РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ СЕРОТОНИНА, ПРОЦЕССОВ ТРАНСЛЯЦИИ И ТРАНСКРИПЦИИ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ АМНЕЗИИ

Солнцева С.В., Никитин В.П., Козырев С.А.

ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия
sol1s3@yandex.ru

Одной из фундаментальных проблем нейробиологии является исследование механизмов формирования и развития амнезии. Длительное время полагали, что потеря памяти это пассивный процесс разрушения следа памяти или затруднения ее воспроизведения. В последние годы в ряде исследований показано, что забывание может быть активным процессом, направленным на адаптацию к окружающей среде. Например, на модели обонятельного обучения у дрозофилы описаны механизмы забывания, зависящие от активности определенных субтипов дофаминовых рецепторов и малого G-белка RAS. В исследованиях на нематоде *C. Elegans* и на моллюске *Lymnaea* показано, что процессы забывания зависят от трансляции и транскрипции.

Основываясь на результатах наших предыдущих исследований и литературных данных мы предположили, что, так же как и забывание амнезия является активным, специфическим, длительно развивающимся процессом, который подобно механизмам генерации других долговременных пластических изменений в мозге может зависеть от синтеза белков и РНК.

Для проверки данной гипотезы в экспериментах на виноградных улитках *Helix lucorum*, обученных условной пищевой аверсии, мы исследовали механизмы формирования амнезии, возникающей при нарушении реконсолидации памяти. В течение 3-х дней у животных вырабатывали реакцию отвергания на тот вид пищи, который ранее подобной реакции не вызывал. Критерием выработки условной реакции являлось увеличение времени подхода к пище до 100-120 секунд или полный отказа от нее в течении 2 минут. Через 2 дня после обучения, улиткам инъецировали растворы веществ в нейтральной обстановке. Для реактивации следа памяти животных помещали в обстановку обучения и проводили процедуру напоминания.

Обнаружено, что введения антагониста рецепторов серотонина метиотепина или ингибитора синтеза белка циклогексимида перед напоминанием условным пищевым стимулом вызвали развитие амнезии, тогда как инъекции ингибитора синтеза мРНК актиномицина Д не оказывали влияния на сохранность памяти. Вместе с тем, совместные инъекции антагониста рецепторов серотонина и ингибитора синтеза белка или мРНК перед напоминанием приводили к полному предотвращению развития амнезии. Кроме того выявлено, что ингибиторы синтеза белка или мРНК препятствовали развитию амнезии при их введениях через 3 ч, но не через 9 ч после действия антагониста рецепторов серотонина/напоминания.

В проведенных экспериментах во время индукции серотонин-зависимой амнезии мы смоделировали временный дефицит РНК и белков и подтвердили, что развитие амнезии, также как других адаптивных и пластических процессов в мозге, требует синтеза РНК и белков в течение определенного периода времени.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 16-04-01517)

THE ROLE OF 5-HT RECEPTORS, TRANSLATION AND TRANSCRIPTION PROCESSES IN THE MECHANISMS OF AMNESIA FORMATION

Solntseva S.V., Nikitin V.P., Kozyrev S.A.

P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia
sols3@yandex.ru

One of the neurobiology fundamental problems is the amnesia mechanisms formation and development study. Memory loss was for a long time believed to be a passive process of the memory trace destruction or its recall difficulty. In recent years, a number of studies have shown that forgetting can be an active process directed at the adaptation to the environment. For example, drosophila's olfactory learning model describes the forgetting mechanisms being dependent on the dopamine receptors certain subtypes and small G-protein RAS activity. Studies of *C. Elegans* nematode and *Lymnaea* mollusk show that the forgetting processes depend on translation and transcription.

Based on our previous studies and literature data results, we suggested that amnesia, as well as forgetting, is an active, specific and long-developing process, which, like other brain long-term plastic changes mechanisms generation, can depend on the synthesis of proteins and RNA.

For this hypothesis testing in the experiments on *Helix Lucorum* snails, trained in conditional food aversion, we studied the formation mechanisms of amnesia occurring while memory reconsolidation violation. Animals developed a rejection reaction to the food type that previously did not cause such a reaction. Snails were trained for 3 days. Time increase of approach to food up to 100-120 seconds or its complete rejection within 2 minutes became a conditioned response formation criterion. After 2 days of training, the snails were injected with substances solutions in a neutral environment. For reactivating the memory trace, animals were placed in a learning environment and a reminder procedure was carried out.

It was found that the injection of the metitepine - serotonin receptor antagonist or the cycloheximide protein synthesis inhibitor before the conditioned food stimulus reminder caused the amnesia development, whereas the injection of an actinomycin D - mRNA synthesis inhibitor had no effect on the memory storage. However, a serotonin receptor antagonist and protein synthesis or mRNA inhibitor joint injection before the reminder led to the complete prevention of amnesia development. Besides, it was found that the protein synthesis or mRNA inhibitors prevented the amnesia development at all their injections in 3 hours, but not in 9 hours after the serotonin receptor/reminder antagonist activity.

In the experiments conducted during the serotonin-dependent amnesia induction, we simulated an RNA and proteins temporary deficiency and confirmed that the amnesia development, as well as other brain adaptive and plastic processes, requires the synthesis of RNA and proteins over a stipulated time period.

The work has been completed with support of the RFBR grant (No. 16-04-01517)