БИОХИМИЯ, 2023, том 88, вып. 11, с. 2084 – 2100

УДК 577.12

НЕСТАБИЛЬНАЯ ДНК НЕЙРОНОВ: СЧЕТЧИК ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И ДРАЙВЕР ЭВОЛЮЦИИ

Обзор

© 2023 В.Е. Дьяконова

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
119334 Москва, Россия; электронная почта: dyakonova.varvara@gmail.com

Поступила в редакцию 17.07.2023
После доработки 17.09.2023
Принята к публикации 20.09.2023

Произошедшее в последнее десятилетие осознание постмитотической нестабильности ДНК нейронов как платы за электрическую активность и высокую пластичность их эпигенома меняет теоретический ландшафт не только нейронауки, но и шире – биологии. Действительно, как предполагал А.М. Оловников, именно ДНК нейронов может быть «инициальным субстратом старения», сейчас накоплено уже много данных, существенно повысивших вероятность этой гипотезы. Обзор посвящен их анализу. Как нейрональная ДНК накапливает повреждения, в каких областях генома, какие факторы способствуют их накоплению и насколько они могут быть связаны со старением и продолжительностью жизни? Кроме того, нестабильность ДНК нейронов, очевидно, сопровождалась поиском в эволюции Metazoa разных способов снижения биологической платы за работу мозга, став своеобразным драйвером этой эволюции. Такие явления, как сон, увеличение числа нейронов в эволюции позвоночных, взрослый нейрогенез, распределенная активность нейронов, соматическая полиплоидия, редактирование РНК у головоногих моллюсков, приобретают новый смысл при рассмотрении их в свете решения компромисса «пластичность–нестабильность нейрональной ДНК». Тема имеет очевидное значение не только для фундаментальной нейронауки, но и для трансляционной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нервная система, ДНК нейрона, постмитотический мутагенез, репарация ДНК, продолжительность жизни, эпигенетика, эволюция нервной системы.

DOI: 10.31857/S0320972523110052, **EDN:** MLCJEG

ВВЕДЕНИЕ

«Совокупность разных фактов свидетельствует о том, что именно головной мозг есть инициальный субстрат старения, а в клетках мозга этим субстратом является его ДНК».

А.М. Оловников (2003 г.)

Алексей Матвеевич Оловников широко известен выдающимися теоретическими достижениями в области механизмов регуляции продолжительности жизни и биологической хронометрии. Он предсказал существование теломер в делящихся клетках, ведущих отсчет клеточных делений, еще до их обнаружения в эксперименте [1, 2]. Создав теломерную гипотезу старения клетки, А.М. Оловников продолжал интересоваться проблемой биологического времени вплоть до последних лет [3]. В 2003 г. вышла его большая теоретическая работа, посвященная редусомной гипотезе старения [4]. В ней он высказал следующее предположение: «Совокупность разных фактов свидетельствует о том, что именно головной мозг есть инициальный субстрат старения, а в клетках мозга этим субстратом является его ДНК». В 2003 г. экспериментальные данные были еще немногочисленны и разрозненны, однако в последние годы это предположение находит явное подтверждение в работах молекулярных нейробиологов.

Принятые сокращения: индели – вставки (небольшие инсерции или делеции); NMDA – N-methyl-D-aspartate; Parp1 – инициатор процессов репарации двухцепочечных разрывов ДНК; PTA – первичная амплификация, направленная на шаблон; SNV – мутации с заменой одного нуклеотида; Topo IIβ – топоизомераза II.

Цель статьи – анализ литературных данных преимущественно последних десяти лет, проливающих свет на то, как нейрональная ДНК накапливает повреждения, насколько они могут быть связаны со старением и продолжительностью жизни. Будет рассмотрено, какие факторы способствуют увеличению постмитотических повреждений ДНК нейронов и в каких именно областях генома. Эти новые данные о высокой нестабильности нейрональной ДНК меняют наши представления о многих процессах в нервной системе и ее эволюции.

ЕСЛИ НЕ НЕДОРЕПЛИКАЦИЯ, ТО ЧТО?

Одной из проблем «нейронального счетчика» биологического времени в нейронах является их дифференцированность, не предполагающая митозов во взрослой жизни [4, 5]. Следовательно, предложенный ранее А.М. Оловниковым способ «отсчета времени» для делящихся клеток путем укорочения специфической ДНК из-за недорепликации ее концевых участков во время митоза [4] не может использоваться в постмитотическом нейроне. А.М. Оловников был уверен, что «ради работы предполагаемых хрономер (в нейронах. – *Прим. автора*) природа должна была изобрести способ, который мог бы работать даже в отсутствие репликации» [4]. В последней публикации 2022 г. он предложил идею эпигенетического маркирования специализированной темпоральной ДНК [3]. Однако ранее он считал, что этот способ может быть основан на образовании разрывов ДНК (например, при интенсивной транскрипции) и неполной репарации, особенно концевых отделов гипотетической хрономерной ДНК [4]. Лишь через десять лет после выхода этой публикации появились первые экспериментальные данные, свидетельствующие об образовании одно- и двухцепочечных разрывов ДНК с последующей репарацией в нейронах даже при обычной физиологической активности.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИВОДИТ К ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК НЕЙРОНОВ

2013 год еще не оценен нейробиологическим сообществом как год крупнейшего и, возможно, одного из самых неожиданных открытий в нейробиологии, последствия которого в полной мере будут осознаны позже. Группа исследователей, занимавшихся болезнью Альцгеймера на модельной линии мышей, неожиданно обнаружила высокую частоту двухцепочечных разрывов ДНК в разных отделах мозга не только у опытной, но и у контрольной «здоровой» группы животных после двух часов обычной активности в открытом поле [6]. Через 24 часа у контрольных мышей большинство разрывов было репарировано, у животных с болезнью Альцгеймера и число нейронов с фрагментацией ДНК, и степень фрагментации ДНК (оцениваемой по длине «флуоресцентного» хвоста, высвобождаемого в электромагнитном поле ядрами нейронов с поврежденной ДНК) сохранялись достоверно более высокими. Удаление надпочечников и введение пеллеты, поддерживающей уровень кортикостероидов на постоянном физиологическом уровне, не привело к уменьшению двухцепочечных разрывов ДНК. Следовательно, стресс не объясняет их появление после активности животного в открытом поле. При этом не только активное поведение, но и сенсорная стимуляция у здоровых животных приводит к фрагментации ДНК в областях мозга, связанных с сенсорным потоком. Так, латеральная оптическая стимуляция повышала число нейронов с двухцепочечными разрывами в визуальной коре с соответствующей стороны [6]. Наконец, оптогенетическая стимуляция стриатума увеличивала число нейронов с меткой двухцепочечных разрывов [6].

Уже через два года методом полногеномного секвенирования ДНК нового поколения было показано, что сама электрическая активность нейронов, их возбуждение, может быть причиной образования двухцепочечных разрывов [7]. Причем именно повреждение ДНК является связующим звеном между электрической активностью и транскрипцией нейрональных генов раннего ответа (EIG), таких как *Fos*, *Npas4*, *Egr1*. (Примечательно, что ранее экспрессию этих генов использовали как маркер активных нейронов.) Образование двухцепочечных разрывов в промоторных областях генов раннего ответа оказалось достаточным для активации их экспрессии. Предполагается, что ферментом, связывающим электрическую активность и образование двухцепочечных разрывов, может быть топоизомераза II (Topo IIβ). Именно она катализирует временный разрыв и воссоединение двух цепей ДНК, репарация приводит к деметилированию ДНК промоторных областей и транскрипции генов раннего ответа. Нокаут гена, кодирующего Topo IIβ, снимает вызванное электрической активностью образование двухцепочечных разрывов и транскрипцию генов раннего ответа [7]. В 2022 г. появилась работа, проливающая свет на механизмы влияния возбуждения на

состояние Topo IIβ [8]. Показано, что приток кальция в ответ на активацию возбуждающих глутаматных рецепторов NMDA-типа (ионотропные рецепторы, связывающие N-метил-D-аспартат) активирует фосфатазу кальцинейрин. Кальцийнейрин дефосфорилирует Topo IIβ по остаткам S1509 и S1511, что стимулирует активность последней по расщеплению ДНК и ведет к образованию двухцепочечных разрывов. При этом взаимодействие кальцинейрина с Topo IIβ при электрической активности нейрона преимущественно локализуется на ядерной периферии в нейронах, там же происходят и разрывы ДНК [8]. Таким образом, в работе сделан еще один важный для концепции А.М. Оловникова вывод от том, что разрывы ДНК и их последствия должны накапливаться в локализованных участках генома. Помимо кальциевого пути образования двухцепочечных разрывов, не следует забывать и про менее специфичное влияние интенсивного метаболизма в нейронах, ведущего к образованию свободных радикалов и активных форм кислорода, которые также остаются признанными факторами нестабильности для нейрональной ДНК [9].

Поиск горячих точек повреждения нейронального генома был осуществлен и в отношении одноцепочечных разрывов ДНК [10, 11]. Оказалось, что постмитотические нейроны человека, выращенные в культуре из плюрипотентных клеток, накапливают неожиданно высокие уровни одноцепочечных разрывов, причем в определенных участках генома. Полногеномное картирование свидетельствует о том, что эти разрывы расположены в энхансерах на динуклеотидах CpG (дезоксицитидин и дезоксигуанозин, соединенные фосфодиэстеразной связью) или рядом с ними и участках деметилирования ДНК [10]. Похожие выводы сделаны и в работе 2021 г. [12], в которой показано, что репарация ДНК (следовательно, и исходные повреждения) часто происходит в четко определенных горячих точках, которые соседствуют с важными генами. Эти горячие точки обогащены изоформами гистонов γH2AX и РНК-связывающими белками и связаны с эволюционно консервативными регуляторными элементами генома человека. Все это были ошеломляющие результаты, которые требовали осмысления.

РАЗРЫВЫ ДНК – МЕХАНИЗМ НЕЙРОНАЛЬНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ ИЛИ ПЛАТА ЗА НЕЕ?

2013 год знаменателен для развития обсуждаемой области исследований еще одной, опубликованной на русском языке, теоретической работой Алексея Крушинского [13] (позже переработанная версия вышла в журнале открытого доступа [14]). В ней на основании информационно-энтропийных представлений Леона Бриллюэна была высказана гипотеза, что за получение новой информации мозг платит не только энергией, но и утратой исходной информации. Сейчас представляется, что эта гипотеза удивительно красиво описывает события, с которыми столкнулись молекулярные нейробиологи при изучении нейрональной ДНК, «инициального субстрата» ума и старения.

В статье Madabhushi et al. [7], впервые связавшей нейрональную активность и транскрипцию ранних нейрональных генов с образованием двухцепочечных разрывов, был сделан эпатажный вывод о том, что нарушение целостности генома мозга – нормальное физиологическое явление, которое к тому же имеет решающее значение для пластических изменений в синапсах, обучения и памяти, поскольку в этих процессах необходимо участие генов раннего ответа. «Не порвешь ДНК – не запомнишь» – эта интерпретация была подхвачена рядом исследователей, которые экспериментально подтверждали необходимость «временной порчи ДНК» для реализации разных видов памяти и обучения [15] либо придерживались этого взгляда в обзорных работах [16]. Некоторые экспериментаторы отнеслись более настороженно к новой парадигме памяти на уровне ДНК: «порвал, репарировал, запомнил» [17–19]. Ведь репарация – процесс не 100%-ной эффективности, и если разрывы ДНК столь часто происходят, значит неизбежно будут накапливаться повреждения генома мозга и в виде недорепарации, и в виде ошибок – мутаций. Накапливаются ли они?

МНОГО ЛИ В ГЕНОМАХ ОТДЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ МУТАЦИЙ И КАК ОНИ РАСПРЕДЕЛЕНЫ?

Секвенирование геномов отдельных нейронов мышей [20] выявило необычно высокую частоту постмитотических мутаций в эволюционно консервативных частях их генома, в экзонах и промоторах генов с самыми высокими уровнями экспрессии. То есть мутации накапливаются тоже в горячих точках и примерно тех же, по которым происходят разрывы. Наиболее частым типом мутации была замена одного нуклеотида (SNV) [20], что может быть следствием ошибки работы ДНК-

Повреждения ДНК в нейронах при физиологической активности или физиологических воздействиях

Вид повреждений ДНК нейрона	Объект	Воздействие	Год	Источник
Двухцепочечные разрывы	мышь, дикий тип	исследовательское поведение в открытом поле	2013	[6]
Двухцепочечные разрывы	мышь, hAPP (модель болезни Альцгеймера)	исследовательское поведение в открытом поле	2013	[6]
Двухцепочечные разрывы	мышь, дикий тип	зрительная стимуляция	2013	[6]
Двухцепочечные разрывы	мышь, Adora2a-Cre	оптическая стимуляция стриатума	2013	[6]
Двухцепочечные разрывы	первичные культуры нейронов мыши	амилоид-β-олигомеры (N-methyl-D-aspartate (NMDA)-зависимый эффект)	2013	[6]
Двухцепочечные разрывы	первичные культуры нейронов мыши	хлорид калия (KCl) или NMDA или бикукуллин (повышение возбуждения нейронов)	2015, 2023	[7, 19]
Двухцепочечные разрывы	мышь, срезы гиппокампа	агонист глутаматных рецепторов NMDA	2015, 2022	[7, 8]
Двухцепочечные разрывы	мышь, гиппокамп	реконсолидация памяти	2020	[15]
Двухцепочечные разрывы	рыба *Danio rerio*	обычная дневная активность	2018	[32, 33]
Двухцепочечные разрывы	*Drosophila*, личинки и взрослые особи	без воздействия	2020	[75]
Одноцепочечные разрывы	нейроны человека, полученные из плюрипотентных клеток	без воздействия	2021	[10–12]
Мутации (однонуклеотидные замены, индели)	мышь, клонированные нейроны	без воздействия	2016	[20]
Мутации (однонуклеотидные замены, индели)	нейроны человека	без воздействия	2012, 2018, 2022	[21, 23, 24]

полимераз, участвующих в репарации. К сходному выводу пришли и при анализе мутаций в нейронах человека [21, 22, 23]. В работе Luquette et al. [23] использован улучшенный метод амплификации primary template-directed amplification (PTA), позволяющий снизить количество артефактов при обнаружении соматических мутаций при секвенировании ДНК. Были проанализированы данные полногеномного секвенирования пятидесяти двух PTA-амплифицированных одиночных нейронов с использованием SCAN2, нового генотипирования, разработанного авторами для идентификации SNV, а также небольших инсерций и делеций (indels, инделей). Результаты подтвердили увеличение соматических мутаций в одиночных нейронах человека с возрастом и то, что накапливаются они в функциональных областях генома, таких как энхансеры и промоторы. Кроме того, была пересмотрена предполагаемая скорость этого накопления до 16 SNV в год (ранее ее оценивали несколько выше – до 23 SNV в год [24]). Минимальную скорость накопления инделей оценили как 3 в год на нейрон. Авторы предполагают, что обнаруженные мутации в регуляторных областях генома оказывают значительное влияние на его целостность в нейронах человека [23]. Насколько это

накопление значимо для функционирования мозга и организма в целом? В настоящее время активно исследуется возможная связь между количеством мутаций в геноме нейронов и нейродегенеративными заболеваниями, и данные свидетельствуют о наличии положительной корреляции [18, 22, 24–26].

В таблице собраны основные данные о повреждении ДНК нейронов при нормальной физиологической активности или физиологических воздействиях на организм.

НЕЙРОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СНИЖАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Весомым аргументом в пользу того, что за работу нейрона организм расплачивается чем-то действительно значимым, стали данные, полученные в 2019 г. [27], свидетельствующие о прямом влиянии уровня возбуждения нейронов на продолжительность жизни. Начиналась работа с поиска генов, активных во фронтальной коре человека, состояние которых может быть связано с его здоровым долголетием. Был проведен дифференциальный анализ их экспрессии у когнитивно-здоровых людей в двух группах: умерших в возрасте 70–80 и 85–100 лет. Ранее та же группа исследователей обнаружила увеличение экспрессии белка гена *REST* у долгожителей [28]. В работе Zullo et al. [27] выявлена обратная корреляция между уровнем матричной РНК этого белка и мРНК целого ряда генов, связанных с нейрональным возбуждением. Уровень экспрессии этих генов, в промоторных областях которых обнаружен сайт связывания белка-репрессора REST, был, соответственно, достоверно ниже у долгожителей [27]. Следующая часть работы проведена на мышах для проверки связи гена *REST* с электрической активностью нейронов. Нейроны мышей с выключенным геном *REST* накапливали больше 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы (аналог глюкозы, захват которой усиливается при возбуждении), сами животные чаще проявляли эпилептиформную активность. Полученные результаты намекали на возможную связь между возбуждением и продолжительностью жизни у млекопитающих. Доказали эту связь, используя далекий от млекопитающих модельный объект – нематоду *Caenorhabditis elegans*. У этих животных есть ортолог гена *REST* млекопитающих – *spr-4*, про который ранее было известно, что его продукт защищает клетки от повреждающих воздействий активных форм кислорода и некоторых других неблагоприятных воздействий. Был использован обширный арсенал средств от фармакологических влияний, меняющих уровень возбуждения в ту или иную сторону, до получения животных с выключенным или, наоборот, гиперактивированным геном *spr-4* (с помощью системы CRISPR-Cas9), а также с активированными или выключенными группами нейронов возбуждающего или тормозного влияния. Результаты однозначно указывали на то, что продолжительность жизни увеличивается при подавлении возбуждения и снижается – при его повышении. Почему? Может показаться удивительным, но авторы этого открытия, опубликованного в журнале «*Nature*», не обсуждают связь возбуждения с нарушением целостности генома и образованием двухцепочечных разрывов! В статье нет ссылок ни на первую работу 2013 г. [6], ни на работу 2015 г. [7], в которой нейрональное возбуждение и двухцепочечные разрывы ДНК вынесены даже в название.

При попытке глубже рассмотреть механизмы влияния нейронального возбуждения на продолжительность жизни представляются возможными несколько вариантов. Первый предполагает прямое влияние накопленных повреждений ДНК. Так, известно, что недорепарация двухцепочечных разрывов может запустить апоптоз нейрона (см., например, обзор Boutros et al. [16]). Возможен и прямой вред накопленных мутаций, снижающих общую жизнестойкость организма [18, 26]. Действительно, была обнаружена обратная корреляция между соматической мутационной нагрузкой и продолжительностью жизни у *Drosophila melanogaster* [29] и у млекопитающих, правда, у последних не в нейронах (которые не оценивали), а в эпителии кишечника [30]. Более того, сам эффект мутации на приспособленность может быть выше, чем предполагалось раньше, поскольку даже синонимичные мутации, считавшиеся ранее в основном нейтральными, оказались «сильно ненейтральными», поскольку меняли уровень экспрессии генов и оказывали влияние на организм [31].

Второй вариант, предполагающий существование нейрональной хроносомы [4], объяснял бы влияние нейронального возбуждения на скорость укорочения ДНК в ней. Критическое укорочение приводит к завершению жизни нейрона, а также, по гипотезе Оловникова [4], и к возможному гормональному влиянию на организм в целом.

Заметив, что митоз в делящихся клетках, а возбуждение – в нейронах являются основными факторами мутагенеза, в 2020 г.

Dyakonova [5] предположила существование косвенного нейронного счетчика мутаций. Поскольку теломеры в делящихся клетках, отсчитывая деления, косвенно определяют и количество накопленных мутаций, то возможно в нейронах существует подобный счетчик возбуждения, который оценивает длительность его истории и определяет продолжительность жизни нейрона. Таким счетчиком мог бы быть ген, экспрессия которого градуально и невосстановимо снижается при возбуждении нейрона, а продукт которого является репрессором апоптоза.

Результаты работы израильской группы Zada et al. [32, 33] свидетельствуют о том, что сами ферменты репарации ДНК могут активировать такие функциональные процессы на организменном уровне, как сон. Так, оказалось, что полимераза Parp1 – инициатор процессов репарации двухцепочечных разрывов ДНК, накопившихся после дневной активности, вызывает сон и у мальков рыб, и у взрослых мышей. Активность Parp1 повышается при депривации ото сна, а ингибирование активности Parp1 снижает ночную динамику движения хромосом и репарацию повреждений ДНК, накопленных во время дня. Эти данные позволяют предположить, что счетчик потенциально накопленных мутаций может включать и сигналы активности систем репарации.

Конечно, в целом механизмы влияния нейронального возбуждения на продолжительность жизни еще предстоит выяснить, однако участие разрывов нейрональной ДНК в этих механизмах представляется весьма вероятным. Интересно, что А.М. Оловников ссылался в своей статье 2003 г. [4] на более старую работу, показавшую, что облучение мозга, ведущее к фрагментации ДНК нейронов, сокращает жизнь личинок дрозофил [34]. К сожалению, в те годы еще не было известно, что нейрональное возбуждение сходным образом влияет и на стабильность ДНК, и на продолжительность жизни. Однако его тезис, что именно «головной мозг есть инициальный субстрат старения, а в клетках мозга этим субстратом является его ДНК», замечательно подтвердился.

Понимание того, что ДНК в дифференцированных нейронах чрезвычайно нестабильна, может существенно изменить многие представления о работе мозга и его эволюции. В следующих разделах будут приведены примеры того, как можно по-новому интерпретировать и некоторые давно известные факты, и недавние открытия, если рассмотреть их с этой точки зрения.

ПЛАТА ЗА УМ: ПЕРЕХОД НА МОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ ИЗУЧЕНИЯ

Тот факт, что когнитивная активность не только дает колоссальные преимущества, но, по-видимому, имеет и определенную биологическую плату, известен давно. Эта тема обсуждалась применительно к людям; можно вспомнить знаменитый труд полуторавековой давности Чезаре Ломброзо «Гениальность и помешательство» [35], а также более современные исследования (например, Gale et al. [36] и Smith et al. [37]). Сформировалась отдельная область психологии, названная когнитивной эпидемиологией, изучающая взаимосвязь IQ с разными физиологическими, генетическими и социальными факторами у людей [38]. В целом, выявлена положительная корреляция IQ со здоровьем и продолжительностью жизни [38]. Автор объясняет ее прежде всего тем, что больной организм просто не способен обеспечить высокие когнитивные показатели. Очевидно, что и социальные факторы, такие как доступ к более качественным продуктам питания, условиям проживания и медицине, играют не последнюю роль в обеспечении этой положительной связи. С точки зрения предрасположенности к психическим болезням, благополучно выглядит средний и высокий IQ, тогда как низкий и очень высокий демонстрируют более высокую предрасположенность к биполярным расстройствам [36]. В последние годы эта область существенно обогатилась работами генетиков [39, 40]. Показано, что гены, характеризующие людей с выраженными творческими способностями, одновременно являются факторами риска разнообразных патологий [39]. Позже похожая корреляция с предрасположенностью к нейропатологии найдена и для генов, связанных со способностью получать высшее образование у человека [40].

О некоторых негативных последствиях когнитивной активности можно прочитать и в ряде исследований на млекопитающих [13, 14, 41–45]. В начале этого века были получены первые экспериментальные результаты, свидетельствующие о высокой биологической цене обучения и отбора на когнитивные навыки у беспозвоночных, мух [46–50]. У «умных» дрозофил была снижена стрессоустойчивость, плодовитость и продолжительность жизни. Похожую корреляцию между способностью к обучению и неустойчивостью к стрессу нашли у двух разных популяций улиток больших прудовиков [51, 52]. Однако методологические

ограничения и отсутствие понимания, где, на каком уровне искать механизмы связанности этих функций, приостановили развитие интересного и важного направления исследований. Отчасти этому способствовало и простое, ложно успокаивающее объяснение: мозг потребляет много энергии при когнитивной активности, значит другие органы или функциональные системы могут пострадать от ее недостатка [49, 50]. Теперь ситуация изменилась. Последние методы секвенирования генома нейронов, транскриптомного и эпигенетического анализа уже позволяют изучать молекулярную основу «платы за ум».

В предыдущих разделах обсуждалось влияние нейронального возбуждения на образование разрывов ДНК, но, помимо этого, существует еще и эпигенетический субстрат когнитивных функций, который также может повышать предрасположенность генома нейронов к накоплению повреждений.

Тезис, что когнитивные функции основаны на пластичности экспрессии нейронального генома, появился уже более 15 лет назад и сейчас подтверждается экспериментально на позвоночных [53, 54] и беспозвоночных [55, 56]. Открытое состояние хроматина и деметилирование ДНК, как правило, соответствуют более высоким когнитивным уровням [57–61]. В последнее время появились дополнительные данные, свидетельствующие о том, что не только обучение и память, но и новая среда, стимулирующая нейрогенез и обучение, на уровне генома нейронов проявляется в деконденсации хроматина [62]. Такие же эффекты вызывает двигательная активность, также стимулирующая нейрогенез и память, причем даже у потомков первого поколения [63–65]. Наконец, длительное возбуждение, по некоторым данным, также предрасполагает геном нейронов к деметилированию ДНК и/или деконденсации гетерохроматина [66–68]. Теоретически оба процесса снижают защиту ДНК от возможных мутаций, увеличивая также вероятность вставок мобильных элементов. Упоминавшееся выше накопление инделей геномом нейронов (промоторами их генов с возрастом) может быть связано с активностью мобильных элементов (см., например, Dumitrache и McKinnon [69]), а не только с репарацией разрывов ДНК.

Другими словами, за получение новой информации, мышление и пластичность мозг, по-видимому, расплачивается повреждением своей генетической информации. Однако постмитотические повреждения ДНК нейронов – это новая проблема для исследователей (первые данные получены всего 10 лет назад). В эволюционном отношении она, напротив, давняя – появилась, по-видимому, одновременно с первыми нейронами (примерно 600 млн лет). Очевидно, что так или иначе она решена в ходе эволюции и, возможно, по-разному в разных таксонах. В следующих разделах будут рассмотрены некоторые возможные эволюционные решения задачи: как минимизировать мутационную стоимость пластичности мозга и ее биологических последствий?

ВОЗМОЖНЫЕ ЭВОЛЮЦИОННЫЕ РЕШЕНИЯ СНИЖЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАТЫ ЗА ПЛАСТИЧНОСТЬ МОЗГА

Репаративные системы ДНК в головном мозге. Достаточно очевидно, что в условиях, когда активность нейронов представляет неотъемлемый риск для стабильности их генома, одним из путей адаптации к нейрональной активности будет усовершенствование систем репарации в мозге. Действительно, нокаут генов репаративной системы, связанной с репарацией только одноцепочечных разрывов ДНК, вызвал множественные ошибки в функционально значимых участках генома, преимущественно в области энхансеров [10]. Авторы предположили, что нарушение этой системы связано с нейродегенеративными заболеваниями человека. Действительно, при любом дефиците репарации ДНК в нейронах должен возрастать риск патологий. Анализу этой взаимосвязи, так же как и изучению нейрональных систем ДНК-репарации, уделяется большое внимание в последнее время. Подробнее познакомиться с текущей ситуацией по этому вопросу можно в обзоре Li et al. [25].

Работа, вышедшая в феврале 2023 г., свидетельствует о том, что нейроны в ходе эволюции приобрели и специализированные механизмы защиты генома, которые позволяют им десятилетиями выдерживать воздействие повреждающих факторов в периоды повышенной активности [19]. Был идентифицирован механизм репарации ДНК, зависящий от активности нейрона, в котором новая форма модификатора хроматина NuA4-TIP60 собирается в активированных нейронах в районах локализации индуцируемого, специфичного для нейронов фактора транскрипции NPAS4. Исследуя картину двухцепочечных разрывов ДНК, вызванных активностью в головном мозге, авторы показали, что NPAS4–NuA4 связывается с поврежденными регуляторными элементами.

Нарушения в новой системе репарации NPAS4–NuA4 приводили к каскаду клеточных дефектов, включая нерегулируемые изменения транскрипции, потерю контроля над ингибированием нейронов и нестабильность генома, кульминацией которых может быть сокращение продолжительности жизни организма. Таким образом, был обнаружен специфический для нейронов комплекс, который напрямую связывает активность нейронов с защитой стабильности генома. Эти результаты хорошо согласуются с гипотезой о том, что одним из важных путей эволюции нервной системы должно быть усовершенствование систем репарации ДНК.

Минимизация синхронности открытых состояний хроматина и электрического возбуждения? Хотя за возбуждением нейронов часто следует повышение экспрессии генов (66–68, 70, 71), для нейрона было бы безопаснее избегать синхронности электрической активности и эпигенетических процессов, характеризующихся открытым состоянием ДНК. Еще в 1966 г. были получены первые данные на нейронах моллюсков, показавшие, что электрическая стимуляция вызывает транзиторное торможение синтеза мРНК с сильным эффектом отдачи (увеличение синтеза выше исходного уровня) после окончания электрической активности [72, 73]. Эти данные рассматривались в рамках гипотезы о перераспределении метаболизма и экономии энергии клеткой при возбуждении. Однако при современном понимании угрозы стабильности ДНК, сопровождающей возбуждение, они приобретают новое значение. Транзиторное выключение экспрессии может рассматриваться как механизм защиты нейрональной ДНК.

Другие уже упомянутые данные свидетельствуют о том, что активное ремоделирование хроматина и репарация ДНК мотонейронов рыб происходят во время сна, характеризующегося также выключением электрической активности этих нейронов [32]. Несколько относительно недавних обзоров обобщают текущее состояние в области изучения временной зависимости экспрессии генов от активности нейронов у млекопитающих и модельных беспозвоночных [70, 71, 74], иллюстрируя ее сложный и неоднозначный характер.

Полиплоидия нейронов. Накопление большого количества мутаций ДНК нейронами даже здоровых людей и животных свидетельствует о том, что механизмы репарации все равно недостаточно эффективны, чтобы обеспечить стабильность нейронального генома. В такой ситуации создание «подушки генетической безопасности» могло бы быть еще одним эффективным механизмом снижения биологической платы за работу нервной системы. Поскольку мутация – это случайный процесс, простое увеличение количества копий генома может выполнять роль такой подушки безопасности. При этом увеличить число копий можно по-разному. Если это сделать в пределах одного нейрона, мы столкнемся с известным явлением соматической полиплоидии в нейронах. Можно увеличить число самих нейронов, сделать много нейронов-носителей этих копий. В разных таксонах животных, по-видимому, реализовывались разные варианты этого решения. Так, позвоночные используют преимущественно последний механизм, увеличение числа клеток-носителей, а некоторые первичноротые, например, брюхоногие моллюски, но не только [75, 76] – соматическую полиплоидию.

Гигантские по размеру нейроны, достигающие 1 мм в диаметре, большую часть которых занимает ядро, были известны давно у многих брюхоногих моллюсков [77, 78]. Затем стало понятно, что гигантское ядро заполнено множественными копиями генома [78, 79]. Их число может достигать 600 000 копий (C) [76]. Долгое время считалось, что эти многочисленные копии необходимы для обеспечения метаболизма гигантской клетки и связаны с гигантизмом нейронов. С появлением данных о повреждении ДНК в нейронах логично предположить, что нейрональная полиплоидия отражает реализацию одного из эволюционных решений, позволяющих снизить последствия этих повреждений. Экспериментальные данные в пользу этой гипотезы были получены на представителе другого таксона – насекомых, у которых нейрональная полиплоидия, хотя и встречается, однако выражена значительно слабее [75]. Были подробно описаны некоторые видовые, а также сцепленные с полом и возрастом отличия по количеству полиплоидных нейронов в мозге трех разных видов дрозофил. В среднем доля полиплоидных, главным образом тетраплоидных (4 C), нейронов оценивалась в 10–15% во взрослом мозге. Наибольшее число таких нейронов было обнаружено в оптических долях мозга и показано, что тетраплоидия не является результатом клеточного слияния (cell fusion). Интересно, что именно в оптических областях выявлено и наибольшее число двухцепочечных разрывов ДНК в нейронах. Наконец, используя фармакологический метод (введение этопозида) для образования двухцепочечных разрывов ДНК, обнаружили, что ответом на такое

воздействие стало достоверное увеличение доли полиплоидных нейронов. И, возможно, самое главное – полиплоидные нейроны лучше выживали по сравнению с диплоидными при вызванных повреждениях ДНК [75]. Таким образом, эта работа подтвердила сразу два предположения, касающиеся роли нейрональной полиплоидии. Первое – полиплоидия действительно может защищать клетку при повреждении ДНК, второе – в нейронах существует механизм активации эндорепликации ДНК в ответ на повреждение ДНК.

Очевидно, эти данные заставляют по-новому взглянуть и на явление нейрональной полиплоидии в мозге человека. Ранее уже была выявлена корреляция между нейродегенеративными заболеваниями и увеличением числа полиплоидных нейронов, и какое-то время полиплоидия рассматривалась как возможная причина патологии [80, 81]. Однако сейчас более вероятным представляется взгляд, что полиплоидия возникла в ответ на повреждения ДНК (которые являются, по-видимому, основной причиной нейродегенерации) как попытка реализовать один из защитных механизмов нейрона.

«Альтруистические» нейроны позвоночных и глутамат. Если сравнить эффективность двух решений увеличения копий генома (в пределах одной клетки или путем создания множественных клеточных носителей этих копий), то соматическая полиплоидия представляется сравнительно худшим решением. Во-первых, здоровые копии поврежденного гена в полиплоидной клетке будут выполнять свою защитную функцию только до тех пор, пока мутация не приведет к синтезу «токсичных» продуктов, губительных для функционирования клетки. Во-вторых, она не дает возможность пожертвовать поврежденным нейроном без тяжелых последствий для остального мозга. Как уже упоминалось выше, мозг позвоночных, по-видимому, избрал второй путь. Накопившие мутации и повреждения ДНК нейроны погибают, но их эпигенетические и функциональные клоны сохраняют необходимую информацию, которая остается пригодной для использования. Кроме того, избыточность представляет условия для распределенной активности между нейронами, что снижает мутационную нагрузку на каждую клетку в отдельности и позволяет организму дольше сохранять нейроны. Это предположение хорошо согласуется с многочисленными данными о том, что одна и та же задача выполняется каждый раз несколько разными популяциями нейронов [82, 83].

Если мы рассмотрим эволюцию мозга позвоночных с этой точки зрения, то сможем утверждать, что быстрое увеличение числа нейронов в эволюции позвоночных служило, по-видимому, в первую очередь защите мозга и обеспечению необходимой продолжительности жизни организма. Однако одновременно оно оказалось преадаптацией к развитию когнитивных способностей. С этим предположением хорошо согласуются данные об увеличении размеров мозга человека в эволюции, не сопровождавшемся в течение миллионов лет усложнением орудий труда [84]. А также патогенез некоторых нейродегенеративных заболеваний, например болезни Паркинсона, при которых происходит бессимптомная гибель до 30–70% нейронов в разных областях мозга [85]. Эти данные свидетельствуют об огромной подушке безопасности в человеческом мозге в виде большого числа эпигенетически похожих и взаимозаменяемых нейронов.

Функциональному пересмотру может быть подвержен и взрослый нейрогенез. Раньше его активация рассматривалась как механизм повышения когнитивной активности, способности обучаться и запоминать информацию в новой среде [86]. Теперь его можно рассматривать и как защитный механизм, срабатывающий при ожидании повышенной когнитивной нагрузки.

Появившиеся в последнее время данные свидетельствуют о том, что в эволюции мозга позвоночных увеличение числа нейронов было достигнуто в основном благодаря увеличению доли глутаматных нейронов [87]. Если у грызунов она определяется в 50%, то у человека – достигает уже 80% [87]. Это выглядит парадоксально, поскольку более сложные системы обычно более разнообразны. Если предположить, что дополнительные нейроны нужны были сначала как подушка безопасности, как дополнительный запас хранителей генома, то в этом есть смысл. Почему глутаматергический фенотип мог быть использован для этой цели, было хорошо объяснено в нескольких недавних публикациях Moroz et al. [87–89]. Если пересказать кратко, то потому что развитие глутаматергического фенотипа энергетически дешево и эпигенетически просто (требуется экспрессировать только везикулярный переносчик глутамата, сама глутаминовая кислота присутствует во всех клетках как основной метаболит). Еще одним интересным открытием является то, что позвоночные утратили разнообразие глутаматных рецепторов, по сравнению с другими группами, и сохранили только возбуждающие типы рецепторов [87].

Интересно подумать о том, какие преимущества могли быть при этом получены.

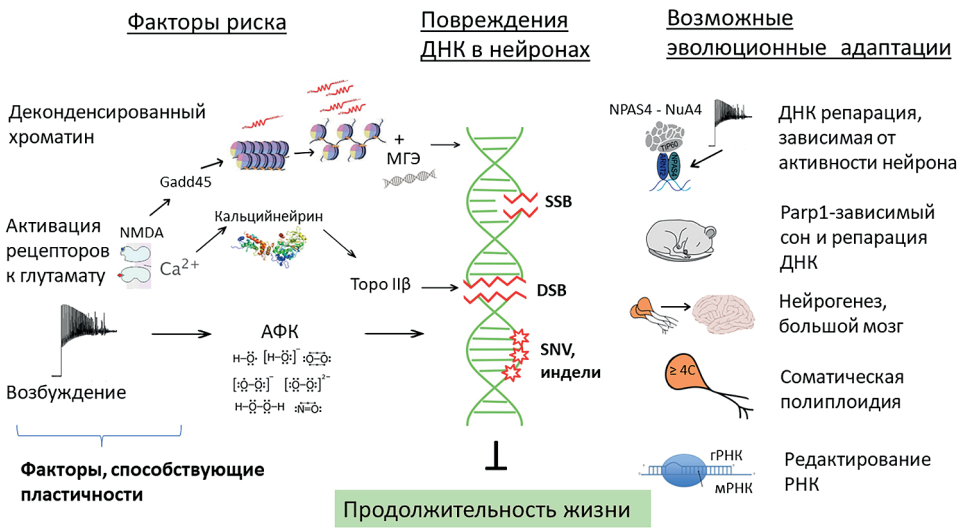
Возбудимость на физиологическом уровне обеспечивает условия для выхода из устойчивых состояний и образования новых ансамблей нейронов. Еще большей пластичности и разнообразия можно добиться при повышении пластичности эпигенома. Действительно, имеются данные о внутриклеточных каскадах, связывающих глутаматные рецепторы NMDA и AMPA с фактором декомпактизации гетерохроматина Gadd45 [90]. То есть возбуждающий глутамат, по-видимому, связан с обеими функциями, повышающими пластичность, на физиологическом и эпигенетическом уровне. В этом может быть еще одно преимущество этого нейронального трансмиттерного фенотипа. Однако глутамат через ионотропные рецепторы стимулирует образование разрывов ДНК и их репарацию [91], а возбуждение, как уже упоминалось, сокращает продолжительность жизни [27]. Если это так, то ставка на глутаматный фенотип нейронов в эволюции позвоночных могла и должна была простимулировать естественный отбор на раскручивание процесса увеличения числа нейронов для снижения биологической платы за повреждения ДНК при глутаматергической сигнализации [92].

Перенос пластичности на уровень РНК у головоногих моллюсков. Нестабильность ДНК в нейронах могла стать причиной еще одного интересного явления, найденного сравнительно недавно у головоногих моллюсков. Речь идет о модификации транскриптов на уровне РНК, которая подвергается масштабному редактированию (или рекодированию) и особенно в нервной системе, где практически все транскрипты подвергаются редактированию [93, 94]. При этом 65% сайтов редактирования, обнаруженных в кодирующих последовательностях, являются несинонимичными. Только один вид редактирования, а именно A-to-I (замена аденозина на инозин), происходит по более чем 70 000 сайтов у головоногих, в отличие от ~1000 сайтов – у дрозофилы и ~3000 – у человека [95]. При этом, в отличие от млекопитающих, у головоногих есть явные признаки отбора на увеличение сайтов редактирования РНК функционально значимых генов [93, 95]. Показано, что редактирование отражается на структуре и функции белков [93]. Для одного случая (рекодирование транскрипта белка калиевого канала) даже найдено биологическое значение в адаптации к разной температуре обитания у осьминогов [96].

Однако самой важной находкой стала демонстрация «защитной роли» редактирования РНК для сохранения стабильности генома. Она послужила названием для статьи «Trade-off between transcriptome plasticity and genome evolution in cephalopods» [93]. Когда оценили распределение мутаций, таких как делеции, синонимичные и несинонимичные однонуклеотидные замены, то оказалось, что меньше всего их накапливают области ДНК, близко расположенные к сайтам редактирования РНК. В целом, у разных видов головоногих от 23 до 41% генома оказалось стабилизировано, эти участки совпали с областями транскрипции редактируемых РНК. Механизмы такого переноса пластичности остаются еще не изученными. Можно предположить, что драйвером к процессу переноса пластичности на уровень РНК могла стать защита именно нестабильной ДНК нейронов. Возможно, это нестандартное решение в сочетании с увеличением числа нейронов обеспечило и выдающуюся когнитивную эволюцию головоногих моллюсков, занимающих первое место среди первичноротых по уровню развития умственных способностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, произошедшее в последнее десятилетие осознание постмитотической нестабильности ДНК нейронов, как платы за их электрическую активность и высокую пластичность их генома, меняет теоретический ландшафт не только нейронауки, но и шире – биологии. Действительно, как предполагал А.М. Оловников, именно ДНК нейронов может быть счетчиком продолжительности жизни, сейчас накоплено уже много данных, существенно повысивших вероятность этой гипотезы. Кроме того, нестабильность ДНК нейронов, очевидно, сопровождалась поиском разных способов снижения биологической платы за работу мозга в эволюции Metazoa, став своеобразным драйвером этой эволюции. Такие явления, как сон, увеличение числа нейронов в эволюции позвоночных, взрослый нейрогенез, распределенная активность нейронов, соматическая полиплоидия, редактирование РНК, приобретают новый смысл и новое понимание при рассмотрении их в свете решения компромисса «пластичность–нестабильность нейрональной ДНК». Тема имеет очевидное значение не только для фундаментальной нейронауки, но и для трансляционной медицины. Коротко изложенный материал



Основные факторы риска для стабильности ДНК в нейронах, выявленные виды повреждений ДНК и возможные эволюционные адаптации, снижающие биологическую плату за нестабильность нейрональной ДНК. Факторами риска являются высокий энергетический метаболизм нейронов, образование активных форм кислорода (АФК), нейрональное возбуждение, активация глутаматом рецепторов NMDA-типа. Активация NMDA рецепторов ведет к образованию двухцепочечных разрывов ДНК в областях промоторов генов раннего ответа, вызывая их экспрессию и последующую репарацию ДНК. Механизм этого влияния включает повышение концентрации внутриклеточного кальция, активацию кальцинейрина, фосфорилирующего Topo IIβ. Кроме того, к факторам риска можно отнести изменения состояния хроматина, его деконденсацию, которая повышает уязвимость ДНК к различным мутагенам, в том числе мобильным генетическим элементам (MGEs). Деконденсация хроматина может осуществляться также через глутаматные рецепторы путем активации гетерохроматина Gadd45. Все перечисленное относится к факторам, необходимым для нормального функционирования ЦНС, которые обеспечивают ее пластичность и когнитивные функции. В настоящее время активно исследуется накопление следующих видов повреждений нейрональной ДНК (двух- и одноцепочечные разрывы, одиночные замены нуклеотидов (SNV), инсерции и делеции (индели)) (см. таблицу). Эти повреждения прямо или косвенно могут приводить к нейродегенеративным заболеваниям и, предположительно, определять продолжительность жизни. К числу возможных эволюционных адаптаций, позволяющих снизить плату за нестабильность ДНК в нейронах, можно отнести: репарацию ДНК, зависимую от электрической активности нейрона (NPAS4–NuA4), Parp1-зависимую репарацию двухцепочечных разрывов, накопленных во время дневной активности животного, и активирующую сон у позвоночных, нейрогенез и увеличение числа нейронов в ЦНС, соматическую полиплоидию, особенно выраженную у представителей Gastropoda, а также редактирование мРНК и перенос пластичности с ДНК на уровень РНК, выявленный у головоногих моллюсков

представлен на схеме (рисунок), иллюстрирующей основные факторы риска, виды повреждений нейрональной ДНК и возможные эволюционные адаптации, снижающие биологическую плату за нестабильность ДНК.

Конечно, остается еще много вопросов, требующих экспериментальной проверки и являющихся вызовом сегодняшнего дня для молекулярной нейробиологии. Особенно это касается нейробиологии беспозвоночных, объекты которой представляют уникальные экспериментальные возможности. Остается ряд нерешенных актуальных задач, требующий исследования.

(1) Проверка предположения о том, что возбуждение нейронов влияет не только на образование двухцепочечных разрывов, но и на накопление повреждений и мутаций ДНК нейронов. Это может быть сделано с помощью оптогенетических подходов у *C. elegance*, *D. melanogaster* или с помощью электрофизиологических стимуляций у брюхоногих моллюсков с их гигантскими нейронами, удобными для идентификации, изоляции и микроэлектродной электрофизиологии. Секвенирование ДНК нейронов у указанных видов можно проводить либо на нейронах с существенными исходными различиями в их электрической активности, либо на одних и тех же нейронах при наличии и отсутствии электрической стимуляции.

(2) Поиск конкретных генетических и эпигенетических изменений, которые предрасполагают животных с более высокими когнитивными способностями к более короткой жизни, снижению стрессоустойчивости и плодовитости. Начатые исследования [46–52] желательно продолжить на уровне ДНК нейронов и эпигенетической регуляции генома нейронов. В частности, можно выяснить: проявляют ли гены, связанные с возбуждением нейронов или открытым состоянием хроматина и ДНК,

более высокую экспрессию у «умных» беспозвоночных? Накапливают ли «умные» животные больше мутаций? Являются ли биологические издержки (неустойчивость к стрессу, низкая плодовитость и продолжительность жизни), наблюдаемые у «умных» животных, прямым следствием накопления мутаций?

(3) Поиск хрономер или другого нейронального внутриклеточного субстрата, отвечающего за регуляцию продолжительности жизни, также удобнее выполнить на беспозвоночных.

(4) Неожиданно оказалось, что в свете новых данных о влиянии нейрональной активности на повреждение ДНК нейронов мы не можем дать убедительного объяснения/обоснования пользы когнитивной нагрузки для здоровья мозга, которой придается сейчас столь большое значение. Можно только предполагать нечто сходное с гипоксическими или ишемическими тренировками, прекондиционированием к когнитивной нагрузке. Но в чем конкретном будут заключаться механизмы этого когнитивного прекондиционирования, нам все еще предстоит узнать.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-24-00318).

Благодарности. Выражаю благодарность А.И. Калмыковой, И.А. Оловникову и И.С. Захарову за советы и замечания при редактировании, а также Д.Д. Воронцову за помощь при подготовке рисунка.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Работа выполнена без привлечения животных и людей в качестве испытуемых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Olovnikov, A. M. (1971) Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **201**, 1496-1499.
2. Olovnikov, A. M. (1973) A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon, *J. Theor. Biol.*, **41**, 181-190, doi: 10.1016/0022-5193(73)90198-7.
3. Оловников А. М. (2022) Планетарный метроном как регулятор продолжительности жизни и темпа старения: метрономная гипотеза, *Биохимия*, **87**, 2019-2022.
4. Оловников А. М. (2003) Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии, *Биохимия*, **68**, 7-41.
5. Dyakonova, V. E. (2020) Neuronal counter of the life span: does it exist*? Russ. J. Dev. Biol.*, **51**, 197-200, doi: 10.1134/S1062360420030066.
6. Suberbielle, E., Sanchez, P. E., Kravitz, A. V., Wang, X., Ho, K., Eilertson, K., Devidze, N., Kreitzer, A. C., and Mucke, L. (2013) Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid-β, *Nat. Neurosci.*, **16**, 613-621, doi: 10.1038/nn.3356.
7. Madabhushi, R., Gao, F., Pfenning, A. R., Pan, L., Yamakawa, S., Seo, J., Rueda, R., Phan, T. X., Yamakawa, H., Pao, P. C., Stott, R. T., Gjoneska, E., Nott, A., Cho, S., Kellis, M., and Tsai, L. H. (2015) Activity-induced DNA breaks govern the expression of neuronal early-response genes, *Cell*, **161**, 1592-1605, doi: 10.1016/j.cell.2015.05.032.
8. Delint-Ramirez, I., Konada, L., Heady, L., Rueda, R., Jacome, A. S. V., Marlin, E., Marchioni, C., Segev, A., Kritskiy, O., Yamakawa, S., Reiter, A. H., Tsai, L. H., and Madabhushi, R. (2022) Calcineurin dephosphorylates topoisomerase IIβ and regulates the formation of neuronal-activity-induced DNA breaks, *Mol. Cell*, **82**, 3794-3809.e8, doi: 10.1016/j.molcel.2022.09.012.
9. Shadfar, S., Parakh, S., Jamali, M. S., and Atkin, J. D. (2023) Redox dysregulation as a driver for DNA damage and its relationship to neurodegenerative diseases, *Transl. Neurodegener.*, **12**, 18, doi: 10.1186/s40035-023-00350-4.
10. Wu, W., Hill, S. E., Nathan, W. J., Paiano, J., Callen, E., Wang, D., Shinoda, K., van Wietmarschen, N., Colón-Mercado, J. M., Zong, D., De Pace, R., Shih, H. Y., Coon, S., Parsadanian, M., Pavani, R., Hanzlikova, H., Park, S., Jung, S. K., McHugh, P. J., Canela, A., Chen, C., Casellas, R., Caldecott, K. W., Ward, M. E., and Nussenzweig, A. (2021) Neuronal enhancers are hotspots for DNA single-strand break repair, *Nature*, **593**, 440-444, doi: 10.1038/s41586-021-03468-5.
11. Dileep, V., and Tsai, L. H. (2021) Neuronal enhancers get a break, *Neuron*, **109**, 1766-1768, doi: 10.1016/j.neuron.2021.05.008.
12. Reid, D. A., Reed, P. J., Schlachetzki, J. C. M., Nitulescu, I. I., Chou, G., Tsui, E. C., Jones, J. R., Chandran, S., Lu, A. T., McClain, C. A., Ooi, J. H., Wang, T. W., Lana, A. J., Linker, S. B., Ricciardulli, A. S., Lau, S., Schafer, S. T., Horvath, S., Dixon, J. R., Hah, N., Glass, C. K., and Gage, F. H. (2021) Incorporation of a nucleoside analog maps genome repair sites in postmitotic human neurons, *Science*, **372**, 91-94, doi: 10.1126/science.abb9032.

13. Крушинский А. Л. (2013) Биофизические аспекты рассудочной деятельности, В кн.: *«Формирование поведения животных в норме и патологии. к 100-летию со дня рождения Л. В. Крушинского (1911-1984)»*, Языки славянской культуры (под редакцией И.И. Полетаевой, З.А. Зориной), Москва, стр. 424-436.
14. Крушинский А. Л. (2015) Плата за решение задачи: биофизические предпосылки и возможные эволюционные последствия, *Российский журнал когнитивной науки*, **2**, 52-61.
15. Navabpour, S., Rogers, J., McFadden, T., and Jarome, T. J. (2020) DNA double-strand breaks are a critical regulator of fear memory reconsolidation, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 8995, doi: 10.3390/ijms21238995.
16. Weber Boutros, S., Unni, V. K., and Raber, J. (2022) An adaptive role for DNA double-strand breaks in hippocampus-dependent learning and memory, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 8352, doi: 10.3390/ijms23158352.
17. Konopka, A., and Atkin, J. D. (2022) The role of DNA damage in neural plasticity in physiology and neurodegeneration, *Front. Cell Neurosci.*, **16**, 836885, doi: 10.3389/fncel.2022.836885.
18. Welch, G., and Tsai, L. H. (2022) Mechanisms of DNA damage-mediated neurotoxicity in neurodegenerative disease, *EMBO Rep.*, **23**, e54217, doi: 10.15252/embr.20215421.
19. Pollina, E. A., Gilliam, D. T., Landau, A. T., Lin, C., Pajarillo, N., Davis, C. P., Harmin, D. A., Yap, E. L., Vogel, I. R., Griffith, E. C., Nagy, M. A., Ling, E., Duffy, E. E., Sabatini, B. L., Weitz, C. J., and Greenberg, M. E. (2023) A NPAS4–NuA4 complex couples synaptic activity to DNA repair, *Nature*, **614**, 732-741, doi: 10.1038/s41586-023-05711-7.
20. Hazen, J. L., Faust, G. G., Rodriguez, A. R. Ferguson, W. C., Shumilina, S., Clark, R. A., Boland, M. J., Martin, G., Chubukov, P., Tsunemoto, R. K., Torkamani, A., Kupriyanov, S., Hall, I. M., and Baldwin, K. K. (2016) The complete genome sequences, unique mutational spectra, and developmental potency of adult neurons revealed by cloning, *Neuron*, **89**, 1223-1236, doi: 10.1016/j.neuron.2016.02.004.
21. Evrony, G. D., Cai, X., Lee, E., Hills, L. B., Elhosary, P. C., Lehmann, H. S., Parker, J. J., Atabay, K. D., Gilmore, E. C., Poduri, A., Park, P. J., and Walsh, C. A. (2012) Single-neuron sequencing analysis of L1 retrotransposition and somatic mutation in the human brain, *Cell*, **151**, 483-496, doi: 10.1016/j.cell.2012.09.035.
22. Bizzotto, S., and Walsh, C. A. (2022) Genetic mosaicism in the human brain: from lineage tracing to neuropsychiatric disorders, *Nat. Rev. Neurosci.*, **23**, 275-286, doi: 10.1038/s41583-022-00572-x.
23. Luquette, L. J., Miller, M. B., Zhou, Z., Bohrson, C. L., Zhao, Y., Jin, H., Gulhan, D., Ganz, J., Bizzotto, S., Kirkham, S., Hochepied, T., Libert, C., Galor, A., Kim, J., Lodato, M. A., Garaycoechea, J. I., Gawad, C., West, J., Walsh, C. A., and Park, P. J. (2022) Single-cell genome sequencing of human neurons identifies somatic point mutation and indel enrichment in regulatory elements, *Nat. Genet.*, **54**, 1564-1571, doi: 10.1038/s41588-022-01180-2.
24. Lodato, M., Rodin, R. E., Bohrson, C. L., Coulter, M. E., Barton, A. R., Kwon, M., Sherman, M. A., Vitzthum, C. M., Luquette, L. J., Yandava, C. N., Yang, P., Chittenden, T. W., Hatem, N. E., Ryu, S. C., Woodworth, M. B., Park, P. J., and Walsh, C. A. (2018) Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons, *Science*, **359**, 555-559, doi: 10.1126/science.aao4426.
25. Li, X., Cao, G., Liu, X., Tang, T. S., Guo, C., and Liu, H. (2022) Polymerases and DNA repair in neurons: implications in neuronal survival and neurodegenerative diseases, *Front. Cell. Neurosci.*, **16**, 852002, doi: 10.3389/fncel.2022.852002.
26. Scheijen, E. E. M., and Wilson, D. M. 3rd. (2022) Genome integrity and neurological disease, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 4142, doi: 10.3390/ijms23084142.
27. Zullo, J. M., Drake, D., Aron, L., O'Hern, P., Dhamne, S. C., Davidsohn, N., Mao, C. A., Klein, W. H., Rotenberg, A., Bennett, D. A., Church, G. M., Colaiácovo, M. P., and Yankner, B. A. (2019) Regulation of lifespan by neural excitation and REST, *Nature*, **574**, 359-364, doi: 10.1038/s41586-019-1647-8.
28. Lu, T., Aron. L., Zullo, J., Pan. Y., Kim, H., Chen, Y., Yang, T. H., Kim, H. M., Drake, D., Liu, X. S., Bennett, D. A., Colaiácovo, M. P., and Yankner, B. A. (2014) REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease, *Nature*, **507**, 448-454, doi: 10.1038/nature13163.
29. Cruces, M. P., González, E., Pimentel, E., Jiménez, E., and Sánchez, P. (2022) Relationship between lifespan and somatic mutation in *D. melanogaster* after treatment with chlorophyllin, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **93**, 103891, doi: 10.1016/j.etap.2022.103891
30. Cagan, A., Baez-Ortega, A., Brzozowska, N., Abascal, F., Coorens, T. H. H., Sanders, M. A., Lawson, A. R. J., Harvey, L. M. R., Bhosle, S., Jones, D., Alcantara, R. E., Butler, T. M., Hooks, Y., Roberts, K., Anderson, E., Lunn, S., Flach, E., Spiro, S., Januszczak, I., Wrigglesworth, E., Jenkins, H., Dallas, T., Masters, N., Perkins, M. W., Deaville, R., Druce, M., Bogeska, R., Milsom, M. D., Neumann, B., Gorman, F., Constantino-Casas, F., Peachey, L., Bochynska, D., Smith, E. S. J., Gerstung, M., Campbell, P. J., Murchison, E. P., Stratton, M. R., and Martincorena, I. (2022) Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals, *Nature*, **604**, 517-524, doi: 10.1038/s41586-022-04618-z.
31. Shen, X., Song, S., Li, C., and Zhang, J. (2022) Synonymous mutations in representative yeast genes are mostly strongly non-neutral, *Nature*, **606**, 725-731, doi: 10.1038/s41586-022-04823-w.

32. Zada, D., Bronshtein, I., Lerer-Goldshtein, T., Garini, Y., and Appelbaum, L. (2019) Sleep increases chromosome dynamics to enable reduction of accumulating DNA damage in single neurons, *Nat. Commun.*, **10**, 895, doi: 10.1038/s41467-019-08806-w.
33. Zada, D., Sela, Y., Matosevich, N., Monsonego, A., Lerer-Goldshtein, T., Nir, Y., and Appelbaum, L. (2021) Parp1 promotes sleep, which enhances DNA repair in neurons, *Mol. Cell.*, **81**, 4979-4993.e7, doi: 10.1016/j.molcel.2021.10.026.
34. Акифьев А. П., Потапенко А. И. (2001) Ядерный генетический материал как инициальный субстрат старения животных, *Генетика*, **37**, 1445-1458.
35. Ломброзо Ч. (1892) *Гениальность и помешательство*, Издание Ф. Павленкова, СПб.
36. Gale, C. R., Batty, G. D., McIntosh, A. M., Porteous, D. J., Deary, I. J., and Rasmussen, F. (2013) Is bipolar disorder more common in highly intelligent people? A cohort study of a million men, *Mol. Psychiatry*, **18**, 190-194, doi: 10.1038/mp.2012.26.
37. Smith, D. J., Anderson, J., Zammit, S., Meyer, T. D., Pell, J. P., and Mackay, D. (2015) Childhood IQ and risk of bipolar disorder in adulthood: prospective birth cohort study, *BJPsych. Open*, **1**, 74-80, doi: 10.1192/bjpo.bp.115.000455.
38. Deary, I. J. (2012) Looking for 'system integrity' in cognitive epidemiology, *Gerontology*, **58**, 545-553, doi: 10.1159/000341157.
39. Power, R. A., Steinberg, S., Bjornsdottir, G., Rietveld, C. A., Abdellaoui, A., Nivard, M. M., Johannesson, M., Galesloot, T. E., Hottenga, J. J., Willemsen, G., Cesarini, D., Benjamin, D. J., Magnusson, P. K., Ullén, F., Tiemeier, H., Hofman, A., van Rooij, F. J., Walters, G. B., Sigurdsson, E., Thorgeirsson, T. E., Ingason, A., Helgason, A., Kong, A., Kiemeney, L. A., Koellinger, P., Boomsma, D. I., Gudbjartsson, D., Stefansson, H., and Stefansson, K. (2015) Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder predict creativity, *Nature Neuroscience*, **18**, 953-955, doi: 10.1038/ nn.4040.
40. Demange, P. A., Malanchini, M., Mallard, T. T., Biroli, P., Cox, S. R., Grotzinger, A. D., Tucker-Drob, E. M., Abdellaoui, A., Arseneault, L., van Bergen, E., Boomsma, D. I., Caspi, A., Corcoran, D. L., Domingue, B. W., Harris, K. M., Ip, H. F., Mitchell, C., Moffitt, T. E., Poulton, R., Prinz, J. A., Sugden, K., Wertz, J., Williams, B. S., de Zeeuw, E. L., Belsky, D. W., Harden, K. P., and Nivard, M. G. (2021) Investigating the genetic architecture of noncognitive skills using GWAS-by-subtraction, *Nat. Genet.*, **53**, 35-44, doi: 10.1038/s41588-020-00754-2.
41. Золотарева Н. Н., Крушинская Н. Л., Дмитриева И. Л. (1987) Сравнительная характеристика метаболизма самцов крыс линии Трайона (Tryon maze dull and Tryon maze bright) и возможность прогнозирования их социального статуса по биохимическим показателям, *Доклады АН СССР*, **292**, 751-755.
42. Семиохина А. Ф., Очинская Е. И., Рубцова Н. Б., Крушинский Л. В. (1976) Новое в изучении экспериментальных неврозов, вызванных перенапряжением высшей нервной деятельности, *Доклады АН СССР*, **231**, 503-505.
43. Хоничева Н. М., Гуляева Н. В., Жданова И. В., Обедин А. Б., Дмитриева И. Л., Крушинская Н. Л. (1986) Тип поведения и активность супероксиддисмутазы в головном мозге у крыс (сравнение 2-х линий крыс), *Бюллютень экспериментальной биологии и медицины*, **102**, 643-645.
44. Amit, Z., and Smith, B. R. (1992) Differential ethanol intake in Tryon maze-bright and Tryon maze-dull rats: implications for the validity of the animal model of selectively bred rats for high ethanol consumption, *Psychopharmacology*, **108**, 136-140, doi: 10.1007/BF02245298.
45. Дьяконова В. Е. (2015) Сколько стоят когнитивные способности? *Российский журнал когнитивной науки*, **2**, 70-77.
46. Mery, F., and Kawecki, T. J. (2002) Experimental evolution of learning ability in fruit flies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 14274-14279, doi:10.1073/pnas.222371199.
47. Mery, F., and Kawecki, T. J. (2003) A fitness cost of learning ability in *Drosophila melanogaster*, *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **270**, 2465-2469, doi: 10.1098/rspb.2003.2548.
48. Mery, F., and Kawecki, T. J. (2005) A cost of long-term memory in *Drosophila*, *Science*, **308**, 1148-1148, doi: 10.1126/science.1111331.
49. Burger, J., Kolss, M., Pont, J., and Kawecki, T. J. (2008) Learning ability and longevity: A symmetrical evolutionary trade-off in *Drosophila*, *Evolution*, **62**, 1294-1304, doi: 10.1111/j.1558-5646.2008.00376.x.
50. Burns, J. G., Foucaud, J., and Mery, F. (2011) Costs of memory: lessons from 'mini' brains, *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **278**, 923-929, doi:10.1098/rsbl.2008.0514.
51. Dalesman, S., and Lukowiak, K. (2012) How stress alters memory in 'smart' snails, *PLoS One*, **7**, e32334, doi: 10.1371/journal.pone.0032334.
52. Hughes, E., Shymansky, T., Swinton, E., Lukowiak, K. S., Swinton, C., Sunada, H., Protheroe, A., Phillips, I., and Lukowiak, K. (2017) Strain-specific differences of the effects of stress on memory in *Lymnaea*, *J. Exp. Biol.*, **220**, 891-899, doi: 10.1242/jeb.149161.
53. Borodinova, A. A., and Balaban, P. M. (2020) Epigenetic regulation as a basis for long-term changes in the nervous system: in search of specificity mechanisms, *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 994-966, doi: 10.1134/S0006297920090023.
54. Borodinova, A. A., Kuznetsova, M. A., Alekseeva, V. S., and Balaban, P. M. (2019) Histone acetylation determines transcription of atypical protein kinases in rat neurons, *Sci. Rep.*, **9**, 4332, doi: 10.1038/s41598-019-40823-z.

55. Shimaji, K., Tomida, S., Yamaguchi, M. (2019) Regulation of animal behavior by epigenetic regulators, *Front. Biosci. (Landmark Ed)*, **24**, 1071-1084, doi: 10.2741/4769.
56. Zuzina, A. B., Vinarskaya, A. K., and Balaban, P. M. (2020) Histone deacetylase inhibitors rescue the impaired memory in terrestrial snails, *J. Comp. Physiol. A*, **206**, 639-649, doi: 10.1007/s00359-020-01422-w.
57. Levenson, J. M., and Sweatt, J. (2005) Epigenetic mechanisms in memory formation, *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, 108-118, doi: 10.1038/nrn1604.
58. Reolon, G. K., Maurmann, N., Werenicz, A., Garcia, V. A., Schröder, N., Wood, M. A., and Roesler, R. (2011) Posttraining systemic administration of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate ameliorates aging-related memory decline in rats, *Behav. Brain Res.*, **221**, 329-332, doi: 10.1016/j.bbr.2011.03.033.
59. Benjamin, J. S., Pilarowski, G. O., Carosso, G. A., Zhang, L., Huso, D. L., Goff, L. A., Vernon, H. J., Hansen, K. D., and Bjornsson, H. T. (2017) A ketogenic diet rescues hippocampal memory defects in a mouse model of Kabuki syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 125-130, doi: 10.1073/pnas.1611431114.
60. Bjornsson, H. T., Benjamin, J. S., Zhang, L., Weissman, J., Gerber, E. E., Chen, Y. C., Vaurio, R. G., Potter, M. C., Hansen, K. D., and Dietz. H. C. (2014) Histone deacetylase inhibition rescues structural and functional brain deficits in a mouse model of Kabuki syndrome, *Sci. Transl. Med.*, **6**, 256ra135, doi: 10.1126/scitranslmed.3009278.
61. Sweatt, J. D. (2016) Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances, *J. Neurochem.*, **139** (Suppl 2), 179-199, doi: 10.1111/jnc.13580.
62. Espeso-Gil, S., Holik, A. Z., Bonnin, S., Jhanwar, S., Chandrasekaran, S., Pique-Regi, R., Albaigès-Ràfols, J., Maher, M., Permanyer, J., Irimia, M., Friedländer, M. R., Pons-Espinal, M., Akbarian, S., Dierssen, M., Maass, P. G., Hor, C. N., and Ossowski, S. (2021) Environmental enrichment induces epigenomic and genome organization changes relevant for cognition, *Front. Mol. Neurosci.*, **14**, 664912, doi: 10.3389/fnmol.2021.664912.
63. McGreevy, K. R., Tezanos, P., Ferreiro-Villar, I., Pallé, A., Moreno-Serrano, M., Esteve-Codina, A., Lamas-Toranzo, I., Bermejo-Álvarez, P., Fernández-Punzano, J., Martín-Montalvo, A., Montalbán, R., Ferrón, S. R., Radford, E. J., Fontán-Lozano, Á., and Trejo, J. L. (2019) Intergenerational transmission of the positive effects of physical exercise on brain and cognition, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 10103-10112, doi: 10.1073/pnas.1816781116.
64. Mezheritskiy, M. I., and Dyakonova, V. E. (2022) Direct and inherited epigenetic changes in the nervous system caused by intensive locomotion: possible adaptive significance, *Russ. J. Dev. Biol.*, **53**, 317-331, doi: 10.1134/S1062360422050058.
65. Yang, Y., Lagisz, M., Foo, Y. Z., Noble, D. W. A., Anwer, H., and Nakagawa, S. (2021) Beneficial intergenerational effects of exercise on brain and cognition: a multilevel meta-analysis of mean and variance, *Biol. Rev.*, **96**, 1504-1527, doi: 10.1111/brv.12712.
66. Grassi, D., Franz, H., Vezzali, R., Bovio, P., Heidrich, S., Dehghanian, F., Lagunas, N., Belzung, C., Krieglstein, K., and Vogel, T. (2017) Neuronal activity, tgfβ-signaling and unpredictable chronic stress modulate transcription of gadd45 family members and DNA methylation in the hippocampus, *Cereb. Cortex*, **27**, 4166-4181, doi: 10.1093/cercor/bhx095.
67. Guo, J. U., Ma, D. K., Mo, H., Ball, M. P., Jang, M. H., Bonaguidi, M. A., Balazer, J. A., Eaves, H. L., Xie, B., Ford, E., Zhang, K., Ming, G. L., Gao, Y., and Song, H. (2011) Neuronal activity modifies the DNA methylation landscape in the adult brain, *Nat. Neurosci.*, **14**, 1345-1351, doi: 10.1038/nn.2900.
68. Su, Y., Shin, J., Zhong, C., Wang, S., Roychowdhury, P., Lim, J., Kim, D., Ming, G. L., and Song, H. (2017) Neuronal activity modifies the chromatin accessibility landscape in the adult brain, *Nat. Neurosci.*, **20**, 476-483, doi: 10.1038/nn.4494.
69. Dumitrache, L. C., and McKinnon, P. J. (2022) Out of LINE: Transposons, genome integrity, and neurodegeneration. *Neuron*, **110**, 3217-3219, doi: 10.1016/j.neuron.2022.09.026.
70. Beagan, J. A., Pastuzyn, E. D., Fernandez, L. R., Guo, M. H., Feng, K., Titus, K. R., Chandrashekar, H., Shepherd, J. D., and Phillips-Cremins, J. E. (2020) Three-dimensional genome restructuring across timescales of activity-induced neuronal gene expression, *Nat. Neurosci.*, **23**, 707-717, doi: 10.1038/s41593-020-0634-6.
71. Belgrad, J., and Fields, R. D. (2018) Epigenome interactions with patterned neuronal activity, *Neuroscientist*, **24**, 471-485, doi: 10.1177/1073858418760744.
72. Bocharova, L. S., Borovyagin, V. L., Dyakonova, T. L., Warton, S. S., and Veprintsev, B. N. (1972) Ultrastructure and RNA synthesis in a molluscan giant neuron under electrical stimulation, *Brain Res.*, **36**, 371-84, doi: 10.1016/0006-8993(72)90741-x.
73. D'Yakonova, T. L., Veprintsev, B. N., Chapas, A. F., and Brodskii, V. Y. (1966) Induction of RNA synthesis in neurons by electrical activity, *Fed. Proc. Transl. Suppl.*, **25**, 901-904.
74. Lee, P. R., and Fields, R. D. (2021) Activity-dependent gene expression in neurons, *Neuroscientist*, **27**, 355-366, doi: 10.1177/1073858420943515.
75. Nandakumar, S., Grushko, O., and Buttitta, L. A. (2020) Polyploidy in the adult *Drosophila* brain, *Elife*, **9**, e54385, doi: 10.7554/eLife.54385.
76. Nandakumar, S., Rozich, E., and Buttitta, L. (2021) Cell cycle re-entry in the nervous system: from polyploidy to neurodegeneration, *Front. Cell. Dev.*, **9**, 698661, doi: 10.3389/fcell.2021.698661.

77. Боровягин В. Л., Сахаров Д. А. (1968) *Ультраструктура гигантских нейронов тритонии. Атлас*, Наука, Москва.
78. Сахаров Д. А. (1974) *Генеалогия нейронов*, Наука, Москва.
79. Кирсанова И. А., Анисимов А. П. (2000) Соматическая полиплоидия в нейронах брюхоногих моллюсков. I. Морфологическая характеристика ганглиев и нейронов ЦНС улитки янтарки, *Цитология*, **42**, 733-739.
80. Arendt, T., Brückner, M. K., Mosch, B., and Lösche, A. (2010) Selective cell death of hyperploid neurons in Alzheimer's disease, *Am. J. Pathol.*, **177**, 15-20, doi: 10.2353/ajpath.2010.090955.
81. Frade, J. M., and López-Sánchez, N. (2017) Neuronal tetraploidy in Alzheimer and aging, *Aging (Albany NY)*, **9**, 2014-2015, doi: 10.18632/aging.101312.
82. Keinath, A. T., Mosser, C. A., and Brandon, M. P. (2022) The representation of context in mouse hippocampus is preserved despite neural drift, *Nat. Commun.*, **13**, 2415, doi: 10.1038/s41467-022-30198-7.
83. Rule, M. E., and O'Leary, T. (2022) Self-healing codes: How stable neural populations can track continually reconfiguring neural representations, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **119**, e2106692119, doi: 10.1073/pnas.2106692119.
84. Марков А., Наймарк Е. (2022) Эволюция человека, В 3 кн. *Кости, гены и культура*, Издательство АСТ, CORPUS, Москва, 624 с.
85. Угрюмов М. В. (2010) Болезнь Паркинсона: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении. В кн. *Болезни движений: медицинские и социальные аспекты* (под ред. У. И. Гусева и А. Б. Гехт), АПКиППРО, Москва.
86. Epp, J. R., Silva, M. R., Köhler, S., Josselyn, S. A., and Frankland, P. W. (2016) Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference, *Nat. Commun.*, **7**, 10838, doi: 10.1038/ncomms10838
87. Moroz, L. L., Nikitin, M. A., Poličar, P. G., Kohn, A. B., and Romanova, D. Y. (2021) Evolution of glutamatergic signaling and synapses, *Neuropharmacology*, **199**, 108740, doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108740.
88. Moroz, L. L. (2021) Multiple origins of neurons from secretory cells, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 669087, doi: 10.3389/fcell.2021.669087.
89. Moroz, L. L., Romanova, D. Y., and Kohn, A. B. (2021) Neural versus alternative integrative systems: molecular insights into origins of neurotransmitters, *Philos. Trans. R. Soc. B*, **376**, 20190762, doi: 10.1098/rstb.2019.0762.
90. Sultan, F. A., and Sweatt, J. D. (2013) The role of the gadd45 family in the nervous system: a focus on neurodevelopment, neuronal injury, and cognitive neuroepigenetics, in *Gadd45. Stress Sensor Genes* (Liebermann, D A., Hoffman, B., eds) Springer, pp. 81-121, doi: 10.1007/978-1-4614-8289-5_6.
91. Crowe, S. L., Movsesyan, V. A., Jorgensen, T. J., and Kondratyev, A. (2006) Rapid phosphorylation of histone H2A.X following ionotropic glutamate receptor activation, *Eur. J. Neurosci.*, **23**, 2351-2361, doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04768.x.
92. Dyakonova, V. E. (2022) Origin and evolution of the nervous system: new data from comparative whole genome studies of multicellular animals, *Russ. J. Dev. Biol.*, **53**, 55-64, doi: 10.1134/S1062360422010088.
93. Liscovitch-Brauer, N., Alon, S., Porath, H. T., Elstein, B., Unger, R., Ziv, T., Admon, A., Levanon, E. Y., Rosenthal, J. J. C., and Eisenberg, E. (2017) Trade-off between transcriptome plasticity and genome evolution in cephalopods, *Cell,* **169**, 191-202.e11, doi: 10.1016/j.cell.2017.03.025.
94. Moldovan, M., Chervontseva, Z., Bazykin, G., and Gelfand, M. S. (2020) Adaptive evolution at mRNA editing sites in soft-bodied cephalopods, *PeerJ*, e10456, doi: 10.7717/peerj.10456.
95. Yablonovitch, A. L., Deng, P., Jacobson, D., and Li, J. B. (2017) The evolution and adaptation of RNA editing, *PLoS Genet.*, **13**, e1007064, doi: 10.1371/journal.pgen.1007064.
96. Garrett, S., and Rosenthal, J. J. C. (2012) RNA editing underlies temperature adaptation in K^+ channels from polar octopuses, *Science*, **335**, 848-851, doi: 10.1126/science.1212795.

UNSTABLE DNA IN NEURONS: COUNTER OF THE LIFE SPAN AND A DRIVER OF EVOLUTION

Review

V. E. Dyakonova

Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, 119334 Moscow, Russia; e-mail: dyakonova.varvara@gmail.com

The data on postmitotic instability of neuronal DNA, which have been reported in the last decade, are changing the theoretical landscape not only of neuroscience, but more broadly, of biology. A. M. Olovnikov

suggested in 2003 that it is the DNA of neurons that can be the “initial substrate of aging”. The current data significantly increases the likelihood of this hypothesis. How does neuronal DNA accumulate damage, in what regions of the genome, what factors contribute to its accumulation, and how can they be associated with aging and the life span? These questions will be considered in the review. In addition, instability of the neuronal DNA had apparently been accompanied by a search for various ways to reduce the biological costs of brain function in Metazoan evolution. Phenomena such as sleep, an increase in the number of neurons in the vertebrate brain evolution, adult neurogenesis, distributed neuronal activity, somatic polyploidy, RNA editing in cephalopods can be reconsidered in the light of “DNA plasticity-instability trade-off” in neurons. The topic is of obvious importance not only for fundamental neuroscience, but also for translational medicine.

Keywords: nervous system, neuronal DNA, postmitotic mutagenesis, DNA repair, lifespan, epigenetics, evolution of the nervous system