



УДК 577.25

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-49-60>

## Влияние нарушения синтеза кинуренинов на память у дрозофилы

Е. А. Никитина<sup>✉1,2</sup>, А. В. Журавлев<sup>1</sup>, Е. В. Савватеева-Попова<sup>1</sup>

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

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

### Сведения об авторах

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

Александр Владимирович Журавлев,  
SPIN-код: 3366-7956,  
Scopus AuthorID: 56603096400,  
ORCID: 0000-0003-2673-4283,  
e-mail: beneor@mail.ru

Елена Владимировна Савватеева-Попова,  
SPIN-код: 2559-4778,  
Scopus AuthorID: 6603078303,  
e-mail: esavvateeva@mail.ru

### Для цитирования:

Никитина, Е. А., Журавлев, А. В., Савватеева-Попова, Е. В. (2021) Влияние нарушения синтеза кинуренинов на память у дрозофилы. *Интегративная физиология*, т. 2, № 1, с. 49–60. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-49-60>

**Получена** 29 января 2021; прошла рецензирование 15 февраля 2021; принята 15 февраля 2021.

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030) (тема 63.1) и гранта РФФИ (№ 20-015-00300 А).

**Права:** © Авторы (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** Проблема продолжительности жизни, особенностей медицинской помощи населению пожилого и старческого возраста становится все актуальнее в большинстве стран мира, в том числе и в России. С увеличением продолжительности жизни нейродегенеративные заболевания (НДЗ) выходят в развитых странах на ведущее место. Одна из причин возникновения нейродегенеративных изменений в мозге — нарушение кинуренинового пути обмена триптофана (КПОТ). Мутанты КПОТ дрозофилы представляют собой адекватные модели для экспериментального изучения роли нейрокинуренинов в изменениях мозговых функций, которые приводят к нарушениям обучения и памяти. Известно несколько мутантных линий *D. melanogaster*, характеризующихся дефектами кинуренинового пути метаболизма триптофана, в том числе *vermilion* ( $v^1$ , блок на уровне фермента триптофаноксигеназы, приводящий к отсутствию кинуренинов и накоплению триптофана). Показано, что мутант  $v^1$  сохраняет нормальную способность к обучению при формировании как среднесрочной, так и долгосрочной памяти. Дефектов формирования среднесрочной памяти не обнаружено. Напротив, выявлены нарушения сохранения долгосрочной памяти у данного мутанта. Отсутствие 8-суточной долгосрочной памяти у мутанта  $v^1$  с подавлением КПОТ может быть следствием дисбаланса кинуренинов.

**Ключевые слова:** дрозофила, обучение, память, кинурениновый путь обмена триптофана, нейрокинуренины.

# Effect of impaired kynurenine synthesis on memory in *Drosophila*

E. A. Nikitina<sup>✉1,2</sup>, A. V. Zhuravlev<sup>1</sup>, E. V. Savvateeva-Popova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

## Authors

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

Aleksandr V. Zhuravlev,  
SPIN: 3366-7956,  
Scopus AuthorID: 56603096400,  
ORCID: 0000-0003-2673-4283,  
e-mail: beneor@mail.ru

Elena V. Savvateeva-Popova,  
SPIN: 2559-4778,  
Scopus AuthorID: 6603078303,  
e-mail: esavvateeva@mail.ru

## For citation:

Nikitina, E. A., Zhuravlev, A. V.,  
Savvateeva-Popova, E. V.  
(2021) Effect of impaired  
kynurenine synthesis on memory  
in *Drosophila*. *Integrative  
Physiology*, vol. 2, no. 1, pp. 49–60.  
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-49-60>

**Received** 29 January 2021;  
reviewed 15 February 2021;  
accepted 15 February 2021.

**Funding:** This study was supported  
by the Government-Run Program  
of the Russian Federation 47 GP  
“Scientific and Technological  
Development of the Russian  
Federation” (2019–2030) (63.1)  
and the Russian Foundation  
for Basic Research  
(grant no. 20-015-00300 A).

**Copyright:** © The Authors (2021).  
Published by Herzen State  
Pedagogical University of Russia.  
Open access under [CC BY-NC  
License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

**Abstract.** Such issues as life expectancy and medical care for the elderly are gaining momentum all over the world, including Russia. With an increase in life expectancy, neurodegenerative diseases (NDD) are on the rise in developed countries. One of the reasons for neurodegenerative changes in the brain is a disturbance of the kynurenine tryptophan metabolism pathway (KTMP). *Drosophila* KTMP mutants are suitable models for the experimental study of neurokynurenines that change brain functions resulting in learning and memory impairments. There are several mutant stocks of *D. melanogaster* with defects in the kynurenine pathway of tryptophan metabolism, including *vermilion* ( $v^1$ , a block at the level of the tryptophan oxygenase enzyme that stops the production of kynurenines and leads to the accumulation of tryptophan). The mutant  $v^1$  has been shown to maintain normal learning ability, both in medium- and long-term memory formation. No defects in medium-term memory formation were detected. In contrast, the mutant showed the disturbances of long-term memory. The absence of eight-day long-term memory in the KTMP-suppressed mutant  $v^1$  may be a consequence of kynurenine imbalance.

**Keywords:** *Drosophila*, learning, memory, kynurenine pathway of tryptophan metabolism, neurokynurenines.

## Введение

Одной из фундаментальных задач современной нейронауки является познание того, как мозг участвует в приобретении, хранении и воспроизведении различных форм памяти (Savvateeva-Popova et al. 2015). Это крайне важно в свете роста числа нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), сопровождающихся прогрессирующей потерей памяти.

Сегодня благодаря открытию ряда универсальных механизмов нейродегенерации как при

естественном старении, так и в условиях болезни на наших глазах происходит фактическая смена весьма расплывчатой общей теории патогенеза НДЗ современными концепциями. Так, в 90-е годы XX века была предложена глутаматергическая теория нейродегенеративного процесса. Согласно этой теории, универсальным механизмом развития всех НДЗ является эксайтотоксичность, под которой понимают повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации постсинаптических NMDAR (N-methyl D-aspartate receptor) (Beal 1992).

Важнейшую роль в этих процессах играют нейрокиуренины, являющиеся агонистами и антагонистами NMDAR.

Незаменимая аминокислота триптофан поступает в организм с пищей и подвергается следующим превращениям: ресинтез белков, выделение с мочой, расщепление бактериями кишечника, промежуточный обмен. Кинурениновый путь обмена триптофана (КПОТ) — магистральный путь катаболизма этой аминокислоты в организме человека (~95%) (Badawy 2017). До последнего времени метаболиты КПОТ называли «кинуренины» (по названию первого из долгоживущих метаболитов этого пути). Теперь считается, что их более точно следует называть нейрокиуренинами (НЕКИ) — по аналогии с нейропептидами, нейрогормонами и т. п. (Лапин 2004).

Естественные флуктуации уровня мозговых НЕКИ модулируют процессы синаптической нейротрансмиссии. Так, кинуреновая кислота (*kynurenic acid*, KYNA) в повышенных концентрациях является антагонистом широкого спектра возбуждающих ионотропных рецепторов глутамата (iGluR), а также  $\alpha 7$  подтипа никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR). Хинолиновая кислота (*quinolinic acid*, QUIN), напротив, является агонистом NR2A-субъединицы ионотропного глутаматного NMDAR, в повышенных концентрациях вызывая развитие нейродегенеративных процессов в ткани мозга. 3-гидроксикинуренин (*3-hydroxykynurenine*, 3-НОК), QUIN и 3-гидроксиантрахинолиновая кислота генерируют пероксид водорода, индуцирующий гиперпродукцию токсичных свободных радикалов в клетке (Schwarcz, Pellicari 2002). Среди нейротоксических метаболитов кинуренинового пути особого внимания заслуживает 3-НОК, который подвержен автоокислению, легко генерирует свободные радикалы, способен претерпевать спонтанное дезаминирование и декарбоксилирование (Nikitina et al. 2018).

Интегральный эффект продуктов КПОТ определяется соотношением концентраций возбуждающих метаболитов (QUIN, кинуренин (*kynurenine*, KYN), 3-НОК) и их антагонистов (KYNA, 3-оксипируват, никотинамид) (Лапин 2004). Нарушения метаболизма кинурениновых продуктов являются первичным звеном в развитии ряда нейропатологических процессов. Изменения уровня метаболитов КПОТ у человека наблюдаются при ряде неврологических и психических заболеваний (Schwarcz et al. 2012). Известны два основных молекулярных механизма нейроактивности кинуренинов — модуляция активности клеточных рецепторов

и модуляция окислительно-восстановительных процессов в нервной клетке (Журавлев и др. 2020).

Важные сведения о нейрофизиологической активности кинуренинов получены на беспозвоночных животных, таких как дрозофила и пчела. Генетическое блокирование тех или иных стадий КПОТ у мутантов *D. melanogaster* и *A. mellifera* приводит к отсутствию или накоплению определенных метаболитов этого пути, предшествующих мутационному блоку, что сопровождается заметными изменениями поведенческой активности насекомых и нарушением ряда физиологических процессов в ЦНС. Мутанты КПОТ дрозофилы и пчелы являются естественными моделями для исследования воздействия этих метаболитов на поведенческие процессы у животных с высокоорганизованной ЦНС, а также для изучения молекулярных механизмов их активности.

К числу мутантов по КПОТ у дрозофилы относится *vermilion* ( $v^1$ ) с блокированной первой ключевой стадией распада триптофана (фермент триптофанпирролаза или индоламин-2,3-диоксигеназа, EC 1.13.11.52) и поэтому характеризующийся отсутствием всех метаболитов кинуренинового пути (рис. 1). Ген *vermilion* локализован в X-хромосоме (X: 9F11), его последовательность включает 6 экзонов: 83, 161, 134, 607, 94 и 227 п.н. (Searless et al. 1990). У мутанта *cinnabar* (*cn*, 2R: 43E16) неактивен фермент кинуренин-3-гидроксилаза (EC 1.14.13.9) — соответственно, блокирована стадия превращения KYN в 3-НОК. У мутанта *cardinal* (*cd*, 3R: 94A1-94E2) инактивирован фермент распада 3-НОК феноксазиносинтетаза (ФС) (EC 1.10.3.4), результатом чего является накопление в тканях мозга 3-НОК. Следует напомнить, что путь биосинтеза никотинамида из 3-НОК, включая промежуточный метаболит QUIN, у насекомых отсутствует (Лопатина и др. 2004).

У мутантов КПОТ дрозофилы и пчелы наблюдается ряд физиологических и поведенческих изменений. Дефицит кинуренинов ингибирует долговременную память у пчелы (Lopatina et al. 2011). Память у позвоночных и беспозвоночных животных представляет собой сложный многостадийный процесс: каждая из его фаз во времени регулируется специфическими генами и белками, а ее материальной основой служат структурно-функциональные изменения в определенных участках мозга (Журавлев и др. 2015). Если сохранение памяти на ранних стадиях связано с активацией внутриклеточных сигнальных каскадов, в частности систем метаболизма цАМФ (Davis, Kiger 1981), то консолидация

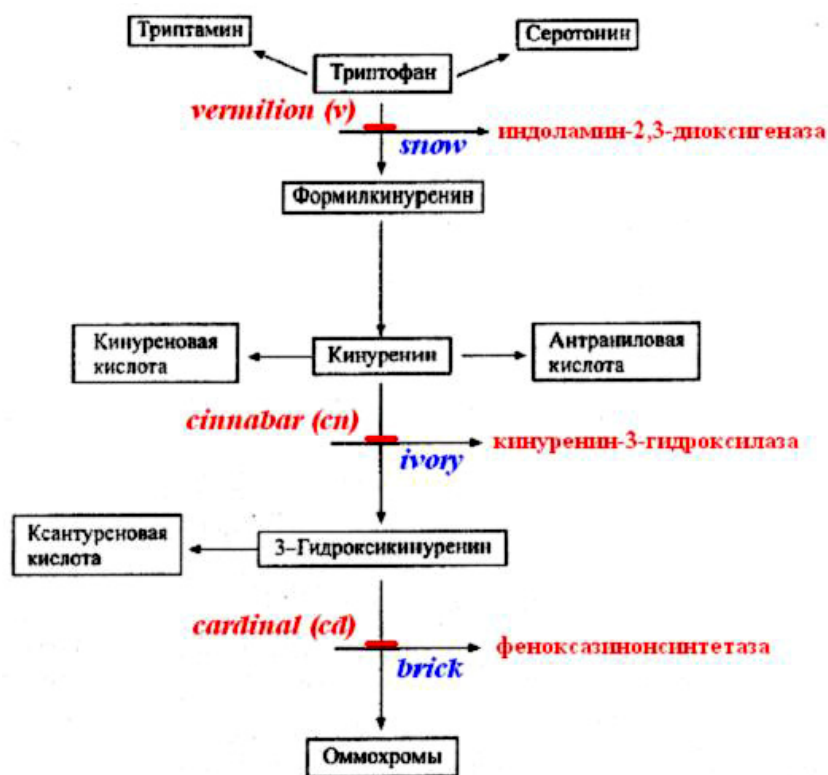


Рис. 1. Схема кинуренинового обмена триптофана у насекомых. Красным указаны названия мутантных генов у дрозофилы, синим — у пчелы

Fig. 1. Kynurenine tryptophan metabolism pattern in insects. Red indicates the names of mutant genes in *Drosophila*, blue — in bees

памяти и формирование долгосрочной памяти (ДСП) требует активации новых генов, в том числе регулируемых цАМФ-зависимым транскрипционным фактором CREB (Bailey et al. 1996).

В настоящем исследовании память у мух оценивали методом условно-рефлекторного подавления ухаживания (УРПУ) (Siegel, Hall 1979). В этологическом плане УРПУ — это снижение индекса ухаживания (ИУ) самца за самками после тренировки самца с оплодотворенной самкой. Физиологической основой УРПУ многие исследователи считают формирование в процессе тренировки специфической ассоциации между безусловным стимулом (БС, репеллент) и условным стимулом (УС, аттрактант). Это влечет подавление ухаживания в присутствии только УС (Zawistowski 1988). В качестве аттрактанта могут выступать химические компоненты кутикулы, которые у самки меняются с возрастом, обуславливая специфичность подавления в отношении зрелых либо незрелых самок. Репеллентом же может быть эндогенный стимул — негативная мотивация, сформированная у самца после неудачных попыток ухаживания за оплодотворенной самкой (Ejima et al. 2005). Важную роль в этом процессе также отводят репелленту — цисвакцениловой кислоте (цВА), которая пере-

дается от самца самке в процессе копуляции, отсутствуя у девственных самок. Согласно некоторым авторам (Keleman et al. 2012), в процессе тренировок у самца происходит повышение чувствительность к цВА, достаточным условием которого является неуспешность ухаживаний при тренировке. Очевидно, в снижение ИУ у мухи вносят вклад как условная, так и безусловная компоненты. Их сравнительный вклад, а также характер памяти (устойчивость во времени и зависимость от условий тестирования) различаются при тех или иных модификациях эксперимента (Griffith, Ejima 2009).

Таким образом, механизм УРПУ весьма сложен и не до конца понятен. Тем не менее данный подход широко применяют для оценки уровня обучения и памяти у дрозофилы. Причина — его техническая простота и естественность, что отличает данный метод от другой широко используемой экспериментальной парадигмы — павловского обучения с негативным подкреплением электрошоком. Здесь в качестве БС используют неестественный для мухи стимул — удар электрическим током, также для получения достоверных результатов обычно требуется значительно большая выборка (порядка 100 особей; в парадигме УРПУ — порядка 20).



Цель нашего исследования — оценка влияния дисрегуляции КПОТ на процессы среднесрочной и долгосрочной памяти у мутанта *vermilion* ( $v^1$ ) *D. melanogaster*, модельного объекта, широко используемого для изучения молекулярных основ нейропатологий. Удобство дрозофилы как модели определяется рядом ее характеристик: короткий жизненный цикл и легкость постановки молекулярно-генетических экспериментов, консервативность генов, регулирующих элементарные поведенческие процессы, а также наличие у дрозофилы сложно устроенного мозга, способного к выработке условных рефлексов, обучению и формированию различных видов памяти.

## Материалы и методы

### Линии дрозофилы

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем».

В работе использовали следующие линии *D. melanogaster*:

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

2. *vermilion* ( $v^1$ ) — мутация в гене триптофан-2,3-диоксигеназы (X:9F11); отсутствие кинуренинов, ярко-красный цвет глаз.

Мутант  $v^1$  был приведен к генетическому фону линии дикого типа *CS* путем 30 циклов «кантонизации». Мух выращивали в стаканчиках объемом 160 мл на стандартной изюмно-дрожжевой среде при  $+25\text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5\text{ }^\circ\text{C}$ , 60% влажности и свето-темновом цикле 12:12 ч.

### Оценка способности к обучению и формированию памяти

Для поведенческих опытов вылупившихся насекомых без наркотизации сортировали по полу. Отбирали самцов исследуемых линий и содержали их индивидуально на изюмно-дрожжевой среде. В качестве объектов ухода для самцов всех анализируемых линий использовали оплодотворенных за сутки до опыта самок линии *CS* в возрасте пяти суток. Исследования проводили на взрослых мухах в возрасте 5 дней при температуре  $+25 \pm 0,5\text{ }^\circ\text{C}$  в первой половине дня. Обучение и тестирование проводили в экспериментальных камерах из оргстекла (диаметр — 15 мм, высота — 5 мм).

Методика УРПУ была использована в модификации Камышева (Kamyshev et al. 1999) — как в процессе тренировки, так и при тестиро-

вании использовали оплодотворенных самок. Для выработки УРПУ (тренировки) пятисуточного самца тестируемой линии, не имеющего опыта полового поведения, помещали в экспериментальную камеру вместе с оплодотворенной пятисуточной самкой *CS*. Память тестировали через разные интервалы времени. В качестве контроля использовали самцов, не имеющих опыта полового поведения. Этограмму поведения самца регистрировали в течение 300 с, фиксируя время начала отдельных элементов ухаживания (ориентация и преследование, вибрация, лизание, попытка копуляции), а также время исполнения элементов, не связанных с ухаживанием (активность (побежка), прининг, покой). Регистрацию начинали через 45 с после помещения мухи в камеру. В каждой группе (контрольной, сразу после тренировки и через определенные интервалы времени после тренировки) тестировали не менее 20 пар мух. Для расшифровки и анализа данных использовали специально разработанные компьютерные программы (автор программ — Н. Г. Камышев).

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 следующей формуле:

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

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; Sokal, Rohlf 1995).

Методика условно-рефлекторного подавления ухаживания была использована для оценки способности к обучению и формированию среднесрочной (ССП) и долгосрочной (ДСП) памяти самцов дрозофилы.

Для оценки способности к обучению и формированию **среднесрочной памяти** пятисуточного самца тестируемой линии, не имеющего опыта полового поведения, помещали в экспериментальную камеру вместе с оплодотворенной пятисуточной самкой *CS* и оставляли на 30 мин. Обучение и память тестировали сразу (0 мин) и через 3 часа (180 мин) после тренировки, используя новых оплодотворенных самок *CS* в возрасте 5 суток.

**Долгосрочную память** у самцов вырабатывали в соответствии с протоколом УРПУ, модифицированной для ДСП (Redt-Clouet et al.

2012). Пятисуточного самца тестируемой линии, не имеющего опыта полового поведения, помещали вместе с оплодотворенной пятисуточной самкой *CS* в стакан с питательной средой (объем свободного пространства — около 3 см<sup>3</sup>) и оставляли на 5 ч. Обучение и память тестировали через разные интервалы времени: сразу после тренировки, через 2 суток и через 8 суток после тренировки, используя новых оплодотворенных самок *CS* в возрасте 5 суток.

Статистическую обработку данных проводили с использованием рандомизационного анализа (автор программ — Н. Г. Камышев). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Оценка способности к обучению и формированию среднесрочной памяти

У линии дикого типа *CS* индекс обучения длительное время сохранялся на уровне, достиг-

нутом сразу после окончания тренировки, что свидетельствует о нормальном протекании процессов обучения и формирования ССП (рис. 2А).

У мутанта *v<sup>1</sup>* наблюдали УРПУ, и ИО длительное время сохранялся на уровне, достигнутом сразу после окончания тренировки, что свидетельствует о нормальном протекании процессов обучения и формирования ССП.

Таким образом, ни у линии дикого типа *CS*, ни у мутанта *v<sup>1</sup>* не выявлено дефектов обучения и ССП.

### Оценка способности к обучению и формированию долгосрочной памяти

У линии дикого типа *CS* индекс обучения на протяжении 8 суток сохранялся на уровне, достигнутом сразу после окончания тренировки, что является свидетельством нормального протекания процессов обучения и формирования ДСП (рис. 2В).

У линии *v<sup>1</sup>* также не отмечено нарушений способности к обучению. ИО через 2 суток со-

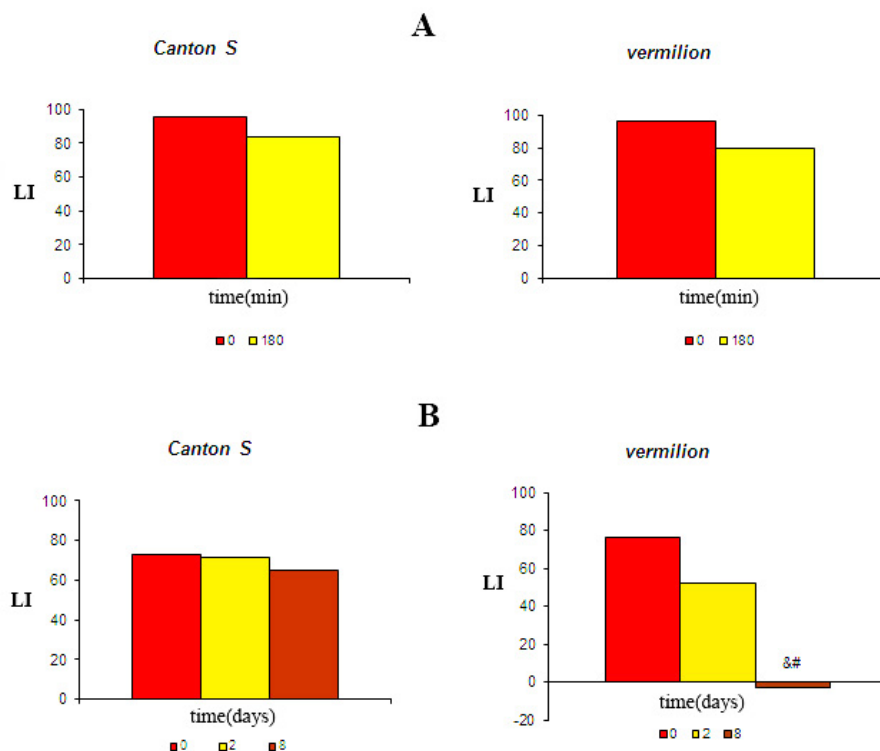


Рис. 2. Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании среднесрочной (А) и долгосрочной (В) памяти у самцов линии дикого типа *Canton S* и мутанта *vermilion* *Drosophila melanogaster*. По оси абсцисс: время после завершения тренировки; по оси ординат: ИО — индекс обучения, у. е. # — ИО в отсроченном тесте достоверно ниже, чем в тесте сразу после тренировки; & — ИО достоверно ниже, чем у линии дикого типа *CS* в аналогичных условиях (двусторонний тест рандомизации,  $p < 0,05$ )

Fig. 2. The dynamics in the suppression of the conditioned courtship reflex when testing medium-term (A) and long-term (B) memory in *D. melanogaster* males of wild type stock *Canton S* and mutant *vermilion*.

The horizontal axis: time after the completion of training; the vertical axis: LI (IO) — learning index. # — LI in delayed test is reliably lower than immediately after training; & — LI is reliably lower than in wild type line of *CS* under analogous conditions (bilateral randomization test,  $p < 0.05$ )

хранялся на высоком уровне. Однако через 8 суток ИО значительно снижался, достоверно отличаясь от линии дикого типа *CS* и принимая отрицательные значения. Для данной линии выявлено нарушение сохранения ДСП.

### Обсуждение результатов

Полученные нами данные весьма нетривиальны, т. к. во многих физиологических и поведенческих тестах кинурениновые мутанты ведут себя по-разному. Так, у *cd* начиная с 12 суток наблюдается прогрессирующее снижение ССП, тогда как у *sn* подобные нарушения отсутствуют (Savvateeva et al. 2000). Для *cd* показаны возраст-зависимые нарушения брачной песни самца и повышение уровня апоптотической нейродегенерации, при этом у *sn* наблюдается противоположная тенденция (Savvateeva-Popova et al. 2003). У *cd* в возрасте 13–29 суток скорость и длительность спонтанных побегов выше, а частота ниже, чем у *CS*, для *sn* же картина обратная (Zhuravlev et al. 2020). Вместе с тем вышеуказанные тесты не выявляют различий между *CS*, *sn* и *cd* в возрасте 5 суток. Проявление межлинейных различий, таким образом, носит отложенный характер. Это подтверждают и наши данные: *CS* и *v<sup>1</sup>* демонстрируют одинаковую способность к формированию ССП, а также 2-суточной ДСП. Снижение же 8-суточной ДСП у *v<sup>1</sup>* может быть следствием возраст-зависимых изменений, вызванных отсутствием кинуренинов в ЦНС дрозофилы. Нарушения ДСП при недостатке кинуренинов наблюдается также и у пчел (Lopatina et al. 2011).

Формирование, сохранение и воспроизведение ДСП у дрозофилы в парадигме УРПУ имеет достаточно сложную нейрофизиологическую основу. Существенную роль в данном процессе играют грибовидные тела (ГТ) — парная структура мозга, ответственная за различные формы ассоциативного обучения, преимущественно ольфакторного (Heisenberg 2003). В состав ГТ входит калликс и окружающие его клетки Кеньона. Их нервные отростки формируют стебелек (педункулус), разветвляясь затем на вертикальные ( $\alpha$ ,  $\alpha'$ ) и горизонтальные ( $\beta$ ,  $\beta'$  и  $\gamma$ ) лопасти, которые, в свою очередь, подразделяются на ряд морфофункциональных зон (Aso, Hattori et al. 2014). Зоны лопастей ГТ избирательно вовлечены в процессы сохранения и/или воспроизведения различных форм памяти. Важную роль в УРПУ также играет вентральный добавочный калликс, получающий иннервацию от зрительных долей и посылающих отростки в область  $\gamma 5$  (Aso, Hattori et al. 2014; Montague, Baker 2016). Это согласуется с данными Ш. Макбрайда

с коллегами (McBride et al. 1999), согласно которым для УРПУ существенное значение имеют визуальные стимулы.

Здесь нужно отметить, что у всех кинурениновых мутантов нарушена пигментация глаз. Индексы ухаживания у *CS*, *sn*, *cd* не различаются и также существенно не изменяются с возрастом — следовательно, реакция на ольфакторные и визуальные стимулы у кинурениновых мутантов в целом сохраняется на уровне нормы (Savvateeva et al. 2000). Нельзя исключать, однако, что дефект пигментации приводит к искажению зрительного восприятия самцом самки, влияя на сохранение или воспроизведение 8-суточной ДСП.

Основой зависимого от ГТ ассоциативного обучения у дрозофилы служит модификация активности синаптических выходов ГТ, регулирующих те или иные программы поведения. Ключевую роль в данном процессе играет дофаминергическая система, влияющая на активность синаптических контактов между собственными нейронами ГТ (клетками Кеньона) и нейронами, располагающимися на выходе ГТ (mushroom body output neurons, MBON). Дофаминовая система в мозге дрозофилы ответственна за различные виды внутреннего подкрепления, как аттрактивного, так и аверсивного. В мозге дрозофилы имеется несколько кластеров дофаминергических нейронов (Мао, Davis 2009), которые активируются безусловными стимулами различной природы. Аксоны этих нейронов взаимодействуют с синапсами ГТ — MBON в составе специфических компартментов. Аксоны MBON проецируются в высшие интегративные центры мозга, такие как верхний протоцеребрум и боковой рог. В этих же районах сосредоточено порядка 90% дендритов дофаминовых нейронов. Таким образом, данные структуры формируют своеобразный круг, являющийся основой ассоциативного обучения и памяти (Aso, Hattori et al. 2014).

Активность MBON отражает не исходную модальность поступающего стимула (ольфакторный, визуальный и др.), а его биологическое значение (аттрактивный/аверсивный). По-видимому, в норме поддерживается баланс между «аттрактивными» и «аверсивными» MBON. Обучение же выводит систему из равновесия, склоняя ее в ту или иную сторону, что и определяет поведение мухи — предпочтение некоторого стимула или его избегание (Aso, Sitaraman et al. 2014). Характер реакций также зависит от предсуществующих ассоциаций УС — БС (Aso, Rubin 2016).



Таким образом, УРПУ чувствительно к контексту и может вызываться сочетанием стимулов разной природы. Любой дисбаланс в такой сложной системе может нарушать ее функционирование, особенно в тех случаях, когда речь идет о долговременных эффектах.

Белок-зависимая консолидация 24 ч ДСП в парадигме УРПУ требует активации дофаминергических нейронов aSP13, иннервирующих  $\gamma 5$  нейроны ГТ, между 8 и 11 ч после начала тренировки. В процесс обучения белок Orb2A локализуется в синапсах у нейронов ГТ, которые затем могут быть вовлечены в консолидацию. Продолжительная активность aSP13 индуцирует формирование димеров Orb2A — Orb2B в синапсах, являющихся субстратом ДСП (Keleman et al. 2007). Активация aSP13 необходима и достаточна для подавления ухаживания, повышая чувствительность мух к антиафродизику — цВА (Keleman et al. 2012). aSP13 пролонгирует активность синапсов  $\gamma 5$  — М6 MBON (Zhao et al. 2018). В консолидации также участвует другая важная структура мозга — центральный комплекс, а именно — нейроны вевровидного тела vFB, активирующие aSP13 и вызывающие у мухи сон (Dag et al. 2019).

Таким образом, система нейронов aSP13 —  $\gamma 5$  — М6 является ключевой для формирования ДСП в данной экспериментальной парадигме. В одной из работ, однако, было показано, что нарушение функционирования  $\gamma$ -нейронов ГТ не влияет на воспроизведение 3-часовой — 8-суточной памяти. Возможно,  $\gamma$ -нейроны необходимы для формирования ДСП, а другие нейроны ГТ, такие как  $\alpha\beta$ , регулируют ее воспроизведение (Redt-Clouet et al. 2012).

Нейроны М6 MBON, играющие ключевую роль в процессе консолидации, являются глутаматергическими нейронами (Zhao et al. 2018). В консолидации ольфакторной памяти у дрозо-

филы также принимают участие гены субъединиц NR1 и NR2 NMDAR, локализованных в эллипсоидном теле центрального комплекса (Wu et al. 2007). Последнее может объяснять отсутствие 8-суточной памяти у мутанта  $v^1$  с подавлением КПОТ, при котором может повышаться индекс KYNA/3-НОК (Breda et al. 2016). Накопление KYNA, антагониста глутаматных рецепторов, в значительных количествах может нарушать нормальное протекание процессов в ЦНС, в частности при шизофрении (Wonodi, Schwarcz 2010), а также может оказывать токсическое действие на нервную систему, снижая продолжительность жизни у *сн* (Камышев 1980). Вместе с тем ряд физиологических и поведенческих характеристик у *v* изменяется противоположным образом сравнительно с диким типом (Лопатина и др. 2004; Смирнов, Пономаренко 1981). Не исключено, что негативное воздействие на сохранение ДСП у  $v^1$  может оказывать 6-кратный избыток триптофана и его перенаправление с КПОТ на серотониновый и триптаминовый пути. При этом обе линии сохраняют нормальную способность к обучению при формировании как ССП, так и ДСП.

### Заключение

В последнее время в нейробиологии наметился возврат интереса к кинуренинам, обусловленный их вовлеченностью в целый ряд заболеваний (болезни Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона, боковой амиотрофической склероз), а также процессы старения (Журавлев и др. 2020). Для поиска способов лечения заболеваний, зависящих от нарушения баланса кинуренинов, необходимо понимание молекулярных механизмов активности метаболитов КПОТ, что предопределяет важность привлечения животных моделей, в том числе мутантов дрозофилы.

### Литература

- Журавлев, А. В., Никитина, Е. А., Савватеева-Попова, Е. В. (2015) Обучение и память у дрозофилы: физиолого-генетические основы. *Успехи физиологических наук*, т. 46, № 1, с. 76–92.
- Журавлев, А. В., Никитина, Е. А., Савватеева-Попова, Е. В. (2020) Роль кинуренинов в регуляции поведения и процессов памяти у дрозофилы. *Интегративная физиология*, т. 1, № 1, с. 40–50. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-1-40-50>
- Камышев, Н. Г. (1980) Продолжительность жизни и ее связь с двигательной активностью у мутантов дрозофилы метаболического пути триптофан-ксантомматин. *Доклады Академии наук СССР*, т. 253, № 6, с. 1476–1480.
- Лапин, И. П. (2004) *Стресс. Тревоги. Депрессия. Алкоголизм. Эпилепсия (Нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению)*. СПб.: ДЕАН, 224 с.
- Лопатина, Н. Г., Чеснокова, Е. Г., Смирнов, В. Б. и др. (2004) Кинурениновый путь обмена триптофана и его значение в нейрофизиологии насекомых. *Энтомологическое обозрение*, т. 83, № 1, с. 3–22.



- Смирнов, В. Б., Пономаренко, В. В. (1981) Влияние мутаций, блокирующих кинурениновый путь обмена триптофана, на нейрональную активность у *Drosophila melanogaster*. Доклады Академии наук СССР, т. 258, № 2, с. 489–491.
- Aso, Y., Hattori, D., Yu, Y. et al. (2014) The neuronal architecture of the mushroom body provides a logic for associative learning. *eLife*, vol. 3, article e04577. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.04577>
- Aso, Y., Rubin, G. M. (2016) Dopaminergic neurons write and update memories with cell-type-specific rules. *eLife*, vol. 5, article e16135. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.16135>
- Aso, Y., Sitaraman, D., Ichinose, T. et al. (2014) Mushroom body output neurons encode valence and guide memory-based action selection in *Drosophila*. *eLife*, vol. 3, article e04580. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.04580>
- Badawy, A. A-B. (2017) Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, vol. 10. [Online]. <https://www.doi.org/10.1177/1178646917691938>
- Bailey, C. H., Bartsch, D., Kandel, E. R. (1996) Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, vol. 93, no. 24, pp. 13445–13452. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.93.24.13445>
- Beal, M. F. (1992) Mechanisms of excitotoxicity in neurologic diseases. *FASEB Journal*, vol. 6, no. 15, pp. 3338–3344. <https://doi.org/10.1096/fasebj.6.15.1464368>
- Breda, C., Sathyaikumar, K. V., Sograte Idrissi, S. et al. (2016) Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 113, no. 19, pp. 5435–5440. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.1604453113>
- Dag, U., Lei, Z., Le, J. Q. et al. (2019) Neuronal reactivation during post-learning sleep consolidates long-term memory in *Drosophila*. *eLife*, vol. 8, article e42786. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.42786>
- Davis, R. L., Kiger, J. A. Jr. (1981) *Dunce* mutants of *Drosophila melanogaster*: Mutants defective in the cyclic AMP phosphodiesterase enzyme system. *Journal of Cell Biology*, vol. 90, no. 1, pp. 101–107. <https://www.doi.org/10.1083/jcb.90.1.101>
- Ejima, A., Smith, B. P. C., Lucas, C. et al. (2005) Sequential learning of pheromonal cues modulates memory consolidation in trainer-specific associative courtship conditioning. *Current Biology*, vol. 15, no. 3, pp. 194–206. <https://www.doi.org/10.1016/j.cub.2005.01.035>
- Griffith, L. C., Ejima, A. (2009) Courtship learning in *Drosophila melanogaster*: Diverse plasticity of a reproductive behavior. *Learning & Memory*, vol. 16, no. 12, pp. 743–750. <https://www.doi.org/10.1101/lm.956309>
- Heisenberg, M. (2003) Mushroom body memoir: From maps to models. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, no. 4, pp. 266–275. <https://www.doi.org/10.1038/nrn1074>
- 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.
- Keleman, K., Krüttner, S., Alenius, M., Dickson, B. J. (2007) Function of the *Drosophila* CPEB protein Orb2 in long-term courtship memory. *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 12, pp. 1587–1593. <https://www.doi.org/10.1038/nn1996>
- Keleman, K., Vrontou, E., Krüttner, S. et al. (2012) Dopamine neurons modulate pheromone responses in *Drosophila* courtship learning. *Nature*, vol. 489, no. 7414, pp. 145–149. <https://www.doi.org/10.1038/nature11345>
- 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://www.doi.org/10.1007/s11055-011-9465-y>
- Mao, Z., Davis, R. L. (2009) Eight different types of dopaminergic neurons innervate the *Drosophila* mushroom body neuropil: Anatomical and physiological heterogeneity. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 3, article 5. <https://www.doi.org/10.3389/neuro.04.005.2009>
- McBride, S. M. J., Giuliani, G., Choi, C. et al. (1999) Mushroom body ablation impairs short-term memory and long-term memory of courtship conditioning in *Drosophila melanogaster*. *Neuron*, vol. 24, no. 4, pp. 967–977. [https://www.doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81043-0](https://www.doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81043-0)
- Montague, S. A., Baker, B. S. (2016) Memory elicited by courtship conditioning requires mushroom body neuronal subsets similar to those utilized in appetitive memory. *PLoS One*, vol. 11, no. 10, article e0164516. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0164516>
- Nikitina, E. A., Chernikova, D. A., Vasilieva, O. V. et al. (2018) Effect of antioxidants on medium-term memory formation in mutant *cardinal* of *Drosophila melanogaster*. *Biotechnology*, vol. 34, no. 3, pp. 67–77. <https://www.doi.org/10.21519/0234-2758-2018-34-3-67-77>
- Redt-Clouet, C., Trannoy, S., Boulanger, A. et al. (2012) Mushroom body neuronal remodelling is necessary for short-term but not for long-term courtship memory in *Drosophila*. *European Journal of Neuroscience*, vol. 35, no. 11, pp. 1684–1691. <https://www.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08103.x>
- Savvateeva, E., Popov, A., Kamyshev, N. 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://www.doi.org/10.1007/s007020070080>
- Savvateeva-Popova, E. V., Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V. (2015) Neurogenetics and neuroepigenetics. *Russian Journal of Genetics*, vol. 51, no. 5, pp. 518–528. <https://doi.org/10.1134/S1022795415050075>

- Savvateeva-Popova, E. V., Popov, A. V., Heinemann, T., Riederer, P. (2003) *Drosophila* mutants of the kynurenine pathway as a model for ageing studies. In: G. Allegri, C. V. L. Costa, E. Ragazzi et al. (eds.). *Developments in tryptophan and serotonin metabolism*. Boston: Springer Publ., pp. 713–722. (Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 527). [https://www.doi.org/10.1007/978-1-4615-0135-0\\_84](https://www.doi.org/10.1007/978-1-4615-0135-0_84)
- 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://www.doi.org/10.1038/nrn3257>
- Schwarcz, R., Pelliccari, R. (2002) Manipulation of brain kynurenins: Glial targets, neuronal effects and clinical opportunities. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 303, no. 1, pp. 1–10. <https://www.doi.org/10.1124/jpet.102.034439>
- Searless, L. L., Ruth, R. S., Pret, A. M. et al. (1990) Structure and transcription of the *Drosophila melanogaster* *vermilion* gene and several mutant alleles. *Molecular and Cellular Biology*, vol. 10, no. 4, pp. 1423–1431. <https://www.doi.org/10.1128/mcb.10.4.1423>
- Siegel, R. W., Hall, J. C. (1979) Conditioned responses in courtship behavior of normal and mutant *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 76, no. 7, pp. 3430–3434. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.76.7.3430>
- Sokal, R. R., Rohlf, J. F. (1995) *Biometry: The principles and practice of statistics in biological research*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: W. H. Freeman and Co. Publ., 887 p.
- Wonodi, I., Schwarcz, R. (2010) Cortical kynurenine pathway metabolism: A novel target for cognitive enhancement in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 36, no. 2, pp. 211–218. <https://www.doi.org/10.1093/schbul/sbq002>
- Wu, C.-L., Xia, S., Fu, T.-F. et al. (2007) Specific requirement of NMDA receptors for long-term memory consolidation in *Drosophila* ellipsoid body. *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 12, pp. 1578–1586. <https://www.doi.org/10.1038/nn2005>
- Zawistowski, S. (1988) A replication demonstrating reduced courtship of *Drosophila melanogaster* by associative learning. *Journal of Comparative Psychology*, vol. 102, no. 2, pp. 174–176. <https://www.doi.org/10.1037/0735-7036.102.2.174>
- Zhao, X., Lenek, D., Dag, U. et al. (2018) Persistent activity in a recurrent circuit underlies courtship memory in *Drosophila*. *eLife*, vol. 7, article e31425. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.31425>
- Zhuravlev, A. V., Vetrovoy, O. V., Ivanova, P. N., Savvateeva-Popova, E. V. (2020) 3-hydroxykynurenine in regulation of *Drosophila* behavior: The novel mechanisms for cardinal phenotype manifestations. *Frontiers in Physiology*, vol. 11, article 971. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2020.00971>

## References

- Aso, Y., Hattori, D., Yu, Y. et al. (2014) The neuronal architecture of the mushroom body provides a logic for associative learning. *eLife*, vol. 3, article e04577. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.04577> (In English)
- Aso, Y., Rubin, G. M. (2016) Dopaminergic neurons write and update memories with cell-type-specific rules. *eLife*, vol. 5, article e16135. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.16135> (In English)
- Aso, Y., Sitaraman, D., Ichinose, T. et al. (2014) Mushroom body output neurons encode valence and guide memory-based action selection in *Drosophila*. *eLife*, vol. 3, article e04580. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.04580> (In English)
- Badawy, A. A-B. (2017) Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, vol. 10. [Online]. <https://www.doi.org/10.1177/1178646917691938> (In English)
- Bailey, C. H., Bartsch, D., Kandel, E. R. (1996) Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, vol. 93, no. 24, pp. 13445–13452. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.93.24.13445> (In English)
- Beal, M. F. (1992) Mechanisms of excitotoxicity in neurologic diseases. *FASEB Journal*, vol. 6, no. 15, pp. 3338–3344. <https://doi.org/10.1096/fasebj.6.15.1464368> (In English)
- Breda, C., Sathyasaikumar, K. V., Sograte Idrissi, S. et al. (2016) Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 113, no. 19, pp. 5435–5440. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.1604453113> (In English)
- Dag, U., Lei, Z., Le, J. Q. et al. (2019) Neuronal reactivation during post-learning sleep consolidates long-term memory in *Drosophila*. *eLife*, vol. 8, article e42786. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.42786> (In English)
- Davis, R. L., Kiger, J. A. Jr. (1981) *Dunce* mutants of *Drosophila melanogaster*: Mutants defective in the cyclic AMP phosphodiesterase enzyme system. *Journal of Cell Biology*, vol. 90, no. 1, pp. 101–107. <https://www.doi.org/10.1083/jcb.90.1.101> (In English)
- Ejima, A., Smith, B. P. C., Lucas, C. et al. (2005) Sequential learning of pheromonal cues modulates memory consolidation in trainer-specific associative courtship conditioning. *Current Biology*, vol. 15, no. 3, pp. 194–206. <https://www.doi.org/10.1016/j.cub.2005.01.035> (In English)

- Griffith, L. C., Ejima, A. (2009) Courtship learning in *Drosophila melanogaster*: Diverse plasticity of a reproductive behavior. *Learning & Memory*, vol. 16, no. 12, pp. 743–750. <https://www.doi.org/10.1101/lm.956309> (In English)
- Heisenberg, M. (2003) Mushroom body memoir: From maps to models. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, no. 4, pp. 266–275. <https://www.doi.org/10.1038/nrn1074> (In English)
- Kamyshev, N. G. (1980) Prodolzhitel'nost' zhizni i ee svyaz' s dvigatel'noy aktivnost'yu u mutantov drozofily metabolicheskogo puti triptofan-ksantommatin [Lifespan and its association with locomotor activity in tryptophan-xanthommatin metabolic pathway *Drosophila* mutants]. *Doklady akademii nauk SSSR*, vol. 253, no. 6, pp. 1476–1480. (In Russian)
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10355520/). (In English)
- Keleman, K., Krüttner, S., Alenius, M., Dickson, B. J. (2007) Function of the *Drosophila* CPEB protein Orb2 in long-term courtship memory. *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 12, pp. 1587–1593. <https://www.doi.org/10.1038/nn1996> (In English)
- Keleman, K., Vrontou, E., Krüttner, S. et al. (2012) Dopamine neurons modulate pheromone responses in *Drosophila* courtship learning. *Nature*, vol. 489, no. 7414, pp. 145–149. <https://www.doi.org/10.1038/nature11345> (In English)
- Lapin, I. P. (2004) *Stress. Trevogi. Depressiya. Alkogolizm. Epilepsiya (Nejrokinureninovyie mekhanizmy i novye podkhody k lecheniyu) [Stress. Anxiety. Depression. Alcoholism. Epilepsy (Neurokynurenine mechanisms and new treatment approaches)]*. Saint Petersburg: Dean Publ., 224 p. (In Russian)
- 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://www.doi.org/10.1007/s11055-011-9465-y> (In English)
- Mao, Z., Davis, R. L. (2009) Eight different types of dopaminergic neurons innervate the *Drosophila* mushroom body neuropil: Anatomical and physiological heterogeneity. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 3, article 5. <https://www.doi.org/10.3389/neuro.04.005.2009> (In English)
- McBride, S. M. J., Giuliani, G., Choi, C. et al. (1999) Mushroom body ablation impairs short-term memory and long-term memory of courtship conditioning in *Drosophila melanogaster*. *Neuron*, vol. 24, no. 4, pp. 967–977. [https://www.doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81043-0](https://www.doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81043-0) (In English)
- Montague, S. A., Baker, B. S. (2016) Memory elicited by courtship conditioning requires mushroom body neuronal subsets similar to those utilized in appetitive memory. *PLoS One*, vol. 11, no. 10, article e0164516. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0164516> (In English)
- Nikitina, E. A., Chernikova, D. A., Vasilieva, O. V. et al. (2018) Effect of antioxidants on medium-term memory formation in mutant *cardinal* of *Drosophila melanogaster*. *Biotechnology*, vol. 34, no. 3, pp. 67–77. <https://www.doi.org/10.21519/0234-2758-2018-34-3-67-77> (In English)
- Redt-Clouet, C., Trannoy, S., Boulanger, A. et al. (2012) Mushroom body neuronal remodeling is necessary for short-term but not for long-term courtship memory in *Drosophila*. *European Journal of Neuroscience*, vol. 35, no. 11, pp. 1684–1691. <https://www.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08103.x> (In English)
- Savvateeva, E., Popov, A., Kamyshev, N. 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://www.doi.org/10.1007/s007020070080> (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V. (2015) Neurogenetics and neuroepigenetics. *Russian Journal of Genetics*, vol. 51, no. 5, pp. 518–528. <https://doi.org/10.1134/S1022795415050075> (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Popov, A. V., Heinemann, T., Riederer, P. (2003) *Drosophila* mutants of the kynurenine pathway as a model for ageing studies. In: G. Allegri, C. V. L. Costa, E. Ragazzi et al. (eds.). *Developments in tryptophan and serotonin metabolism*. Boston: Springer Publ., pp. 713–722. (Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 527). [https://www.doi.org/10.1007/978-1-4615-0135-0\\_84](https://www.doi.org/10.1007/978-1-4615-0135-0_84) (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://www.doi.org/10.1038/nrn3257> (In English)
- Schwarcz, R., Pelliccari, R. (2002) Manipulation of brain kynurenines: Glial targets, neuronal effects and clinical opportunities. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 303, no. 1, pp. 1–10. <https://www.doi.org/10.1124/jpet.102.034439> (In English)
- Searless, L. L., Ruth, R. S., Pret, A. M. et al. (1990) Structure and transcription of the *Drosophila melanogaster* *vermillion* gene and several mutant alleles. *Molecular and Cellular Biology*, vol. 10, no. 4, pp. 1423–1431. <https://www.doi.org/10.1128/mcb.10.4.1423> (In English)
- Siegel, R. W., Hall, J. C. (1979) Conditioned responses in courtship behavior of normal and mutant *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 76, no. 7, pp. 3430–3434. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.76.7.3430> (In English)



- Smirnov, V. B., Ponomarenko, V. V. (1981) Vliyanie mutatsij, blokiryuyushchikh kinureninovyj put' obmena triptofana, na nejronal'nuyu aktivnost' u *Drosophila melanogaster* [Effect of mutations blocking the kynurenine tryptophan metabolism pathway on neuronal activity in *Drosophila melanogaster*]. *Doklady Akademii nauk SSSR*, vol. 258, no. 2, pp. 489–491. (In Russian)
- Sokal, R. R., Rohlf, J. F. (1995) *Biometry: The principles and practice of statistics in biological research*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: W. H. Freeman and Co. Publ., 887 p. (In English)
- Wonodi, I., Schwarcz, R. (2010) Cortical kynurenine pathway metabolism: A novel target for cognitive enhancement in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 36, no. 2, pp. 211–218. <https://www.doi.org/10.1093/schbul/sbq002> (In English)
- Wu, C.-L., Xia, S., Fu, T.-F. et al. (2007) Specific requirement of NMDA receptors for long-term memory consolidation in *Drosophila* ellipsoid body. *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 12, pp. 1578–1586. <https://www.doi.org/10.1038/nn2005> (In English)
- Zawistowski, S. (1988) A replication demonstrating reduced courtship of *Drosophila melanogaster* by associative learning. *Journal of Comparative Psychology*, vol. 102, no. 2, pp. 174–176. <https://www.doi.org/10.1037/0735-7036.102.2.174> (In English)
- Zhao, X., Lenek, D., Dag, U. et al. (2018) Persistent activity in a recurrent circuit underlies courtship memory in *Drosophila*. *eLife*, vol. 7, article e31425. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.31425> (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*, vol. 46, no. 1, pp. 76–92. (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2020) Rol' kinureninov v regulyatsii povedeniya i protsessov pamyati u drozofily [Role of kynurenines in regulation of behavior and memory processes in *Drosophila*]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 1, no. 1, pp. 40–50. <https://www.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. (2020) 3-hydroxykynurenine in regulation of *Drosophila* behavior: The novel mechanisms for cardinal phenotype manifestations. *Frontiers in Physiology*, vol. 11, article 971. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2020.00971> (In English)