

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623276>

# Усиление слабой памяти об условном сигнале путём реактивации энграммы

К.А. Торопова<sup>1\*</sup>, О.И. Ивашкина<sup>1</sup>, А.М. Юрин<sup>1</sup>, К.В. Анохин<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Одним из ключевых задач нейробиологии является поиск механизмов влияния прошлого опыта на осуществление текущего поведения и обучение. Известно, что полученный в прошлом когнитивный опыт способен усиливать формирование новой памяти как у человека, так и у животных. Однако механизмы данного феномена зависимости формирующейся заново памяти от прошлой истории индивидуального опыта на сегодняшний день слабо изучены как на поведенческом, так и на нейрональном уровне.

**Цель работы.** Проверка гипотезы о том, что потенцирующее влияние прошлого опыта на формирование новой памяти происходит только в том случае, если данные события вовлекают пересекающиеся популяции нейронов головного мозга. Для этого нами была разработана уникальная поведенческая методика слабого обучения мышей условно-рефлекторному замиранию на сигнал, заключающаяся в очень кратком (5 с) предъявлении условного сигнала непосредственно до нанесения слабого электрокожного раздражения. Эффект усиления слабой памяти был обнаружен нами при кумулятивном обучении: слабое обучение, само по себе не вызывающее формирования проявляющейся в поведении долговременной памяти, может быть усилено в том случае, если провести его повторно. Такое усиление памяти происходит, только если животное было оба раза обучено на один и тот же условный сигнал. Если же условные сигналы, использованные при первом и втором слабом обучении, незначительно отличались, то не происходило формирования памяти ни об одном из них. При этом усиление памяти при кумулятивном обучении являлось контекст-зависимым: оно проявлялось в полной мере в том случае, если повторные сессии обучения проводили в одной обстановке. Нами было проверено, действительно ли формирование долговременной памяти об условном сигнале при кумулятивном обучении зависит от прошлого опыта животных, который может быть модифицирован повторным обучением. Было обнаружено, что формирование долговременной памяти об условном сигнале происходит успешно в том случае, если два слабых обучения разделены интервалом более 30 мин (и до 30 дней), но не происходит, если интервал между обучениями составляет 30 с или 5 мин. Таким образом, усиление слабой памяти при кумулятивном обучении происходит, только если второе обучение отделено от первого временным промежутком, достаточным для формирования латентной памяти о первом. Таким образом, полученные данные дают основание предполагать, что слабое обучение условно-рефлекторному замиранию вызывает долговременные пластические перестройки в мозге мышей, которые могут быть усилены и привести к поведенческому проявлению памяти только при повторном слабом обучении на тот же условный сигнал. Далее нами была исследована активность различных областей мозга при кумулятивном обучении. Мы показали, что повторное слабое обучение приводит к специфической активации областей мозга мыши, критически важных для формирования долговременной памяти: ассоциативных зон коры, миндалина и гиппокампа. При этом, такой активации не наблюдалось после однократного слабого обучения — в этом случае активность структур мозга была такой же, как у мышей, получавших условный сигнал без подкрепления и не обучавшихся. Эти результаты показывают, что хотя однократное слабое обучение оставляет в мозге след памяти, который может быть усилен при повторении этого обучения, обнаружить этот след памяти на уровне активности целых структур мозга невозможно. В связи с этим, далее нами была проведена прямая проверка основной гипотезы данной работы путём оценки перекрытия популяций нейронов у трансгенных мыши репортерной Cre-линии, у которых экспрессией флуоресцентного белка помечены нейроны, вовлекшиеся в первое слабое обучение, а активные во втором обучении клетки помечены с помощью иммуногистохимической окраски на нативный белок Arc. Было показано, что при кумулятивном обучении более 30% нейронов прелимбической коры, слуховой коры и миндалина активируются повторно, тогда как в случае двух слабых обучений на различные условные сигналы, не приводящих к формированию памяти, повторно активируется только 10% клеток. Таким образом, в настоящей работе феномен зависимости формирующейся заново памяти от прошлой истории индивидуального опыта был изучен нами как на поведенческом, так и на нейрональном уровне. Было по-

Рукопись получена: 15.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

казано, что потенцирующее влияние прошлого опыта на формирование памяти зависит от повторной активации одних и тех же нейронов.

**Ключевые слова:** условно-рефлекторное замирание; слабое обучение; латентная память; усиление слабой памяти; кумулятивное обучение; c-fos; перекрытие популяций нейронов.

**Как цитировать:**

Торопова К.А., Ивашкина О.И., Юрин А.М., Анохин К.В. Усиление слабой памяти об условном сигнале путём реактивации энграммы // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 735–738. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623276>

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа была поддержана Междисциплинарной научно-образовательной школой МГУ им. М.В. Ломоносова «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект» и некоммерческим фондом поддержки науки и образования «Интеллект».

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\* К.А. Торопова; адрес: Российская Федерация, 119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 1; e-mail: [xen.alexander@gmail.com](mailto:xen.alexander@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623276>

# Weak cued fear memory strengthening by re-activating the engram

K.A. Toropova<sup>1\*</sup>, O.I. Ivashkina<sup>1</sup>, A.M. Yurin<sup>1</sup>, K.V. Anokhin<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;<sup>2</sup> Institute of Normal Physiology named after P.K. Anokhin, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

One of neurobiology's primary objectives is to discover the mechanisms by which past experiences influence current behavior and learning. While it is acknowledged that previous cognitive experiences can facilitate the creation of new memories in both humans and animals, investigations into the behavioral and neuronal aspects of the phenomenon of new memory being dependent on past cognitive experiences remain to be explored. The aim is to evaluate the theory that the facilitating effects of prior experiences on the creation of new memories are solely evident if these occurrences involve shared groups of neurons in the brain. To this end, a novel method was devised to lightly instruct mice to instinctively freeze when presented with a cue by exposing them to a conditioned signal for a brief (5 seconds) period, followed immediately by a gentle electrodermal stimulation. We discovered that weak memory can be strengthened through repeated weak learning in cumulative learning, despite the lack of formation of long-term memory caused by weak learning itself. Strengthening of memory only occurs when the animal is trained on the same conditioned signal during both weak training times. On the other hand, if the conditioned signals used during the first and second weak training are insignificantly different, no memory formation will occur for either. However, memory reinforcement in cumulative learning depended on context, fully manifesting only when multiple training sessions occurred in the same environment. We examined if long-term memory formation of the conditioned signal during cumulative learning relied on the animals' past experiences, which were subject to alteration through repeated training. We discovered that successful long-term memory formation for the conditioned signal occurred when two weak learnings were separated by more than 30 minutes (up to 30 days), but not when the interval between learnings was 30 seconds or 5 minutes. Thus, weak memory reinforcement in cumulative learning occurs only when the second training is separated from the first by a time interval sufficient to form a latent memory of the first. The data obtained suggest that weak training of the conditioned reflex freeze results in long-term plastic rearrangements in the brains of mice. These changes can be strengthened through repeated weak training to the same conditioned signal, resulting in the behavioral manifestation of memory. We then investigated the activity of different brain regions during cumulative learning. We demonstrated that repeated weak training elicits selective activation of mouse brain regions that are crucial for long-term memory formation, including associative cortical regions, amygdala, and hippocampus. Conversely, such activation was absent after a single weak training, where the brain activity was equivalent to the mice that received the conditioned stimulus without reinforcement and remained untrained. This study suggests that a weak single training can form a memory trace in the brain, which can be strengthened through repetition. However, identifying this trace at the level of entire brain structures appears to be unattainable. Therefore, we directly evaluated the main hypothesis of this study by examining the overlap of neuronal populations in transgenic Cre-lineage mice. We labeled neurons involved in the first weak learning with fluorescent protein expression and cells active in the second learning with immunohistochemical staining for the native Arc protein. It was demonstrated that during cumulative learning, over 30% of neurons in the prelimbic cortex, auditory cortex, and amygdala were reactivated, while only 10% of cells were reactivated when two weak learnings were performed on different conditioned signals that did not lead to the formation of memories. Consequently, the present study examines the phenomenon of newly formed memory dependence on individual experience history at both a behavioral and neuronal level. The study demonstrated that the enhancing effect of previous experiences on memory creation relies on the repeated activation of identical neurons.

**Keywords:** cued fear conditioning; weak learning; latent memory; weak memory strengthening; cumulative learning; c-fos; overlapping neuronal populations.

### To cite this article:

Toropova KA, Ivashkina OI, Yurin AM, Anokhin KV. Weak cued fear memory strengthening by re-activating the engram. *Genes & Cells*. 2023;18(4):735–738.DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623276>**Received:** 15.05.2023**Accepted:** 26.11.2023**Published online:** 20.01.2024

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding sources.** Funding for this research was provided by the Interdisciplinary Scientific and Educational School of Moscow University “Brain, Cognitive Systems, Artificial Intelligence” and the Non-commercial Foundation for Support of Science and Education “Intellect”.

## AUTHORS' CONTACT INFO

\* K.A. Toropova; address: 27-1 Lomonosovsky avenue, 119192 Moscow, Russian Federation; e-mail: [xen.alexander@gmail.com](mailto:xen.alexander@gmail.com)