neurons, premotor interneurons, motor neurons, and modulatory for this network serotonergic neurons are identified, and recordings from representatives of these groups were made before and after aversive learning *in vitro*. In the network underlying feeding behavior, the modulatory serotonergic interneurons and neurons involved in motor program of feeding are identified, and activity of interneurons was monitored during and after aversive learning. The hypothesis tested in this study concerns the activity of the "reinforcing" serotonergic neurons that is suggested to be the gate condition for the choice between extinction/reconsolidation triggered by memory retrieval: if these serotonergic neurons do not respond during the retrieval, then we will observe the extinction; while if these neurons respond to the CS during memory retrieval, we will observe the reconsolidation phenomenon. Analysis of changes in neural activity after aversive learning *in vitro* showed that modulatory serotonergic neurons of feeding behavior do not demonstrate significant changes, while responses to food in withdrawal behavior premotor interneurons (containing FMRFa) changed qualitatively, from under threshold EPSPs to strong depolarization and spike discharges. Responses to food in identified serotonergic neurons involved in withdrawal (whose activity was shown previously to be necessary and sufficient for reinforcement of long-term synaptic plasticity) also changed from absence of responses before training session to a high-frequency spike discharges to the food stimuli, thus implying that during reactivation of aversive memory the serotonergic cells are activated and are involved in the reconsolidation process.

In behavioral experiments it was shown that impairment of functioning of the serotonergic system with the neurotoxin 5,7-DiHT resulted in complete extinction of context memory after several

reactivations, while cued memory to a specific type of food was significantly reduced but still was present. We used injection of the serotonin precursor 5-HTP for reinstatement of memory after its impairment during reconsolidation with a protein synthesis blocker or with a specific inhibitor (ZIP) of atypical protein kinase $\text{PKM}\zeta$ shown to be involved in the memory maintenance. It was found, that application of 5-HTP known to increase the serotonin concentration or just reminding did not restore the context memory, while combination of 5-HTP+reminder effectively reinstated the impaired context memory. Thus, participation of the “reinforcing” serotonergic neurons in memory retrieval can be the **gate condition** for the mechanism underlying the dichotomy between extinction/reconsolidation for the context memory.

Supported by RFBR grant 17-04-01175, Program of Russian Academy of Sciences “Basic research for biomedicine technologies”.