

УДК 577.1

ПАМЯТЬ И ВРЕМЯ

© 2024 г. П. М. Балабан¹, А. А. Бородинова^{1, *}

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия

*e-mail: borodinova.msu@mail.ru

Поступила в редакцию 29.05.2024 г.

После доработки 22.07.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

В настоящем обзоре на основе собственных и литературных данных анализируется временное течение формирования долговременной памяти, длительность процессов консолидации и реконсолидации, временные параметры взаимодействия глиальных и нейрональных элементов нервной сети, возможные механизмы нейро-глиальных взаимодействий. На основе проведенного анализа выдвигается предположение, позволяющее объяснить длительность периода консолидации и реконсолидации долговременной памяти (4–6 часов) необходимостью вклада глиального окружения в локальные эпигенетические изменения экспрессии генов пластичности в нейронах энграммы памяти.

Ключевые слова: память, синаптическая пластичность, экспрессия генов, эпигенетика, глия, астроцит, микроРНК, внеклеточные везикулы

DOI: 10.31857/S0044467724060023

ВВЕДЕНИЕ

Изучение проблемы формирования и хранения долговременной памяти является в настоящее время одной из самых важных задач науки XXI века, несмотря на то что уже сотни лет многие ученые пытаются понять, что конкретно меняется в мозге после приобретения нового знания, как это приобретение хранится, как и где кодируется информация. Последние 50 лет усилия ученых были почти целиком направлены на изучение коррелятов пластических изменений в синапсах нейронов и возбудимости нейронов на самых разных уровнях организации нервной системы (Bliss, Lomo, 1973; Lauri et al., 2007; Lisman, 2017). При этом крайне важно отметить, что электрофизиологические характеристики нейронов изменяются при выработке пластичности за секунды после получения подкрепляющих стимулов и после этого сохраняются в той или иной степени на *in vitro*-препаратах срезов мозга часами, а при регистрации ответов на целом животном — и днями. Более того, высокий уровень пластичности синаптической передачи, неизбежное участие в очень многих событиях, необходимость возврата после потенциации к некоторой средней величине за 40–60 минут прямо указывают на то, что долговременная память реализуется (извлекается) через изменения эффективности синапсов. Собственно долговременные

события, отражающиеся в изменениях работы синапсов, реализуются через изменения уровней экспрессии генов пластичности в нейронах энграммы путем эпигенетической регуляции (Arshavsky, 2006; Gold, Glanzman, 2021), причем занимает процесс изменения экспрессии генов часы, а не минуты. На животных с относительно простой нервной системой (брюхоногий моллюск) стало возможным тестировать наличие новой памяти каждые 30 минут после ее формирования, и оказалось, что в некоторые промежутки времени память отсутствует, а потом (без дополнительного обучения) проявляется, но уже через часы после обучения (Marras et al., 2013; Fulton et al., 2005). В наших экспериментах по изучению формирования ассоциативной памяти при регистрации активности идентифицированных нейронов обнаружено, что в первый час после окончания обучения условнорефлекторные ответы в нейронах не наблюдаются, но через 2 часа ответы появляются без дополнительного обучения (Balaban et al., 2016). Блокада молекул протеинкиназы Мзета, которая регулирует транспорт АМРА-рецепторов в постсинаптическую мембрану и считается одной из специфических для памяти молекул, становится эффективной не сразу, а только через 90 минут после обучения (Balaban et al., 2015). Это прямо указывает на то, что наблюдаемые в первый час после обучения электрофизиологические изменения каким-то загадочным способом после

этого периода преобразуются в долговременные изменения, контролируемые через изменения экспрессии генов.

Эти и многие другие данные указывают на большую роль фактора времени в формировании долговременной памяти. Вопросы о том, что же происходит в первые часы после выработки памяти, какова роль глиальных клеток в формировании и консолидации памяти, с помощью каких нейротехнологий можно исследовать механизмы эпигенетической регуляции памяти, и составили основные темы настоящего обзора.

Консолидация и реконсолидация памяти как биологическое явление

В поведенческих экспериментах по обучению детально описан несколько таинственный феномен «консолидации», который можно обнаружить, только попытавшись нарушить вновь образованную память каким-либо воздействием в течение нескольких часов после формирования памяти. Первые описания консолидации памяти опубликованы более 120 лет назад (McGaugh, 2000; Müller, Pilzecker, 1900), и это явление детально исследовалось весь двадцатый век (McGaugh, 2000). Крайне существенно отметить, что длительность собственно момента запоминания составляет секунды, а длительность времени, в течение которого многими воздействиями можно нарушить вновь формируемую долговременную память, экспериментально определена как 4–6 часов.

Уже изначальная гипотеза предполагала, что трансформация новой памяти в долговременную является длительным процессом, занимающим часы. Существенно важно отметить, что убедительно показана независимость краткосрочной и различных этапов формирования долговременной памяти, то есть это не последовательные события, как это предполагалось рядом авторов (Agranoff et al., 1966). Данные о том, что фармакологически можно избирательно блокировать либо кратковременную (от секунд до часов), либо долговременную (от часов до месяцев), свидетельствуют о том, что зависящие от времени стадии памяти основаны на независимых процессах, действующих параллельно (McGaugh, 2000). Очень коротко: суть консолидации заключается в том, что любое сильное воздействие, включая другую форму обучения, блокаду синтеза нового белка, активацию астроцитов и многие другие, нарушает формирование долговременной памяти, но только при условии, что это воздействие произойдет в первые 1–4 часа после обучения (Crossley et al., 2019; McGaugh, 2000; Santello et al., 2019).

Для анализа роли времени в процессе формирования памяти необходимо также дать определение того, что происходит с долговременной памятью

при ее реактивации. Реактивация вызывает процесс временной протеин-зависимой лабильзации памяти и дальнейшую повторную консолидацию. Впервые прямо было показано в работе Мизанина и др. (Misanin et al., 1968), что крысы, обученные избегательному условному рефлексу (Pavlovian fear conditioning task), при предъявлении условного стимула и следующего сразу после него электроконвульсивного воздействия забывают, чему их учили за сутки до шока. Потеря памяти при сильной стимуляции после напоминания (тестирования) была сравнима с потерей при нанесении электрошока сразу после собственно процедуры начального обучения (fear-conditioning). Электрошок без напоминания не приводил к изменениям в памяти. Был сделан вывод о том, что амнестический эффект электрошока возможен не только в фазе консолидации памяти, но и в результате реактивации памяти, при которой ранее сформированная устойчивая память, переходя в лабильное состояние, может быть нарушена различными амнестическими вмешательствами (Mactutus et al., 1979; Meyer, 1972; Montarolo et al., 1986). До середины 90-х годов фактически не было публикаций, посвященных этому явлению, однако затем количество работ по описанию того, что происходит при реактивации памяти, резко возросло. В работе (Nader et al., 2000) было показано, что введение блокатора синтеза белка в базолатеральную миндалину крыс сразу после реактивации памяти об электрошоке вызывало значительное уменьшение условной реакции в ответ на условный стимул. Время эффективного нарушения формирования новой памяти блокадой синтеза белка после напоминания не превышало 6 часов, что указывает на временные границы реконсолидации памяти, совпадающие со временем консолидации. Эти данные были подтверждены с разными блокаторами, с разными парадигмами обучения на крысах (Debiec et al., 2002; Duvarci et al., 2008; Han et al., 2009). Появились работы с описанием феномена реконсолидации и на самых разных животных, включая брюхоногих моллюсков (Eisenberg et al., 2003; Pedreira, Maldonado, 2003; Suzuki, 2004; Gainutdinova et al., 2005). Таким образом, при формировании долговременной ассоциативной памяти существует период консолидации в несколько часов после окончания обучения или напоминания, во время которого память только формируется (повторно консолидируется при реконсолидации) и может быть стерта многими путями. Экспериментально доказано, что процесс реконсолидации переводит воспоминания в состояние лабильности на 1–4 часа, позволяющее их изменения до тех пор, пока они снова не стабилизируются и изменения не будут возможны. В период реконсолидации, так же как и при консолидации, необходим синтез новых белков, связанных с пластичностью (Schroeder et al., 2023).

Роль глии в пластичности нервной системы

Многие нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, равно как и многие нейropsychиатрические расстройства, включая депрессию, шизофрению и аутизм, связаны с изменениями в количестве, морфологии и функционировании астроцитов (Rajkowska et al., 1999; Miguel-Hidalgo, 2009; Lioy et al., 2011; Furman et al., 2012; Cotter et al., 2002). Эти и многие другие данные позволяют считать, что роль глиальных элементов мозга в когнитивных функциях очень велика.

Астроциты через выделяемые глиотрансмиттеры локально регулируют пластичность в близлежащих нейронах и синапсах со временем отклика в десятки минут (Maltsev et al., 2023), а через экзосомы и липопротеиновые частицы, содержащие эпигенетические агенты, регулируют долговременные изменения экспрессии генов пластичности в нейронах со временем отклика, измеряемым часами (Schiera et al., 2019), то есть по фактору времени основное действие астроцитов направлено не на быстрые синаптические процессы, а на долговременные изменения активности нейронных сетей, локальную регуляцию экспрессии генов в нейронах, которые активировали окружающую нейроны глию (рис. 1). Крайне существенно не забывать, что астроциты очень ограниченно общаются между собой и реагируют только на активность тех нейронов, которые по сути пространственно соприкасаются с астроцитами. Иными словами реакция астроцитов очень локальна и избирательна, четко очерчена активностью нейронной сети. Замедленная реакция астроцитов на происходящие вокруг события и локальность отклика явились основой того, что их участие в процессах обучения и формирования памяти очень долго не исследовалось. Действительно, процесс формирования ассоциативной памяти запускается за секунды, в нем просто не могут играть роль такие медленные элементы нервной системы. Однако процесс формирования долговременных изменений, как это стало понятно из изучения консолидации и реконсолидации, очень медленный, и совершенно очевидно, что именно в нем могут участвовать астроциты.

Роль, которую играют астроциты в работе нервной системы, до конца не изучена, но есть данные о том, что астроциты участвуют именно в медленных процессах в нервной системе, в частности в консолидации памяти. Если попробовать учесть фактор времени, то оказывается, что астроциты не способны модулировать синапсы в масштабе времени синаптических событий и вместо этого оказывают более медленное влияние, настраивая базальные синаптические свойства, такие как вероятность высвобождения передатчика и постсинаптическая возбудимость в соседних нейронах. Эти отставленные во времени влияния астроцитов

могут быть необходимы не во время индукции синаптической пластичности, но для сохранения истории прошлой активности и инициирования процессов сохранения долговременных пластических изменений (Santello et al., 2019). Можно сказать, что астроциты обеспечивают долгосрочное влияние прошедшего на будущее.

Учитывая последние данные о том, что тончайшие отростки одного астроцита образуют облако, охватывающее в пространстве до 100 000 синапсов, можно уверенно сказать, что эти элементы нервной системы интегрируют активность нескольких соседних нейронов (Halassa et al., 2007). При этом количество астроцитов в мозге больше, чем нейронов. Интуитивно можно предположить, что многомасштабная пространственно-временная интеграция астроцитов с нейронной сетью должна обеспечить организацию обработки информации более высокого порядка, то есть интеграция астроцитами работы нейронного кластера улучшает производительность сети (Santello et al., 2019).

Способы взаимодействия астроцитов с нейронами. Внеклеточные везикулы

В центральной нервной системе различают два основных типа межклеточной коммуникации, а именно проводниковую передачу (wiring transmission), где взаимодействие клеток осуществляется через специализированные контакты (синаптическая передача, щелевые контакты), а также объемную передачу (volume transmission), при которой клетки взаимодействуют друг с другом за счет распространения различных сигнальных молекул во внеклеточной жидкости (Agnati, Fux, 2014). Объемная передача протекает с временной динамикой в часы и занимает важное место в регуляции функционального состояния крупных компартментов мозга и в нейро-глиальной коммуникации.

Необходимо учитывать, что взаимодействие астроцитов и нейронов является двунаправленным: астроциты получают сигналы от нейронов и реагируют выделением сигнальных молекул, модулирующих работу нейронов (рис. 1). Астроциты обладают определенной степенью пластичности, поскольку в разных условиях они способны выделять различные наборы сигнальных молекул (глиотрансмиттеры, некодирующие РНК) и метаболитов (лактат, холестерин и его производные), вызывающих в нейронах соответствующие пластические, метаболические и эпигенетические перестройки (Sofroniew, Vinters, 2010; Falkowska et al., 2015; Alberini et al., 2018; Ramírez et al., 2022; Pathak, Sriram, 2023; X. Li et al., 2021; Mulica et al., 2021). Некоторые сигнальные молекулы и метаболиты (липиды, холестерин, некодирующие РНК, белки), выделяемые астроцитами, транспортируются к нейронам в составе внеклеточных везикул

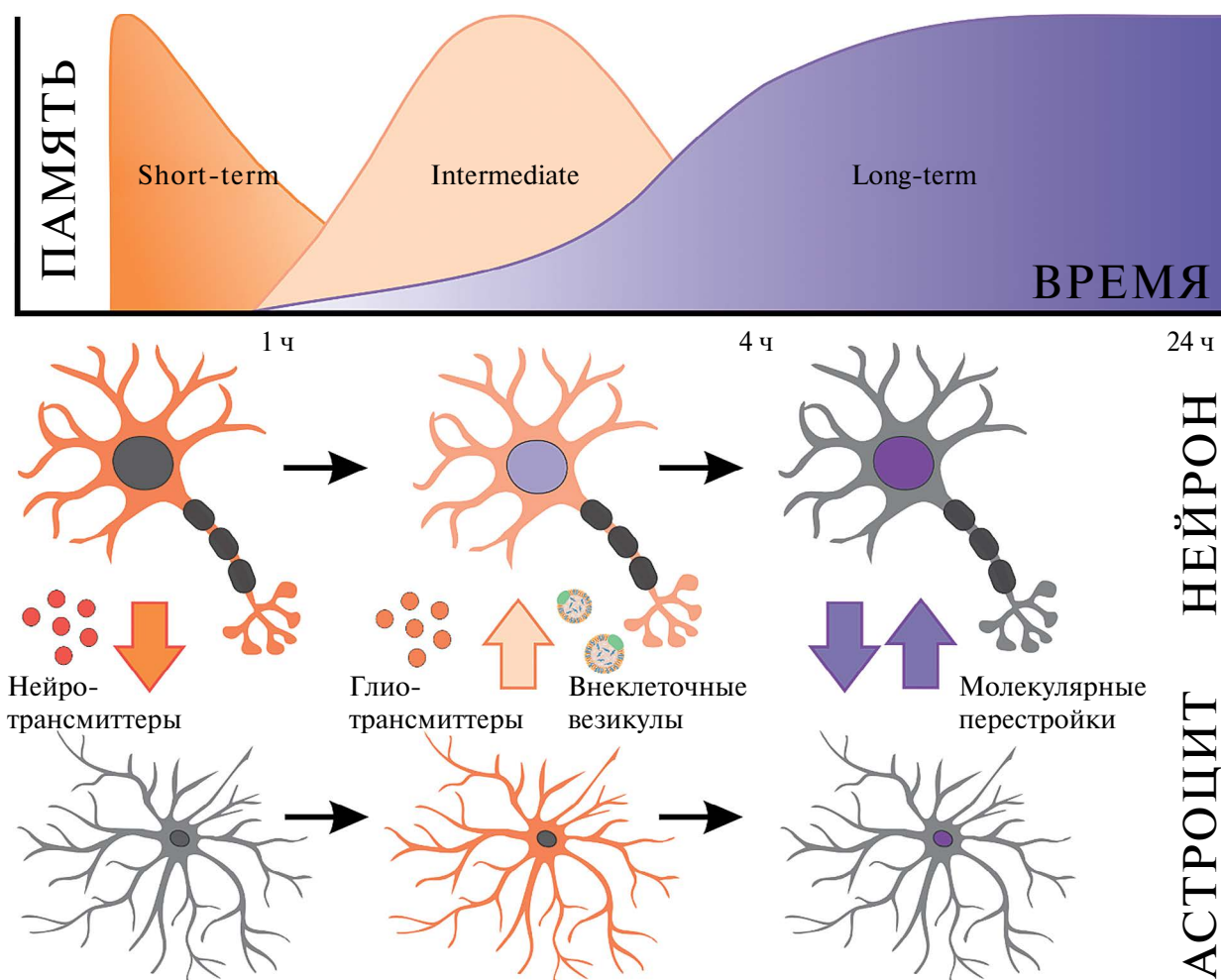


Рис. 1. Временные характеристики нейроглиальной коммуникации в пластических процессах. На верхней панели представлены фазы памяти (кратковременная, short-term; промежуточная, intermediate; долговременная, long-term), сменяющиеся в течение времени. На нижней панели представлены способы коммуникации нейронов и астроцитов. При индукции пластических изменений нейроны реагируют выделением нейротрансмиттеров, которые действуют на окружающие астроциты. Те, в свою очередь, реагируют выделением глиотрансмиттеров, обеспечивающих быструю реакцию окружающих нейронов. На молекулярном уровне происходит индукция транскрипционных перестроек в нейронах, сопряженная с изменением экспрессии немедленных ранних генов. В ответ на внешние факторы астроциты секретируют внеклеточные везикулы с различными эпигенетическими агентами (некодирующими РНК), оказывающими отсроченные долговременные влияния на молекулярную машинерию нейрона. С течением времени и в астроцитах и в нейронах происходят долговременные изменения работы генов, которые могут быть необходимы для кодирования и длительного хранения следа памяти.

Figure 1. Temporal characteristics of neuroglial communication in plasticity processes. The upper panel shows the phases of memory (short-term, intermediate, long-term) that change over time. The bottom panel shows how neurons and astrocytes interact. During the induction of plastic changes, neurons respond by releasing neurotransmitters that act on surrounding astrocytes. Those, in turn, respond by releasing gliotransmitters that provide a rapid response of surrounding neurons. At the molecular level, transcriptional rearrangements in neurons are induced, coupled with a change in the expression of immediate early genes. In response to external factors, astrocytes also secrete extracellular vesicles with various epigenetic agents (non-coding RNAs) that have a delayed long-term effects on the molecular machinery of the neuron. Over time, both astrocytes and neurons undergo long-term changes in the activity of genes, which may be necessary for encoding and long-term storage of a memory trace.

(экзосомы, эктосомы) или липопротеиновых частиц, отличающихся по происхождению, размеру и составу (Verkhatsky et al., 2016; X. Li et al., 2021). Выделение внеклеточных везикул является универсальным механизмом клеточной коммуникации

во всех организмах и описано для клеток нервной системы, включая олигодендроциты, микроглию и нейроны. Клеточно-специфичные внеклеточные везикулы с разной эффективностью поглощаются клетками-реципиентами и, по всей видимости,

имеют конкретных «адресатов» (Chivet et al., 2014; Men et al., 2019; Venturini et al., 2019; You et al., 2019).

В многочисленных обзорных статьях высказываются обоснованные предположения о том, что выделяемые астроцитами внеклеточные везикулы регулируют многие физиологические процессы в нейронах *in vivo*, включая синаптическую пластичность. Однако на сегодняшний день основные экспериментальные результаты по данной теме выполнены на модели клеточных культур. В частности, было показано, что астроциты конститутивно выделяют внеклеточные везикулы, по-видимому, необходимые для поддержания гомеостатических процессов в нервной системе. Добавление конститутивно секретлируемых астроцитарных внеклеточных везикул к культурам нейронов способствует формированию дендритных шипиков и синаптогенезу (Patel, Weaver, 2021). На изменение состава внеклеточной среды астроциты реагируют изменением количества выделяемых внеклеточных везикул (Chaudhuri et al., 2018; Datta Chaudhuri et al., 2020; Fernandez et al., 2024). В зависимости от предъявляемых внешних стимулов содержание различных микроРНК (Chaudhuri et al., 2018) и белков (You et al., 2019; Datta Chaudhuri et al., 2020) в астроцитарных внеклеточных везикулах (astrocyte derived extracellular vesicles, ADEV) существенно различается, что может определять эффективность поглощения ADEV нейронами (You et al., 2019). По последним данным, стимул-специфичное изменение секретома глиальных клеток сопровождается отставленными во времени качественными перестройками в работе клеток-мишеней. В модельных системах клеточных культур было показано, что в ответ на трофические (АТФ) или провоспалительные факторы (IL-1 β , TNF α) астроциты выделяют принципиально разные наборы внеклеточных везикул с сигнальными молекулами, которые при добавлении к нейронам, по-видимому, через изменение транскрипционных программ (см. ниже), способны увеличить или уменьшить электрическую активность нейронов (после 24 часов инкубации с ADEV), а также вызвать морфологические изменения дендритного дерева (после 48–72 часов инкубации с ADEV) (You et al., 2019; Datta Chaudhuri et al., 2020; Chaudhuri et al., 2018). Таким образом, создаваемое астроцитами микроокружение может определять работу ансамблей нейронов на клеточном уровне.

Эпигенетические факторы в нейроглиальных взаимодействиях

Долговременные пластические процессы в мозге тесно сопряжены с перестройками хроматина и изменением экспрессии определенных генов/ групп генов. Известно, что критическое окно для закрепления долговременных изменений

(консолидация и реконсолидация) составляет 4–6 часов, в течение которых, по-видимому, и происходят молекулярные перестройки, приводящие к формированию долговременной памяти. С помощью современных нейротехнологий в последних исследованиях в области нейроглиальных взаимодействий было показано, что изменение работы астроцитов, попадающее в это критическое окно, приводит к изменению эффективности обучения и памяти (Adamsky et al., 2018; Kol et al., 2020; Iwai et al., 2021). Это открывает поле для обсуждения роли астроцитов в качестве индукторов долговременных молекулярных и клеточных перестроек в нейронах и места эпигенетических факторов в нейроглиальной коммуникации.

Надо сказать, что имеющиеся в литературе данные в основном получены на клеточных культурах, поскольку те являются простой и удобной моделью для выборочного анализа состава астроцитарных и нейрональных внеклеточных везикул ввиду отсутствия у них специфических поверхностных маркеров. Секретируемые внеклеточные везикулы и липопротеиновые частицы служат защитными контейнерами для транспортировки различных регуляторных молекул (длинные некодирующие РНК, кольцевые РНК, микроРНК), одной из ключевых функций которых является эпигенетическая регуляция транскрипционных программ в клетках-реципиентах. Отдельные экспериментальные работы указывают на то, что в нейронах и астроцитах существуют механизмы сортировки и загрузки отдельных некодирующих РНК в экзосомы «на экспорт», в результате чего происходит обогащение экзосом специфическими микроРНК, которые практически не представлены в других компартментах исходных клеток (Jovičić, Gitler, 2017; Men et al., 2019). Секретируемые некодирующие РНК в период консолидации запускают длительные эпигенетические перестройки в клетках-мишенях, которые влияют на жизнеспособность и морфологические характеристики нейронов, долговременные изменения синаптической пластичности.

Показано, что за счет действия на специфические молекулярные мишени астроцитарные miR-29a и miR-146a контролируют выживание нейронов (Ibáñez et al., 2019; Ouyang et al., 2013). Выделяемые астроцитами miR-125a-5p и miR-16-5p в составе экзосом попадают в соседние нейроны, где регулируют морфологию дендритного дерева и активность нейронов (Chaudhuri et al., 2018), а содержащиеся в экзосомах miR-223 вызывают снижение экспрессии субъединиц NMDA-рецепторов в нейронах (Amoah et al., 2020). Отдельное внимание стоит уделить астроцитарному кластеру miR-17~92, состоящему из пяти микроРНК (miR-17, miR-19a, miR-19b, miR-20a и miR-92), мишенью которого, в частности, является PTEN (D. Zhang, Wang, 2015), известный своим блокирующим влиянием на рост

аксонов (Y. Zhang et al., 2013). Было показано, что нокаут miR-17~92-кластера в нейральных стволовых клетках гиппокампа приводит к нарушению нейрогенеза *in vivo* и сопровождается нарушением гиппокамп-зависимой памяти у мышей в серии поведенческих тестов (Pan et al., 2019). В недавней работе Luarte и соавторы проанализировали возможные молекулярные мишени для целого ряда астроцитарных микроРНК и обнаружили, что miR-26a-5p может быть потенциальным мастер-регулятором группы нейрональных генов, связанных с Wnt-сигнальным каскадом, организацией цитоскелета, развитием нейронов и морфогенезом (Luarte et al., 2020). Полученные расчеты были подтверждены экспериментальными данными, показавшими снижение сложности дендритного дерева нейрона и падение экспрессии белков MAP2 и GSK3 β , связанных с регуляцией морфологии нейронов.

В немногочисленных работах показано участие астроцитарных некодирующих РНК в регуляции активности нейронов (Chaudhuri et al., 2018) и синаптической пластичности (Gu et al., 2015; Schiera et al., 2019). Авторы одной из работ проанализировали список дифференциально экспрессированных микроРНК в условиях выработки долговременной пластичности (LTP) и обнаружили противоположные изменения в экспрессии разных групп микроРНК, которые положительно (let-7a) или отрицательно (miR-26a, miR-384-5p) коррелируют с поддержанием поздней (зависимой от синтеза белка) фазы LTP и ростом дендритных шипиков (Gu et al., 2015). Оказалось, что мишенью miR-26a и miR-384-5p в нейронах выступает протеинкиназа RSK3, обеспечивающая активацию факторов трансляции, поэтому снижение экспрессии этих микроРНК во время выработки LTP должно облегчать протекание процессов, связанных с синтезом белка. Однако полученные данные стоит интерпретировать с осторожностью, поскольку, по разным данным, происхождение miR-26a может быть как астроцитарным (Luarte et al., 2020), так и нейрональным (B. Li, Sun, 2013) или даже смешанным (Smirnova et al., 2005).

По некоторым данным, астроциты могут влиять на экспрессию генов, связанных с морфологией нейронов и пластическими процессами, не только напрямую, но и опосредованно через управление метаболизмом нейронов (Nassar et al., 2022). В одной из недавних работ на клеточных культурах было показано, что аполипопротеин Е (ApoE) служит переносчиком пула специфических астроцитарных микроРНК, которые подавляют экспрессию генов, связанных с биосинтезом холестерина в нейронах (X. Li et al., 2021). В результате неизрасходованный предшественник холестерина ацетил-КоА может быть использован нейроном в реакциях ацетилирования гистонов,

что существенно облегчает транскрипцию генов. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было обнаружено, что усиление ацетилирования гистонов преобладает в промоторных областях генов, связанных с формированием проекций нейронов и пластичностью, и сопровождается увеличением их экспрессии. Нокаут астроцитарного гена *ApoE* у мышей приводил к обратным эффектам и сопровождался снижением плотности дендритных шипиков и сложности дендритного дерева, а также нарушением формирования памяти в серии поведенческих тестов (X. Li et al., 2021). Было замечено, что разные формы ApoE обладают разной эффективностью транспортировки микроРНК, в частности, ApoE4 считается менее эффективным переносчиком некоторых микроРНК от астроцитов к нейронам и, соответственно, менее эффективным регулятором метаболических и эпигенетических процессов в нейронах, что выражается в ухудшении консолидации памяти и когнитивном дефиците (Cao et al., 2021; X. Li et al., 2021).

Полученные данные разрозненны и не дают полной картины, описывающей молекулярные механизмы нейроглиальной коммуникации в физиологических условиях. С определенной долей скептицизма можно предполагать, что в ответ на внешние стимулы (активацию нейронов энграммы при обучении) астроциты в период консолидации секретируют специфические эпигенетические факторы, которые в составе экзосом и липопротеиновых частиц путем диффузии, то есть за десятки минут, попадают в те же или соседние нейроны, где открывают окно для индукции долговременных эпигенетических перестроек и включения определенных транскрипционных программ, лежащих в основе долговременной пластичности нейронов (рис. 1).

С учетом вышесказанного астроциты являются перспективной мишенью для разработки способов управления работой нейронных сетей в норме и при патологических процессах. В течение последних лет нейрогенетические подходы (оптогенетика, хемогенетика), широко используемые для работы с нейронами, начали успешно применять для избирательного управления активностью астроцитов и регуляции их секреторного фенотипа, что облегчило получение новых данных о роли астроглии в долговременных пластических процессах в мозге и вывело исследования на принципиально новый уровень (Salmina et al., 2021; Whissell et al., 2016; Lyon, Allen, 2022). Однако, несмотря на технологический прогресс в этой области, на сегодняшний день остается немало белых пятен в молекулярных механизмах коммуникации глии и нейронов. Для понимания того, какие из астроцитарных эпигенетических факторов вносят наибольший вклад в регуляцию долговременных пластических процессов, требуется

совершенствование методов визуализации, выделения и анализа содержимого внеклеточных везикул, секретируемых астроцитами в ответ на различные физиологические стимулы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ временного течения формирования долговременной памяти, длительности процессов консолидации и реконсолидации, временных параметров взаимодействия глиальных и нейронных элементов нервной сети, возможных механизмов нейро-глиальных взаимодействий позволил выдвинуть предположение, объясняющее длительность периода консолидации и реконсолидации долговременной памяти (4–6 часов) необходимостью вклада активности глиального окружения в локальные эпигенетические изменения экспрессии генов пластичности в нейронах энграммы памяти (рис.1). Последние данные, полученные в ходе анализа данных single-cell-секвенирования образцов медиальной префронтальной коры обученных и необученных мышей, позволили сделать неожиданное открытие о том, что в процессе консолидации памяти наряду с нейронами сами глиальные клетки также подвержены устойчивым транскрипционным изменениям, что может говорить об их активном участии в процессах памяти (Chen et al., 2020). Дальнейшие исследования показали, что молекулярные изменения, критически важные для формирования долговременной памяти, происходят в популяции периэнграммных астроцитов, окружающих нейроны энграммы (Sun et al., 2024). Похоже, что взаимодействие популяции нейронов с окружающими астроцитами необходимо для кодирования и длительного хранения следа памяти. Многомасштабная пространственно-временная интеграция астроцитов с нейронной сетью может быть основой организации обработки информации более высокого порядка, то есть интеграция астроцитами работы нейронного кластера может улучшать производительность сети, а временная задержка в десятки минут позволяет отсечь влияние не относящихся к данному виду памяти стимулов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы в равной степени участвовали в работе.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 24-15-00149.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Неприменимо.

ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Неприменимо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adamsky A., Kol A., Kreisel T., et al. Astrocytic Activation Generates De Novo Neuronal Potentiation and Memory Enhancement. *Cell*. 2018. 174 (1): 59–71.e14.
- Agnati L.F., Fuxe K. Extracellular-vesicle type of volume transmission and tunnelling-nanotube type of wiring transmission add a new dimension to brain neuro-glial networks. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014. 369(1652).
- Agranoff B.W., Davis R.E., Brink J.J. Chemical studies on memory fixation in goldfish. *Brain Res*. 1966. 1 (3): 303–309. doi:10.1016/0006-8993(66)90095-3
- Alberini C.M., Cruz E., Descalzi G., Bessières B., Gao V. Astrocyte glycogen and lactate: New insights into learning and memory mechanisms. *Glia*. 2018. 66 (6):1244–1262.
- Amoah S.K., Rodriguez B.A., Logothetis C.N., et al. Exosomal secretion of a psychosis-altered miRNA that regulates glutamate receptor expression is affected by antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*. 2020. 45(4):656–665.
- Arshavsky Y.I. “The seven sins” of the Hebbian synapse: Can the hypothesis of synaptic plasticity explain long-term memory consolidation? *Prog Neurobiol*. 2006; 80 (3): 99–113. doi:10.1016/j.pneurobio.2006.09.004
- Balaban P.M., Roshchin M., Timoshenko A.K., et al. Homolog of protein kinase Mzeta maintains context averse memory and underlying long-term facilitation in terrestrial snail *Helix*. *Front Cell Neurosci*. 2015. 9(June): 222. doi:10.3389/fncel.2015.00222
- Balaban P.M., Vinarskaya A.K., Zuzina A.B., Ierusalimsky V.N., Malyshev A.Y. Impairment of the serotonergic neurons underlying reinforcement elicits extinction of the repeatedly reactivated context memory. *Sci Rep*. 2016. 6 (1): 36933. doi:10.1038/srep36933
- Bliss T. V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*. 1973. 232 (2): 331–356.

- Cao J., Huang M., Guo L., et al. MicroRNA-195 rescues ApoE4-induced cognitive deficits and lysosomal defects in Alzheimer's disease pathogenesis. *Mol Psychiatry*. 2021.26 (9):4687–4701.
- Chaudhuri A. D., Dasgheyb R.M., DeVine L.R., Bi H., Cole R.N., Haughey N.J. Stimulus-dependent modifications in astrocyte-derived extracellular vesicle cargo regulate neuronal excitability. *Glia*. 2020. 68 (1):128–144.
- Chaudhuri A.D., Dasgheyb R.M., Yoo S.W., et al. TNF α and IL-1 β modify the miRNA cargo of astrocyte shed extracellular vesicles to regulate neurotrophic signaling in neurons. *Cell Death Dis*. 2018. 9 (3).
- Chen M.B., Jiang X., Quake S.R., Südhof T.C. Persistent transcriptional programmes are associated with remote memory. *Nature*. 2020. 587 (7834): 437–442.
- Chivet M., Javalet C., Laulagnier K., Blot B., Hemming F.J., Sadoul R. Exosomes secreted by cortical neurons upon glutamatergic synapse activation specifically interact with neurons. *J Extracell vesicles*. 2014. 3(1). doi:10.3402/JEV.V3.24722
- Cotter D., Mackay D., Chana G., Beasley C., Landau S., Everall I.P. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex*. 2002. 12(4): 386–394. doi:10.1093/cercor/12.4.386
- Crossley M., Lorenzetti F.D., Naskar S., et al. Proactive and retroactive interference with associative memory consolidation in the snail *Lymnaea* is time and circuit dependent. *Commun Biol*. 2019. 2 (1). doi:10.1038/s42003-019-0470-y
- Debiec J., LeDoux J.E., Nader K. Cellular and systems re-consolidation in the hippocampus. *Neuron*. 2002. 36 (3): 527–538. doi:10.1016/S0896-6273(02)01001-2
- Duvarci S., Nader K., LeDoux J.E. De novo mRNA synthesis is required for both consolidation and reconsolidation of fear memories in the amygdala. *Learn Mem*. 2008. 15 (10): 747–755. doi:10.1101/lm.1027208
- Eisenberg M., Kobil T., Berman D.E., Dudai Y. Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. *Science*. 2003. 301 (5636):1102–1104.
- Falkowska A., Gutowska I., Goschorska M., Nowacki P., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, Especially in the Context of Glycogen Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):25959–25981.
- Fernandez A., Corvalan K., Santis O., et al. Sumoylation in astrocytes induces changes in the proteome of the derived small extracellular vesicles which change protein synthesis and dendrite morphology in target neurons. *Brain Res*. 2024. 1823.
- Fulton D., Kemenes I., Andrew R.J., Benjamin P.R. A single time-window for protein synthesis-dependent long-term memory formation after one-trial appetitive conditioning. *Eur J Neurosci*. 2005. 21(5): 1347–1358. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.03970.x
- Furman J.L., Sama D.M., Gant J.C., et al. Targeting astrocytes ameliorates neurologic changes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2012. 32 (46): 16129–16140.
- Gainutdinova T.H., Tagirova R.R., Ismailova A.I., et al. Re-consolidation of a context long-term memory in the terrestrial snail requires protein synthesis. *Learn Mem*. 2005. 12 (6):620–625.
- Gold A.R., Glanzman D.L. The central importance of nuclear mechanisms in the storage of memory. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021. 564: 103–113. doi:10.1016/J.BBRC.2021.04.125
- Gu Q.H., Yu D., Hu Z., et al. miR-26a and miR-384-5p are required for LTP maintenance and spine enlargement. *Nat Commun*. 2015. 6.
- Halassa M.M., Fellin T., Takano H., Dong J.H., Haydon P.G. Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte. *J Neurosci*. 2007. 27(24):6473–6477.
- Han J., Kushner S. A., Josselyn S. A., Han Jin-Hee, Kushner S. A., Yiu A. P., Hsiang H.-L. (Liz), Buch T., Waisman A., Bontempi B., Neve R. L., Frankland P. W. S.A.J. Selective Erasure of a Fear Memory. *Science* (80-). 2009. 53 (3): 556–581.
- Ibáñez F., Montesinos J., Ureña-Peralta J.R., Guerri C., Pascual M. TLR4 participates in the transmission of ethanol-induced neuroinflammation via astrocyte-derived extracellular vesicles. *J Neuroinflammation*. 2019. 16 (1).
- Iwai Y., Ozawa K., Yahagi K., et al. Transient Astrocytic Gq Signaling Underlies Remote Memory Enhancement. *Front Neural Circuits*. 2021. 15. doi:10.3389/FNCIR.2021.658343
- Jovičić A., Gitler A.D. Distinct repertoires of microRNAs present in mouse astrocytes compared to astrocyte-secreted exosomes. *PLoS One*. 2017. 12(2).
- Kol A., Adamsky A., Groysman M., Kreisel T., London M., Goshen I. Astrocytes contribute to remote memory formation by modulating hippocampal-cortical communication during learning. *Nat Neurosci*. 2020. 23(10):1229–1239.
- Lauri S.E., Palmer M., Segerstrale M., Vesikansa A., Taira T., Collingridge G.L. Presynaptic mechanisms involved in the expression of STP and LTP at CA1 synapses in the hippocampus. *Neuropharmacology*. 2007. 52(1):1–11. doi:10.1016/j.neuropharm.2006.06.017
- Li B., Sun H. MiR-26a promotes neurite outgrowth by repressing PTEN expression. *Mol Med Rep*. 2013. 8(2):676–680.
- Li X., Zhang J., Li D., et al. Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory. *Neuron*. 2021. 109(6):957–970.e8.
- Lioy D.T., Garg S.K., Monaghan C.E., et al. A role for glia in the progression of Rett's syndrome. *Nature*. 2011. 475(7357): 497–500.
- Lisman J. Criteria for identifying the molecular basis of the engram (*CaMKII*, *PKMzeta*). *Mol Brain*. 2017. 10(1). doi: 10.1186/S13041-017-0337-4

- Luarte A., Henzi R., Fernández A., et al.* Astrocyte-Derived Small Extracellular Vesicles Regulate Dendritic Complexity through miR-26a-5p Activity. *Cells*. 2020. 9(4).
- Lyon K.A., Allen N.J.* From Synapses to Circuits, Astrocytes Regulate Behavior. *Front Neural Circuits*. 2022. 15.
- Mactutus C.F., Riccio D.C., Ferek J.M.* Retrograde amnesia for old (reactivated) memory: some anomalous characteristics. *Science*. 1979. 204 (4399): 1319–1320. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/572083>.
- Maltsev A., Roshchin M., Bezprozvanny I., et al.* Bidirectional regulation by “star forces”: Ionotropic astrocyte’s optical stimulation suppresses synaptic plasticity, metabotropic one strikes back. *Hippocampus*. 2023. 33 (1):18–36.
- Marra V., O’Shea M., Benjamin P.R., Kemenes I.* Susceptibility of memory consolidation during lapses in recall. *Nat Commun*. 2013;4. doi:10.1038/NCOMMS2591
- McGaugh J.L.* Memory — A century of consolidation. *Science* (80-). 2000;287(5451):248–251. doi:10.1126/SCIENCE.287.5451.248
- McGaugh J.L.* Memory — A century of consolidation. *Science*. 2000; 287 (5451): 248–251. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10634773>. Accessed September 19, 2018.
- Men Y., Yelick J., Jin S., et al.* Exosome reporter mice reveal the involvement of exosomes in mediating neuron to astroglia communication in the CNS. *Nat Commun*. 2019. 10(1).
- Meyer D.R.* Access to engrams. *Am Psychol*. 1972. 27 (2):124–133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5057735>.
- Miguel-Hidalgo J.J.* The role of glial cells in drug abuse. *Curr Drug Abuse Rev*. 2009. 2(1): 76–82.
- Misanin J.R., Miller R.R., Lewis D.J.* Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*. 1968. 160 (3827): 554–555. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5689415>.
- Montarolo P.G., Goelet P., Castellucci V.F., Morgan J., Kandel E.R., Schacher S.* A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in *Aplysia*. *Science*. 1986; 234 (4781): 1249–1254. doi:10.1126/SCIENCE.3775383
- Mulica P., Grünwald A., Pereira S.L.* Astrocyte-Neuron Metabolic Crosstalk in Neurodegeneration: A Mitochondrial Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. 12.
- Müller G., Pilzecker A.* Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtniss. *Zeitschrift für Psychol*. 1900;1:1–300.
- Nader K., Schafe G.E., Le Doux J.E.* Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*. 2000;406(6797):722–726. doi:10.1038/35021052
- Nassar A., Kodi T., Satarker S., et al.* Astrocytic Micro RNAs and Transcription Factors in Alzheimer’s Disease and Therapeutic Interventions. *Cells*. 2022. 11(24):4111.
- Ouyang Y.B., Xu L., Lu Y., et al.* Astrocyte-enriched miR-29a targets PUMA and reduces neuronal vulnerability to forebrain ischemia. *Glia*. 2013. 61(11):1784–1794.
- Pan W.L., Chopp M., Fan B., et al.* Ablation of the microRNA-17-92 cluster in neural stem cells diminishes adult hippocampal neurogenesis and cognitive function. *FASEB J*. 2019. 33 (4): 5257–5267.
- Patel M.R., Weaver A.M.* Astrocyte-derived small extracellular vesicles promote synapse formation via fibulin-2-mediated TGF- β signaling. *Cell Rep*. 2021. 34 (10).
- Pathak D., Sriram K.* Neuron-astrocyte omnidirectional signaling in neurological health and disease. *Front Mol Neurosci*. 2023. 16.
- Pedreira M.E., Maldonado H.* Protein synthesis subserves reconsolidation or extinction depending on reminder duration. *Neuron*. 2003. 38(6): 863–869.
- Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J., et al.* Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999. 45(9):1085–1098.
- Ramírez A.E., Gil-Jaramillo N., Tapias M.A., et al.* MicroRNA: A Linking between Astrocyte Dysfunction, Mild Cognitive Impairment, and Neurodegenerative Diseases. *Life (Basel, Switzerland)*. 2022. 12(9).
- Salmina A.B., Gorina Y. V., Erofeev A.I., Balaban P.M., Bezprozvanny I.B., Vlasova O.L.* Optogenetic and chemogenetic modulation of astroglial secretory phenotype. *Rev Neurosci*. 2021. 32(5):459–479.
- Santello M., Toni N., Volterra A.* Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment. *Nat Neurosci*. 2019. 22 (2):154–166. doi:10.1038/s41593-018-0325-8
- Schiera G., Di Liegro C.M., Di Liegro I.* Cell-to-Cell Communication in Learning and Memory: From Neuro- and Glio-Transmission to Information Exchange Mediated by Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2019. 21(1).
- Schroeder M.N., Fullio C.L., Ballarini F, Moncada D.* Modulation of memory reconsolidation by adjacent novel tasks: timing defines the nature of change. *Commun Biol*. 2023. 6 (1).
- Smirnova L., Gräfe A., Seiler A., Schumacher S., Nitsch R., Wulczyn F.G.* Regulation of miRNA expression during neural cell specification. *Eur J Neurosci*. 2005. 21(6):1469–1477.
- Sofroniew M V., Vinters H V.* Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010. 119(1):7–35.
- Sun W., Liu Z., Jiang X., et al.* Spatial transcriptomics reveal neuron-astrocyte synergy in long-term memory. *Nature*. 2024. 627(8003):374–381.
- Suzuki A.* Memory Reconsolidation and Extinction Have Distinct Temporal and Biochemical Signatures. *J Neurosci*. 2004. 24 (20): 4787–4795.
- Venturini A., Passalacqua M., Pelassa S., et al.* Exosomes From Astrocyte Processes: Signaling to Neurons. *Front Pharmacol*. 2019. 10.
- Verkhatsky A., Matteoli M., Parpura V., Mothet J., Zorec R.* Astrocytes as secretory cells of the central nervous

- system: idiosyncrasies of vesicular secretion. *EMBO J.* 2016. 35 (3): 239–257.
- Whissell P.D., Tohyama S., Martin L.J. The Use of DRE-ADDs to Deconstruct Behavior. *Front Genet.* 2016. 7(MAY).
- You Y., Borgmann K., Edara V.V., Stacy S., Ghorpade A., Ikezu T. Activated human astrocyte-derived extracellular vesicles modulate neuronal uptake, differentiation and firing. *J Extracell vesicles.* 2019. 9 (1).
- Zhang D., Wang X. A Simple Protocol for Single Lung Cancer Cell Isolation-Making the Single Cell Based Lung Cancer Research Feasible for Individual Investigator. In: Wang X, ed. *Single Cell Sequencing and Systems Immunology.* 2015. 165–174.
- Zhang Y., Ueno Y., Liu X.S., et al. The MicroRNA-17-92 cluster enhances axonal outgrowth in embryonic cortical neurons. *J Neurosci.* 2013. 33 (16): 6885–6894.

TIME AND MEMORY

P. M. Balaban^a, A. A. Borodina^{a, #}

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: borodina.msu@mail.ru*

In this review, based on our own and literature data, the temporal course of long-term memory formation, the duration of consolidation and reconsolidation processes, the temporal parameters of the interaction of glial and neuronal elements of the neural network, and possible mechanisms of neuro-glial interactions are analyzed. Based on the analysis, an assumption was made that allows us to explain the duration of the period of consolidation and reconsolidation of long-term memory (4–6 hours) by the need for the contribution of glia to the local epigenetic regulation of plasticity gene expression in the neurons of the memory engram.

Keywords: memory, synaptic plasticity, gene expression, epigenetics, glia, astrocyte, microRNA, extracellular vesicles