



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 575.224

EDN ROLSDO

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-85-96>

Влияние дефицита кинуренинов на обучение и память у дрозофилы при стадийноспецифичном действии теплового шока

Е. А. Никитина ^{✉1, 2}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

Сведения об авторе

Екатерина Александровна Никитина, SPIN-код: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Для цитирования: Никитина, Е. А. (2025) Влияние дефицита кинуренинов на обучение и память у дрозофилы при стадийноспецифичном действии теплового шока. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 85–96. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-85-96> EDN ROLSDO

Получена 25 февраля 2025; прошла рецензирование 14 марта 2025; принята 15 марта 2025.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411629-7-3.1.4).

Права: © Е. А. Никитина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. В 1960–1970-х гг. И. П. Лапин впервые открыл, что кинуренин и его метаболиты влияют на функции мозга, и предположил роль нейрокинуренинов в патогенезе депрессии и механизмах действия антидепрессивного эффекта. Впоследствии была показана универсальность их действия у позвоночных и беспозвоночных животных, что позволило широко использовать в этих исследованиях дрозофилу, прежде всего мутантов по кинурениновому пути обмена триптофана (КПОТ). Выявлена вовлеченность кинуренинов в развитие ряда нейропатологий человека, а также заболеваний, ассоциированных со старением и хроническим воспалением. Удобной и востребованной моделью изучения воздействия метаболитов КПОТ на поведенческие процессы являются мутанты КПОТ дрозофилы. Кроме того, в фокусе современной нейробиологии находится поиск общих механизмов, связывающих когнитивные функции и реакцию на стрессорное воздействие. Настоящая работа посвящена исследованию влияния действия теплового шока на разных стадиях онтогенеза на процессы обучения и формирования памяти в условиях дефицита кинуренинов у дрозофилы. Сохранность обучения и памяти у мутанта *v¹* позволяет предполагать ключевую роль в этих процессах именно нарушения соотношения различных метаболитов КПОТ.

Ключевые слова: дрозофила, кинурениновый путь обмена триптофана, обучение, память, тепловой шок, условно-рефлекторное подавление ухаживания, грибовидные тела, центральный комплекс

Stage-specific heat shock effects on learning and memory in kynurenine-deficient *Drosophila*

E. A. Nikitina ✉^{1,2}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika River Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Author

Ekaterina A. Nikitina, SPIN: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

For citation: Nikitina, E. A. (2025) Stage-specific heat shock effects on learning and memory in kynurenine-deficient *Drosophila*. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 85–96. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-85-96>
EDN ROLSDQ

Received 25 February 2025; reviewed 14 March 2025; accepted 15 March 2025.

Funding: This study is part of the state-commissioned assignment to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411629-7-3.1.4).

Copyright: © E. A. Nikitina (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. In the 1960s–1970s, I. P. Lapin first demonstrated that kynurenine and its metabolites modulate brain function, proposing their involvement in depression pathogenesis and antidepressant mechanisms. Subsequent research revealed the conserved action of these compounds across vertebrates and invertebrates, enabling the widespread use of *Drosophila* models, particularly mutants of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism (KPTM). Kynurenines have since been implicated in various human neuropathologies, aging-related disorders, and chronic inflammatory conditions. *Drosophila* KPTM mutants provide an established model for investigating how these metabolites influence behavioral processes. Given contemporary neuroscience's focus on identifying shared mechanisms linking cognitive function and stress response, this study examines the stage-specific effects of heat shock on learning and memory formation under kynurenine deficiency in *Drosophila*. The preserved learning and memory observed in mutant *v1* suggests these processes depend critically on altered ratios of KPTM metabolites rather than absolute kynurenine deficiency.

Keywords: *Drosophila*, kynurenine tryptophan pathway, learning, memory, heat shock, conditioned courtship suppression, mushroom bodies, central complex

И даром думают, что память
Не дорожит сама собой

Александр Твардовский. По праву памяти. 1969

Введение

Триптофан (Trp) принадлежит к незаменимым аминокислотам и является предшественником для синтеза серотонина и мелатонина. Магистральный путь его катаболизма (около 95%) — кинурениновый путь обмена триптофана (КПОТ) (Badawy 2017). Накопление кинуренинов в нервной ткани наблюдается при ряде заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона (Fathi et al. 2022; Schwarcz et al. 2012; Venkatesan et al. 2020), а также может приводить к развитию депрессии (Bryleva, Brundin 2017), шизофрении и биполярного расстройства (Erhardt et al. 2017). Нейротропные эффекты кинуренинов показаны как на человеке, так и на животных — позвоночных и беспозвоночных (Lapin 1973).

Основные молекулярные механизмы нейроактивности кинуренинов — модуляция активности клеточных рецепторов и модуляция окислительно-восстановительных процессов в нервной клетке (Zhuravlev et al. 2020a). Кинуренин (KYN) проявляет свойства агониста NR1 субъединицы NMDA рецептора (Stone 1991). Хиолиновая кислота (QUIN) является агонистом, а кинуреновая кислота (KYNA) — антагонистом iGluR (El-Defrawy et al. 1986; Kessler et al. 1989). Вклад во взаимодействие с рецептором вносит стэкинг-связь KYNA с ароматическим остатком рецептора (Zhuravlev et al. 2012). KYNA также проявляет свойства антагониста $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Hilmas et al. 2001). QUIN повышает, а KYNA снижает возбудимость центральной нервной системы (ЦНС) (Foster et al. 1984). Увеличение синтеза

KYNA способствует патогенезу шизофрении (Erhardt et al. 2017), но снижает нейродегенерацию в экспериментальной модели болезни Хантингтона (Campesan et al. 2011). Суммарный эффект определяется соотношением возбуждающих метаболитов (KYN, 3-гидроксикинуренина (ЗНОК), QUIN) и их антагонистов. У мутанта дрозофилы *htt*, моделирующего болезнь Хантингтона, повышение уровня ЗНОК/KYNA приводит к нейродегенерации (Green et al. 2012).

Нейротропные эффекты кинуренинов удобно изучать на простых модельных объектах, прежде всего *Drosophila melanogaster*. КПОТ у насекомых является источником коричневых пигментов глаз — оmmoхромов, в первую очередь ксантомматина, синтезируемого при димеризации ЗНОК (рис. 1). Мутанты КПОТ дрозофилы представляют собой естественные модели для исследования воздействия метаболитов КПОТ на поведенческие процессы, а также молекулярных механизмов их активности. У мутанта *cinnabar* (*cn*) инактивация гена кинуренин-3-гидролазы приводит к двукратному по-

вышению уровня KYNA (Ferré 1986). У мутанта *cardinal* (*cd*) после вылупления из куколки отмечено почти трехкратное увеличение уровня ЗНОК вследствие дефекта гена феноксазинон-синтетазы (PHS) (Phillips et al. 1973). У мутантной линии *vermilion* (*v*) КПОТ блокирован вследствие мутации в гене триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (Linzen 1974). Помимо изменения пигментации глаз, мутанты КПОТ характеризуются нарушением нейрональной пластичности (Savvateeva et al. 2000).

Имеется множество литературных данных о физиологических и поведенческих изменениях при накоплении или дефиците отдельных метаболитов КПОТ. Отдельный интерес вызывает вопрос, как же сказывается дефицит всех продуктов КПОТ. Выявлено, что дефицит кинуренинов ингибирует долговременную память у пчелы (Lopatina et al. 2011). Наше же предыдущее исследование показало, что мутант *v¹* способен к обучению при различном режиме тренировок (30 мин и пять часов) и характеризуется нормальным формированием как

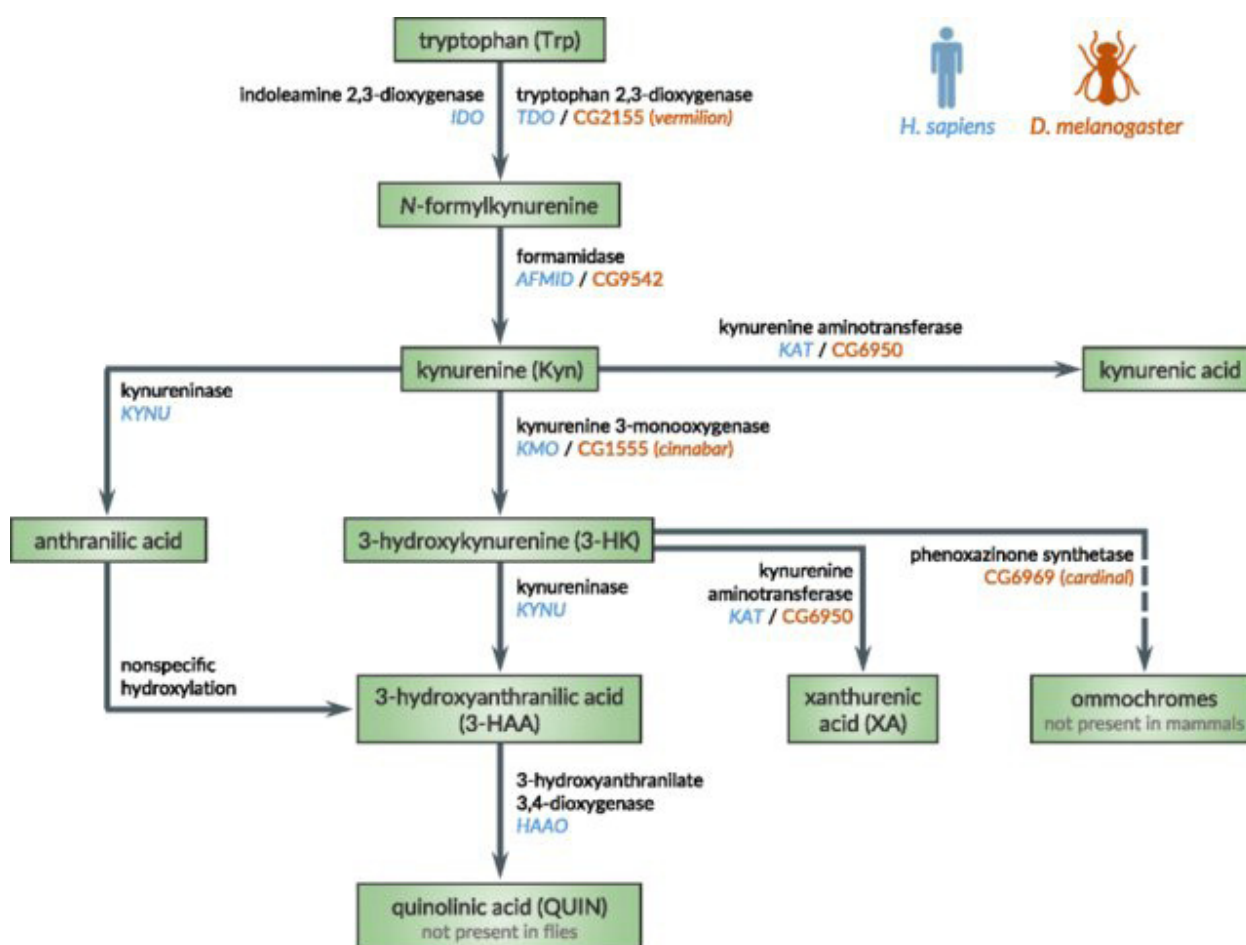


Рис. 1. Кинурениновый путь обмена триптофана у человека и дрозофилы (Navrotskaya et al. 2018)

Fig. 1. Kynurenine tryptophan pathway in *Homo sapiens* and *Drosophila melanogaster* (Navrotskaya et al. 2018)

среднесрочной, так и долгосрочной памяти (Nikitina et al. 2021). В то же время обнаружено, что действие теплового шока (ТШ) может приводить к нарушению среднесрочной памяти (ССП) у мутанта *cd* (Zhuravlev et al. 2022). В этой связи мы задались закономерным вопросом: будет ли действие стресса приводить к нарушению когнитивных процессов в условиях дефицита всех кинуренинов?

Необходимо учитывать, что нарушения памяти могут быть вызваны не только функциональными, но и структурными повреждениями мозга. У дрозофилы реализация различных форм поведения зависит в основном от работы центральных структур мозга, прежде всего грибовидных тел (ГТ) и центрального комплекса (ЦК). Удобным экспериментальным подходом для выяснения функциональной роли структур мозга служит температурное воздействие в определенные периоды развития дрозофилы, что может не только модифицировать продукты мутантных аллелей (Nikitina et al. 2003b), но и быть орудием направленного разрушения отделов мозга. ГТ формируются в конце эмбриональной — начале личиночной стадий. Воздействие химическими соединениями на этой стадии онтогенеза влечет за собой разрушение ГТ, вследствие чего такие мухи неспособны к классическому павловскому ольфакторному обучению (Lee et al. 1999). ЦК формируется из личиночной межполушарной комиссуры мозга на стадии предкуколки (Hanesch et al. 1989). Обе эти стадии развития отличаются максимальной температурной чувствительностью, и действие ТШ может привести к нарушению развития данных структур мозга и, как следствие, к дефектам памяти.

Таким образом, цель данной работы состояла в исследовании влияния действия теплового шока на разных стадиях онтогенеза на процессы обучения и формирования памяти в условиях дефицита кинуренинов у дрозофилы.

Материал и методы

Линии дрозофилы

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Использовали следующие линии *Drosophila melanogaster*:

1. *Canton S (CS)* — линия дикого типа; темно-красный цвет глаз.

2. *vermilion (v¹)* — мутация в гене триптофан-2,3-диоксигеназы (X:9F11); отсутствие кинуренинов, ярко-красный цвет глаз.

Мутант *v¹* был приведен к генетическому фону линии дикого типа *CS* путем 30 циклов «кантонизации». Развитие мух обеих линий проходило в стаканчиках объемом 160 мл на стандартной изюмно-дрожжевой среде при $+25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, 60% влажности и свето-темновом цикле 12 : 12 ч.

Воздействие тепловым шоком

Тепловое воздействие осуществляли в водяном термостате GFL 1086 (GFL, Германия) при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Температурное воздействие проводили на разных стадиях развития (Nikitina 2024):

1) Стадия самцов-имаго. Самцов помещали в термостат в погруженных в воду предварительно прогретых пробирках. ТШ осуществляли за 1 час до эксперимента по изучению поведения.

2) Стадия личинок первого возраста. Личинок помещали на влажную фильтровальную бумагу в предварительно прогретые пробирки. После действия ТШ личинок помещали в пробирки с изюмно-дрожжевой средой, где они завершали развитие при температуре $+25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

3) Стадия предкуколки. Воздействие проводили аналогично.

Во всех вариантах опыта использовали интактный контроль (Nikitina et al. 2003a).

Оценка способности к обучению и формированию памяти

Исследование поведения проводили с использованием самцов дрозофилы в возрасте пяти суток, которых собирали без эфирного наркоза и содержали индивидуально на изюмно-дрожжевой среде. В качестве объектов ухода использовали самок линии *CS* аналогичного возраста (пять суток), оплодотворенных за сутки до опыта. Тренировку и тестирование проводили в оригинальных экспериментальных камерах из оргстекла (диаметр — 15 мм, высота — 5 мм).

Способность к обучению и формированию ССП самцов дрозофилы оценивали с помощью методики условно-рефлекторного подавления ухода (УРПУ) (Kamyshov et al. 1999). Для выработки условно-рефлекторного подавления ухода (тренировки) пятисуточного наивного (не имеющего опыта полового поведения) самца исследуемой линии помещали вместе с оплодотворенной самкой *CS* в экспериментальную камеру на 30 мин. Способность к обучению и формированию ССП оценивали через 0 и 3 ч после тренировки. В качестве контроля использовали наивных самцов. Этограмму

поведения самца регистрировали в течение 300 с, фиксируя длительность отдельных элементов ухаживания, а также элементов, не связанных с ухаживанием. Регистрацию начинали через 45 с после помещения мухи в камеру. В каждой группе (контрольной, сразу после тренировки и через 3 ч после тренировки) исследовали не менее 20 пар мух.

Для каждого самца вычисляли индекс ухаживания (ИУ), т. е. время ухаживания самца за самкой, выраженное в процентах от общего времени наблюдения. Для количественной оценки результатов обучения вычисляли индекс обучения (ИО) по формуле:

$$\text{ИО} = [(ИУ_{\text{H}} - ИУ_{\text{T}}) / ИУ_{\text{H}}] \times 100\% = (1 - ИУ_{\text{T}} / ИУ_{\text{H}}) \times 100\%,$$

где $ИУ_{\text{H}}$ и $ИУ_{\text{T}}$ — средние индексы ухаживания для независимых выборок самцов, не имеющих опыта полового поведения, и самцов, прошедших тренировку (Kamyshev et al. 1999).

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи рандомизационного анализа ($\alpha_{\text{p}} < 0,05$).

Результаты

Вначале остановимся на анализе уровня активности ухаживания. Это важно учитывать в контексте исследования, проведенного в парадигме УРПУ. Индексы ухаживания наивных (не имеющих опыта полового поведения) самцов линии *CS* во всех четырех вариантах эксперимента характеризуются высокими показателями (рис. 2 I), что вполне ожидаемо, т. к. мухам дикого типа свойственно активное половое поведение. Такую же картину наблюдали и для мутанта ν^1 (рис. 2 II). Следует упомянуть, что ИУ наивных самцов при различных вариантах температурного воздействия не отличаются друг от друга и от интактного контроля как у линии *CS*, так и у мутанта ν^1 . Не выявлено и межлинейных различий, что убедительно свидетельствует об активном половом поведении обеих линий, не зависящем от действия ТШ. Отдельно нужно остановиться на уровне ухаживания сразу и через три часа после тренировки. Как видно на рисунке 2, у обеих линий ИУ на этих временных интервалах во всех вариантах эксперимента достоверно ниже таковых индексов наивных самцов. Это позволяет говорить о сохранности способности к обучению и формированию памяти.

Обратимся к анализу способности к обучению и формированию ССП. У линии дикого

типа *CS* происходила выработка УРПУ в интактном контроле, что свидетельствует о способности к обучению. ИО сохранялся на высоком уровне на протяжении трех часов, это позволяет говорить о нормальном формировании процессов ССП (рис. 3 I A). Воздействие ТШ на стадии самцов-имаго не оказывало влияния на процессы обучения и ССП у линии *CS* — ИО сразу после тренировки и через три часа после нее не отличались от таковых в интактном контроле (рис. 3 I B), что подтверждает полученные ранее результаты (Savvateeva-Porova et al. 2007; 2008). Температурное воздействие на стадии личинки I возраста и предкуколки также не вызывает нарушений обучения и ССП у самцов *CS* — ИО на всех временных интервалах не отличаются от интактного контроля (рис. 3 I C, D). Эти экспериментальные данные находятся в полном соответствии с результатами наших ранних работ (Nikitina et al. 2003a; 2012; 2014; Zhuravlev et al. 2022). Таким образом, у линии дикого типа *CS* не обнаружено нарушений обучения и ССП ни в норме, ни при действии ТШ независимо от варианта воздействия.

Мутант ν^1 способен к обучению в интактном контроле. Высокий ИО, достигнутый сразу после тренировки, в течение трех часов сохранялся на том же уровне, не отличаясь при этом от линии дикого типа (рис. 3 II A). Это наглядно демонстрирует отсутствие нарушений обучения и ССП у данного мутанта. При действии ТШ на стадии самцов-имаго ИО сразу после тренировки и через три часа после нее сопоставимы с таковыми в интактном контроле, наряду с этим межлинейные различия с линией *CS* не выявлены (рис. 3 II B). Это иллюстрирует нормальное протекание процессов обучения и памяти и в данном варианте эксперимента. Что касается влияния ТШ на разных стадиях онтогенеза на реализацию когнитивных процессов у мутанта ν^1 , близость значений ИО на всех временных интервалах как на стадии личинки I возраста (рис. 3 II C), так и на стадии предкуколки (рис. 3 II D), с очевидностью позволяет утверждать сохранность способности к обучению и формированию ССП.

Подводя итог описанию экспериментальных результатов, следует подчеркнуть, что мутант ν^1 , как и линия дикого типа *CS*, обнаруживает способность к обучению и формированию среднесрочной памяти, вне зависимости от действия ТШ на разных стадиях онтогенеза. Подобная сохранность когнитивных процессов при температурных воздействиях для мутанта ν^1 показана впервые.

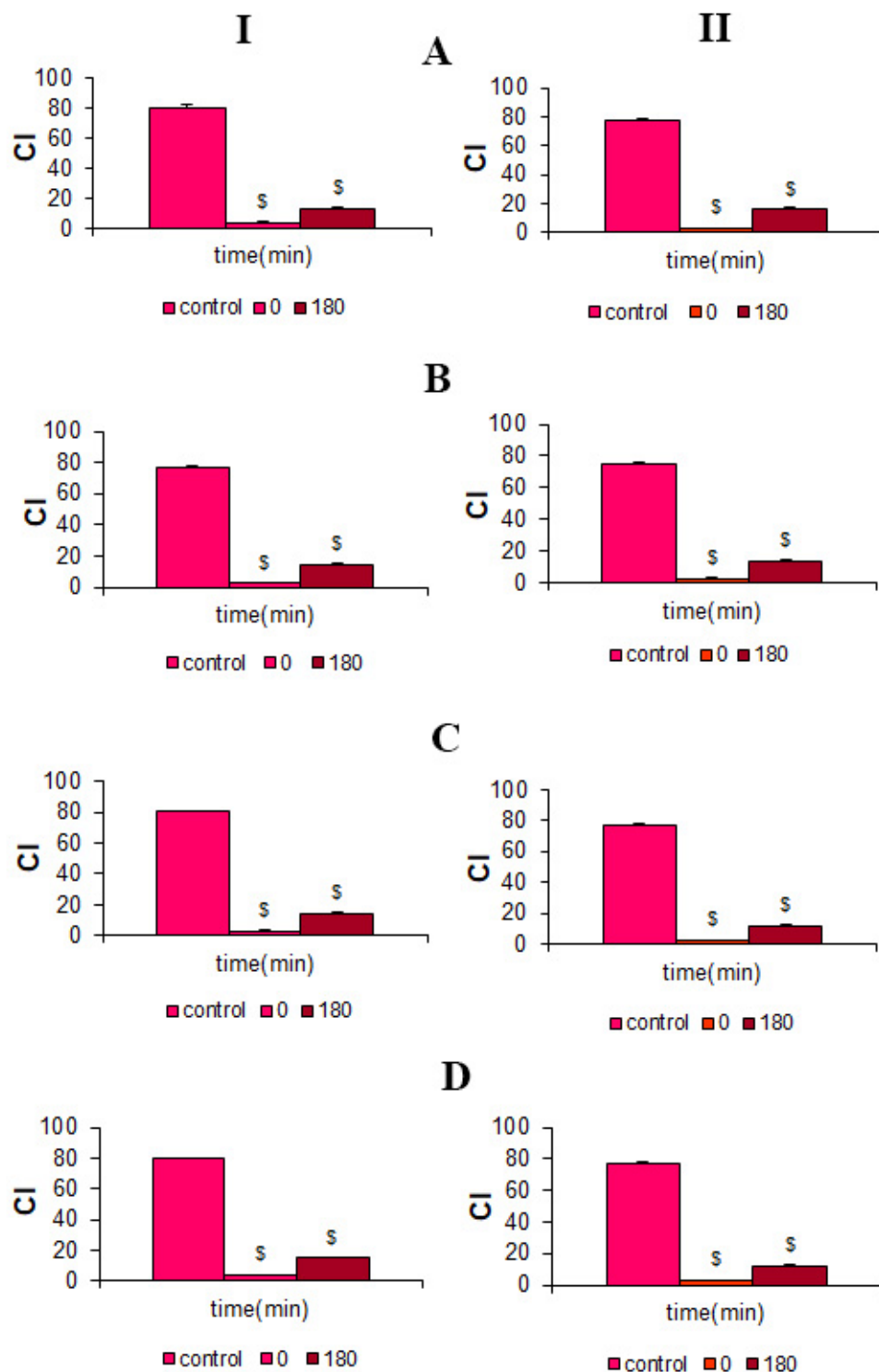


Рис. 2. Динамика ухаживания у самцов линии дикого типа *Canton S* (I, левая панель) и мутанта *vermilion* (II, правая панель) *Drosophila melanogaster*. А — интактный контроль, В — воздействие ТШ на стадии имаго, С — воздействие ТШ на стадии личинки I возраста, D — воздействие ТШ на стадии предкуколки. По оси абсцисс: время после завершения тренировки (мин); по оси ординат: CI — индекс ухаживания (courtship index), %. \$ — CI в отсроченном тесте достоверно ниже, чем в тесте сразу после тренировки (двусторонний тест рандомизации, $\alpha_r < 0,05$)

Fig. 2. Courtship behavior dynamics in *D. melanogaster* males of (I) wild-type *Canton S* strain (left panel) and (II) *vermilion* mutants (right panel). Experimental conditions: (A) Untreated control, (B) Heat shock (HS) in adulthood, (C) HS at first-instar larval stage, (D) HS at prepupal stage. Abscissa: post-training time (min). Ordinate: courtship index (CI, %). \$ Significant decrease in CI during delayed testing compared to immediate post-training values (two-sided randomization test, $\alpha_r < 0.05$)

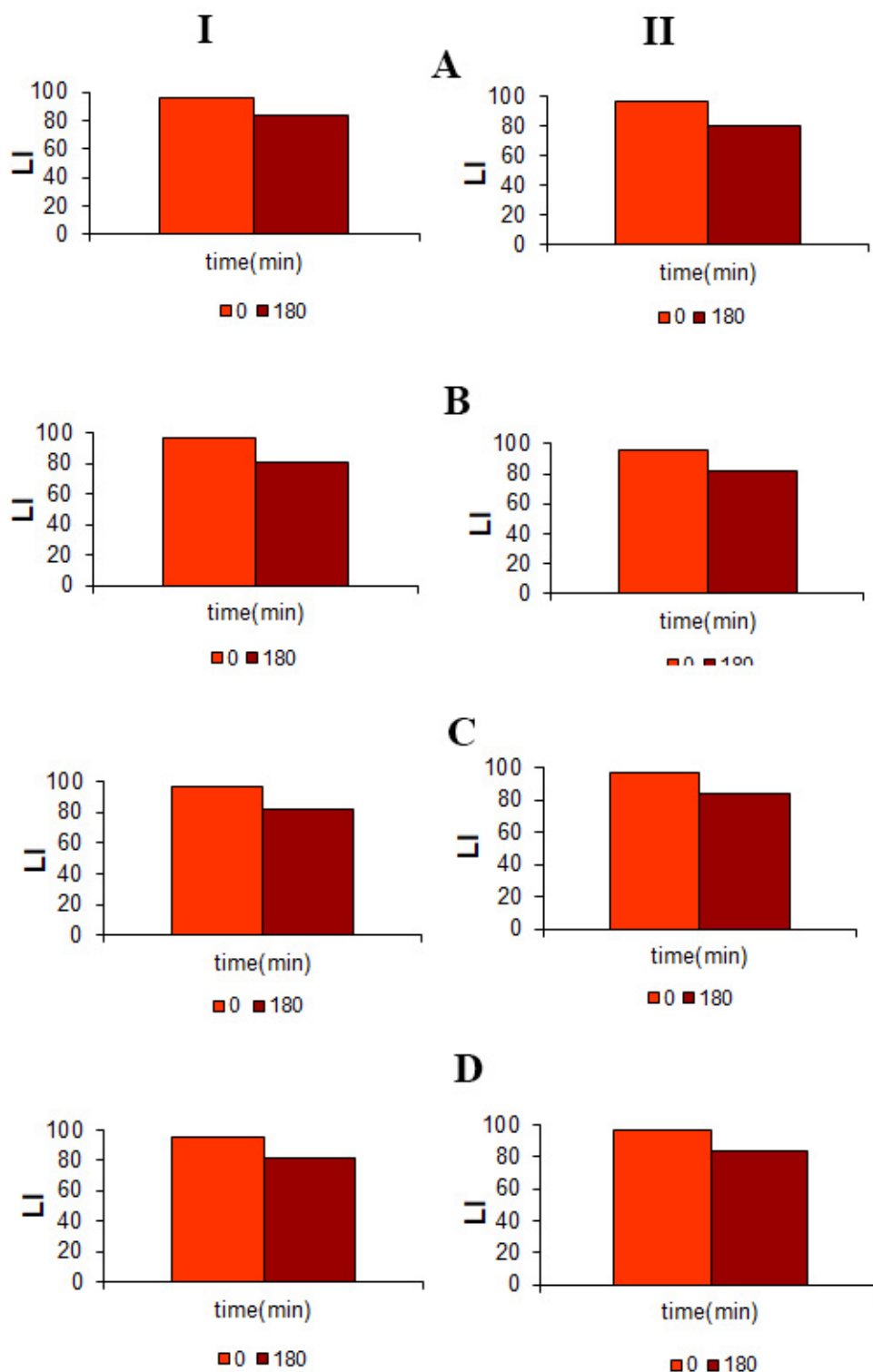


Рис. 3. Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании среднесрочной памяти у самцов линии дикого типа *Canton S* (I, левая панель) и мутанта *vermilion* (II, правая панель) *Drosophila melanogaster*. А — интактный контроль, В — воздействие ТШ на стадии имаго, С — воздействие ТШ на стадии личинки I возраста, D — воздействие ТШ на стадии предкуколки. По оси абсцисс: время после завершения тренировки (мин); по оси ординат: LI — индекс обучения (learning index), у. е.

Fig. 3. Acquisition and retention of conditioned courtship suppression in (I) wild-type *Canton S* (left panel) and (II) *vermilion* mutant (right panel) *D. melanogaster* males. Experimental conditions: (A) Untreated control, (B) Adult heat shock (HS), (C) First-instar larval HS, (D) Prepupal HS. Abscissa: post-training time (min). Ordinate: learning index (LI, standard units)

Обсуждение

Память представляет собой сложный много-стадийный процесс, каждый этап которого регулируется специфическими генами и белками, а материальной основой служат структурно-функциональные изменения в определенных участках мозга (Zhuravlev et al. 2015). Полученные нами данные весьма нетривиальны, т. к. дисбаланс метаболитов КПОТ зачастую приводит к различным нарушениям обучения и разных типов памяти. Так, у *cd* (накопление ЗНОК), начиная с 12 суток, наблюдается прогрессирующее снижение ССП, тогда как у *cn* (накопление KYNA) подобные нарушения отсутствуют (Savvateeva et al. 2000). При действии ТШ на имаго *cd* сохраняет способность к обучению, однако демонстрирует нарушения ССП (Zhuravlev et al. 2022). В нашем же исследовании у мутанта *v¹* не выявлено нарушений обучения и памяти ни в интактном контроле, ни при действии ТШ. Мониторинг спонтанной двигательной активности (СДА) у взрослых мутантов КПОТ дрозофилы показал, что *v¹* демонстрирует наибольшую СДА (Zhuravlev et al. 2020b). Это согласуется с нашими результатами (рис. 2) и крайне важно в контексте их интерпретации, т. к. сохранность СДА является необходимым условием поведения ухаживания. Также это согласуется с данными о повышении скорости побегов у личинок *v¹* сравнительно с *CS* (Zakharov et al. 2012), однако противоречит данным Н. Г. Камышева, согласно которым наименьшая двигательная активность выявлена для самок *v* сравнительно с *CS*, *cn* и *cd* (Kamyshev 1980). Различие результатов может быть связано с разницей методов анализа двигательной активности: в опытах Н. Г. Камышева поведение мух тестировали на самках (ген *v* в X хромосоме; возможность эффекта дозы гена) и в группе, когда нельзя не учитывать социальную активность. В работах же А. В. Журавлева анализировали СДА одиночного самца, учитывая ее отдельные компоненты. На этом также следует заострить внимание, т. к. в парадигме УРПУ оценивается именно поведение ухаживания самца.

Интересно обратиться к электрофизиологическим характеристикам и реакции на стресс. Согласно данным Н. Г. Лопатиной с соавторами, подавление КПОТ у насекомых приводит к ингибированию ряда процессов ЦНС. Так, мутант пчелы *snow* (дефицит кинуренинов, гомолог *v*) характеризуется снижением спонтанной нервной активности головного и грудного ганглиев и нервно-мышечной возбудимости, а также поведенческой активности. Аналогично у му-

танта *v* дрозофилы наблюдается снижение частоты спонтанных импульсов в шейной коннективе, тиббиальном нерве и торакальном ганглии. При этом у *v* наблюдается усиление первичной реакции на иммобилизационный стресс (Lorantina et al. 2004).

Нейронная сеть, ответственная за генерацию моторных импульсов, у насекомых локализована в торакальных сегментах (Bässler 1983), тогда как высшими структурами мозга у мухи, регулирующими локомоторное поведение, являются ЦК и ГТ. ГТ — центр ассоциативной памяти в мозге насекомых, с их функционированием связывают различные типы обучения и памяти, преимущественно ольфакторной (Heisenberg et al. 1985; Ichinose et al. 2021) и вкусовой (Masek, Keene 2016). ГТ также являются интеграционным центром пищевого поведения (Tsao et al. 2018) и контролируют поведение температурного предпочтения (Bang et al. 2011). Интересно, что ГТ вовлечены и в регуляцию сна, необходимого для нормального протекания процессов обучения и памяти (Weiss, Donlea 2021). Недавние исследования выявили роль ГТ в социальных взаимодействиях у дрозофилы (Sun et al. 2020). Современные технологические прорывы, такие как создание коннектома мозга, мультиомные подходы, редактирование генов с помощью CRISPR, методы машинного обучения, привели к значительным достижениям в понимании контура ГТ на молекулярном, структурном и функциональном уровнях, что делает их весьма привлекательной моделью для исследования схемы сенсорного кодирования, формирования памяти и стратегий поведения (Davis 2023; Fiala, Kaun 2024).

Еще один крупный интеграционный центр мозга дрозофилы — центральный комплекс, обеспечивающий пространственную ориентацию, зрительное и моторное обучение. ЦК вовлечен в контроль мотивации, координации скорости и направления движений, переключения поведенческих программ в ответ на изменение внешних условий (Strauss, Heisenberg 1993; Warren et al. 2019), сопрягает ориентацию в пространстве и контроль сна (Flores-Valle et al. 2021). Наряду с ГТ ЦК вовлечен в обеспечение поведения выбора у дрозофилы (Solanki et al. 2015) и моторного поведения температурного предпочтения (Buhl et al. 2021). Обе структуры необходимы для реализации полового поведения, но опосредуют разные его аспекты: ГТ задействованы в реагировании на специфические женские половые феромоны, стимулирующие ухаживание самца, тогда как ЦК участвует в поддержании мужского ухаживания независимо от природы

стимулирующих сигналов (Sakai, Kitamoto 2006). Шведские ученые выдвинули предположение, что основной эволюционной функцией ЦК является контроль целенаправленного поведения (Honkanen et al. 2019), что крайне важно в контексте осуществления ухода за животными.

Согласно полученным нами данным, не удалось выявить роль нарушений этих структур мозга у мутанта ν^1 при стадийноспецифичных температурных воздействиях в изменениях процессов обучения и памяти, что согласуется с отсутствием у него нарушений двигательной активности, также регулируемой ЦК и ГТ.

Заключение

Сопоставляя результаты предыдущего исследования, посвященного оценке способности к обучению и формированию среднесрочной и долгосрочной памяти у мутанта ν^1 (Nikitina et al. 2021), а также настоящей работы, направленной на рассмотрение влияния ТШ, в том

числе его стадийноспецифичных воздействий на процессы обучения и памяти, можно заключить следующее. Процессы обучения и формирования памяти у мутанта ν^1 как в интактном контроле, так и при действии ТШ на различных стадиях онтогенеза, сохранены. Одним из возможных объяснений этого может быть предположение, что не столько дефицит, сколько именно нарушение соотношения различных метаболитов КПОТ, наблюдаемое при разных нейропатологиях, влечет за собой нарушение когнитивных процессов.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

References

- Badawy, A. A.-B. (2017) Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, vol. 10, article 1178646917691938. <https://doi.org/10.1177/1178646917691938> (In English)
- Bang, S., Hyun, S., Hong, S.-T. et al. (2011) Dopamine signalling in mushroom bodies regulates temperature-preference behaviour in *Drosophila*. *PLoS Genetics*, vol. 7, no. 3, article e1001346. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001346> (In English)
- Bässler, U. (1983) *Neural basis of elementary behavior in stick insects*. Berlin: Springer-Verlag, 169 p. (In English)
- Bryleva, E. Y., Brundin, L. (2017) Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology*, vol. 112 (B), pp. 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.034> (In English)
- Buhl, E., Kottler, B., Hodge, J. J. L., Hirth, F. (2021) Thermoresponsive motor behavior is mediated by ring neuron circuits in the central complex of *Drosophila*. *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, article 155. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80103-9> (In English)
- Campesan, S., Green, E. W., Breda, C. et al. (2011) The kynurenine pathway modulates neurodegeneration in a *Drosophila* model of Huntington's disease. *Current Biology*, vol. 21, no. 11, pp. 961–966. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.04.028> (In English)
- Davis, R. L. (2023) Learning and memory using *Drosophila melanogaster*: A focus on advances made in the fifth decade of research. *Genetics*, vol. 224, no. 4, article iyad085. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyad085> (In English)
- El-Defrawy, S. R., Boegman, R. J., Jhamandas, K., Beninger, R. J. (1986) The neurotoxic actions of quinolinic acid in the central nervous system. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 64, no. 3, pp. 369–375. <https://doi.org/10.1139/y86-060> (In English)
- Erhardt, S., Schwieler, L., Imbeault, S., Engberg, G. (2017) The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology*, vol. 112 (B), pp. 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.05.020> (In English)
- Fathi, M., Vakili, K., Yaghoobpoor, S. et al. (2022) Dynamic changes in metabolites of the kynurenine pathway in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, vol. 13, article 997240. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997240> (In English)
- Ferré, J. (1983) Accumulation of kynurenic acid in the "cinnabar" mutant of *Drosophila melanogaster* as revealed by thin-layer chromatography. *Insect Biochemistry*, vol. 13, no. 3, pp. 289–294. [https://doi.org/10.1016/0020-1790\(83\)90051-3](https://doi.org/10.1016/0020-1790(83)90051-3) (In English)
- Fiala, A., Kaun, K. R. (2024) What do the mushroom bodies do for the insect brain? Twenty-five years of progress. *Learning & Memory*, vol. 31, no. 5, article a053827. <https://doi.org/10.1101/lm.053827.123> (In English)
- Flores-Valle, A., Gonçalves, P. J., Seelig, J. D. (2021) Integration of sleep homeostasis and navigation in *Drosophila*. *PLOS Computational Biology*, vol. 17, no. 7, article e1009088. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009088> (In English)

- Foster, A. C., Vezzani, A., French, E. D., Schwarcz, R. (1984) Kynurenic acid blocks neurotoxicity and seizures induced in rats by the related brain metabolite quinolinic acid. *Neuroscience Letters*, vol. 48, no. 3, pp. 273–278. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90050-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90050-8) (In English)
- Green, E. W., Campesan, S., Breda, C. et al. (2012) *Drosophila* eye color mutants as therapeutic tools for Huntington disease. *Fly*, vol. 6, no. 2, pp. 117–120. <https://doi.org/10.4161/fly.19999> (In English)
- Hanesch, U., Fischbach, K.-F., Heisenberg, M. (1989) Neuronal architecture of the central complex in *Drosophila melanogaster*. *Cell and Tissue Research*, vol. 257, no. 2, pp. 343–366. <https://doi.org/10.1007/BF00261838> (In English)
- Heisenberg, M., Borst, A., Wagner, S., Byers, D. (1985) *Drosophila* mushroom body mutants are deficient in olfactory learning. *Journal of Neurogenetics*, vol. 2, no. 1, pp. 1–30. <https://doi.org/10.3109/01677068509100140> (In English)
- Hilmas, C., Pereira, E. F., Alkondon, M. et al. (2001) The brain metabolite kynurenic acid inhibits $\alpha 7$ nicotinic receptor activity and increases non- $\alpha 7$ nicotinic receptor expression: Physiopathological implications. *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 19, pp. 7463–7473. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-19-07463.2001> (In English)
- Honkanen, A., Adden, A., da Silva Freitas, J., Heinze, S. (2019) The insect central complex and the neural basis of navigational strategies. *Journal of Experimental Biology*, vol. 222, suppl. 1, article jeb188854. <https://doi.org/10.1242/jeb.188854> (In English)
- Ichinose, T., Kanno, M., Wu, H. et al. (2021) Mushroom body output differentiates memory processes and distinct memory-guided behaviors. *Current Biology*, vol. 31, no. 6, pp. 1294–1302. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.12.032> (In English)
- Kamyshev, N. G. (1980) Lifetime and its relationship to motor activity in *Drosophila* mutants of the tryptophan-xanthommatin metabolic pathway. *Doklady Akademii nauk SSSR*, vol. 253, no. 6, pp. 355–357. (In English)
- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, J. V. (1999) *Drosophila* conditioned courtship: Two ways of testing memory. *Learning & Memory*, vol. 6, no. 1, pp. 1–20. PMID: 10355520 (In English)
- Kessler, M., Terramani, T., Lynch, G., Baudry, M. (1989) A glycine site associated with N-methyl-D-aspartic acid receptors: Characterization and identification of a new class of antagonists. *Journal of Neurochemistry*, vol. 52, no. 4, pp. 1319–1328. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb01881.x> (In English)
- Lapin, I. P. (1973) Kynurenines as probable participants of depression. *Pharmakopsychiatrie — Neuro-Psychopharmacologie*, vol. 6, no. 6, pp. 273–279. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1094391> (In English)
- Lee, T., Lee, A., Luo, L. (1999) Development of the *Drosophila* mushroom bodies: Sequential generation of three distinct types of neurons from a neuroblast. *Development*, vol. 126, no. 18, pp. 4065–4076. <https://doi.org/10.1242/dev.126.18.4065> (In English)
- Linzen, B. (1974) The tryptophan → ommochrome pathway in insects. *Advances in Insect Physiology*, vol. 10, pp. 117–246. [https://doi.org/10.1016/S0065-2806\(08\)60130-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2806(08)60130-7) (In English)
- Lopatina, N. G., Chesnokova, E. G., Smirnov, V. B. et al. (2004) Kinureninovyj put' obmena triptofana i ego znachenie v nefrofiziologii nasekomykh [Kynurenine pathway of tryptophan metabolism and its significance in neurophysiology of insects]. *Entomologicheskoe obozrenie — Entomological Review*, vol. 83, no. 1, pp. 3–22. (In Russian)
- Lopatina, N. G., Zachepilo, T. G., Chesnokova, E. G., Savvateeva-Popova, E. V. (2011) Behavioral and molecular consequences of deficiency of endogenous kynurenines in honeybees (*Apis mellifera* L.). *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 41, no. 6, pp. 626–631. <https://doi.org/10.1007/s11055-011-9465-y> (In English)
- Masek, P., Keene, A. C. (2016) Gustatory processing and taste memory in *Drosophila*. *Journal of Neurogenetics*, vol. 30, no. 2, pp. 112–121. <https://doi.org/10.1080/01677063.2016.1185104> (In English)
- Navrotskaya, V., Wnorowski, A., Turski, W., Oxenkrug, G. (2018) Effect of kynurenic acid on pupae viability of *Drosophila melanogaster cinnabar* and *cardinal* eye color mutants with altered tryptophan-kynurenine metabolism. *Neurotoxicity Research*, vol. 34, no. 2, pp. 324–331. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9891-5> (In English)
- Nikitina, E. A. (2024) O vliyani mutatsii *white* na obuchenie i pamyat' u drozofily pri dejstvii teplovogo shoka [The effect of the *white* mutation on learning and memory in *Drosophila* under heat shock]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 1, pp. 72–82. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-72-82> (In Russian)
- Nikitina, E. A., Kaminskaya, A. N., Molotkov, D. A. et al. (2014) Effect of heat shock on courtship behavior, sound production, and learning in comparison with the brain content of LIMK1 in *Drosophila melanogaster* males with altered structure of the *limk1* gene. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 50, no. 2, pp. 154–166. <https://doi.org/10.1134/S0022093014020082> (In English)
- Nikitina, E. A., Komarova, A. V., Golubkova, E. V. et al. (2003a) Dominant effects of *l1(ts403 (sbr10)* mutation at the disjunction of sex chromosomes in meiosis of *Drosophila melanogaster* female after heat shock. *Russian Journal of Genetics*, vol. 39, no. 3, pp. 269–276. <https://doi.org/10.1023/A:1023208725228> (In English)
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Dolgaya, Yu. F. et al. (2012) Involvement of GDNF and LIMK1 and heat shock proteins in *Drosophila* learning and memory formation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 48, no. 5–6, pp. 529–539. <https://doi.org/10.1134/S0022093012050076> (In English)

- Nikitina, E. A., Tokmatcheva, E. V., Savvateeva-Popova, E. V. (2003a) Heat shock during the development of central structures of the *Drosophila* brain: Memory formation in the *l(1)ts403* mutant of *Drosophila melanogaster*. *Russian Journal of Genetics*, vol. 39, no. 1, pp. 25–31. <https://doi.org/10.1023/A:1022062609102> (In English)
- Nikitina, E. A., Zhuravlev, A. V., Savvateeva-Popova, E. V. (2021) Vliyanie narusheniya sinteza kinureninov na pamyat' u drozofily [Effect of impaired kynurenine synthesis on memory in *Drosophila*]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 2, no. 1, pp. 49–60. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-49-60> (In Russian)
- Phillips, J. P., Forrest, H. S., Kulkarni, A. D. (1973) Terminal synthesis of xanthommatin in *Drosophila melanogaster*. III. Mutational pleiotropy and pigment granule association of phenoxazinone synthetase. *Genetics*, vol. 73, no. 1, pp. 46–56. <https://doi.org/10.1093/genetics/73.1.45> (In English)
- Sakai, T., Kitamoto, T. (2006) Differential roles of two major brain structures, mushroom bodies and central complex, for *Drosophila* male courtship behavior. *Journal of Neurobiology*, vol. 66, no. 8, pp. 821–834. <https://doi.org/10.1002/neu.20262> (In English)
- Savvateeva, E. V., Popov, A. V., Kamyshev, N. G. et al. (2000) Age-dependent memory loss, synaptic pathology and altered brain plasticity in the *Drosophila* mutant *cardinal* accumulating 3-hydroxykynurenine. *Journal of Neural Transmission*, vol. 107, no. 5, pp. 581–601. <https://doi.org/10.1007/s007020070080> (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Popov, A. V., Grossman, A. I. et al. (2007) Pathogenic chaperone-like RNA induces congophilic aggregates and facilitates neurodegeneration in *Drosophila*. *Cell Stress & Chaperones*, vol. 12, no. 1, pp. 9–19. PMID: 17441503 (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Popov, A. V., Grossman, A. I. et al. (2008) Non-coding RNA as a trigger of neuropathologic disorder phenotypes in transgenic *Drosophila*. *Journal of Neuronal Transmission*, vol. 115, no. 12, pp. 1629–1642. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0078-8> (In English)
- Schwarcz, R., Bruno, J. P., Muchowski, P. J., Wu, H.-Q. (2012) Kynurenines in the mammalian brain: When physiology meets pathology. *Nature Review Neuroscience*, vol. 13, no. 7, pp. 465–477. <https://doi.org/10.1038/nrn3257> (In English)
- Solanki, N., Wolf, R., Heisenberg, M. (2015) Central complex and mushroom bodies mediate novelty choice behavior in *Drosophila*. *Journal of Neurogenetics*, vol. 29, no. 1, pp. 30–37. <https://doi.org/10.3109/01677063.2014.1002661> (In English)
- Stone, T. W. (1991) Kynurenine and glycine enhance neuronal sensitivity to N-methyl-D-aspartate. *Life Sciences*, vol. 48, no. 8, pp. 765–772. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(91\)90091-o](https://doi.org/10.1016/0024-3205(91)90091-o) (In English)
- Strauss, R., Heisenberg, M. (1993) A higher control center of locomotor behavior in the *Drosophila* brain. *The Journal of Neuroscience*, vol. 13, no. 5, pp. 1852–1861. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-05-01852.1993> (In English)
- Sun, Y., Qiu, R., Li, X. et al. (2020) Social attraction in *Drosophila* is regulated by the mushroom body and serotonergic system. *Nature Communications*, vol. 11, no. 1, article 5350. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19102-3> (In English)
- Tsao, C.-H., Chen, C.-C., Lin, C.-H. et al. (2018) *Drosophila* mushroom bodies integrate hunger and satiety signals to control innate food-seeking behavior. *Elife*, vol. 7, article e35264. <https://doi.org/10.7554/eLife.35264> (In English)
- Venkatesan, D., Iyer, M., Narayanasamy, A. et al. (2020) Kynurenine pathway in Parkinson's disease — An update. *eNeurologicalSci*, vol. 21, article 100270. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100270> (In English)
- Warren, T. L., Giraldo, Y. M., Dickinson, M. H. (2019) Celestial navigation in *Drosophila*. *Journal of Experimental Biology*, vol. 222, suppl. 1, article jeb186148. <https://doi.org/10.1242/jeb.186148> (In English)
- Weiss, J. T., Donlea, J. M. (2021) Sleep deprivation results in diverse patterns of synaptic scaling across the *Drosophila* mushroom bodies. *Current Biology*, vol. 31, no. 15, pp. 3248–3261. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.05.018> (In English)
- Zakharov, G. A., Zhuravlev, A. V., Payalina, T. L. et al. (2012) The effect of mutations of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism on locomotor behavior and gene expression in glutamatergic and cholinergic systems of *D. melanogaster*. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, vol. 2, no. 2, pp. 197–204. <https://doi.org/10.1134/S2079059712020141> (In English)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2015) Obuchenie i pamyat' u drozofily: fiziologo-geneticheskie osnovy [Learning and memory in *Drosophila*: Physiologic and genetic bases]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk — Progress in Physiological Science*, vol. 46, no. 1, pp. 76–92. (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2020a) Rol' kinureninov v regulyatsii povedeniya i protsessov pamyati u drozofily [The role of kynurenines in regulation of behavior and memory processes in *Drosophila*]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 1, no. 1, pp. 40–50. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-1-40-50> (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Vetrovoy, O. V., Ivanova, P. N., Savvateeva-Popova, E. V. (2020b) 3-hydroxykynurenine in regulation of *Drosophila* behavior: The novel mechanisms for *cardinal* phenotype manifestations. *Frontiers in Physiology*, vol. 11, article 971. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00971> (In English)

- Zhuravlev, A. V., Zakharov, G. A., Shchegolev, B. F., Savvateeva-Popova, E. V. (2012) Stacking interaction and its role in kynurenic acid binding to glutamate ionotropic receptors. *Journal of Molecular Modeling*, vol. 18, no. 5, pp. 1755–1766. <https://doi.org/10.1007/s00894-011-1206-1> (In English)
- Zhuravlev, A. V., Shchegolev, B. F., Zakharov, G. A. et al. (2022) 3-hydroxykynurenine as a potential ligand for Hsp70 proteins and its effects on *Drosophila* memory after heat shock. *Molecular Neurobiology*, vol. 59, no. 3, pp. 1862–1871. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02704-3> (In English)