

ПАМЯТЬ ПЛАНАРИИ КАК МОДЕЛЬ ПАМЯТИ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. К. Б. Асланиди*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290 Пущино, Московская область, Россия

*E-mail: kbaslanidi@gmail.com

Поступила в редакцию 21.12.2018 г.

Приведены определения основных видов биологической памяти, удовлетворяющие представлениям специалистов разных биологических и медицинских дисциплин. Показано, что биологическая память многоклеточного организма является генетической памятью. Генетическая память определяется общей для всех клеток последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК и строго индивидуальными для каждой клетки эпигенетическими модификациями. Это означает, что иммунная память и нейронная память являются частями генетической памяти. Более того, генетическая память на уровне организма включает генетическую память клеток всех органов и систем организма, но и генетическую память симбионтов и паразитов. На молекулярном уровне процессы получения, хранения и использования информации об изменениях окружающей среды осуществляются механизмами эпигенетического перепрограммирования ДНК, включающими процессы метилирования и деметилирования ДНК, некодирующие РНК и модификации гистонов. Многочисленные эксперименты позволяют утверждать, что процессы накопления, хранения и использования информации об изменениях окружающей среды у человека и высших позвоночных демонстрируют большое сходство с таковыми не только у беспозвоночных, но даже у растений. Планарии являются единственным организмом, позволяющим исследовать эпигенетические механизмы обратимой дифференцировки и механизмы регенерации мозга в условиях *in vivo*. Это означает, что модель регенерирующей планарии может уверенно использоваться для тестирования фармакологических препаратов или для разработки новых методов лечения людей. Приведенные факты позволяют надеяться, что исследования эпигенетических преобразований на необластах планарий помогут в будущем разрешить самые интригующие загадки современной биологии, такие как парадоксальность избыточности генома и непостижимость молекулярных основ обучения и памяти.

Ключевые слова: память, стволовые клетки, эпигенез, пресноводные планарии, человек

DOI: 10.1134/S030117981902005X

ВВЕДЕНИЕ

В процессе сопоставления экспериментальных результатов, полученных на планариях и человеке, а также связанных с ними представлений обнаружилось, что специалисты разных биологических дисциплин по-разному определяют такое понятие как “память”. Более того, терминологии специалистов по молекулярной биологии, врачей-иммунологов или специалистов по высшей нервной деятельности существенно отличается от терминологии специалистов по зоологии беспозвоночных. Очевидно, что для преодоления терминологических затруднений необходимо было ввести строгие определения основных рассматриваемых понятий, удовлетворяющие потребности специалистов перечисленных дисциплин.

Определение памяти в широком смысле этого слова должно основываться на параметрах, которые можно измерять как у человека, так и у планарии, и даже у растений. Таким параметром яв-

ляется информация [46], определяемая как сведения об объектах и явлениях окружающей среды, их параметрах, свойствах и состоянии, которые воспринимают живые организмы и неживые информационные системы в процессе жизнедеятельности или их работы [61]. В принципе, в основе процессов накопления и хранения информации может лежать любой физический или биологический эффект, обеспечивающий приведение элементов системы к двум или более устойчивым состояниям [65]. В вычислительной технике в основе работы запоминающего устройства используются полупроводниковые элементы, обеспечивающие два устойчивых состояния [65]. Вопрос о природе и о количестве устойчивых состояний в биологических системах на сегодняшний день активно дискутируются. В частности, рассматриваются возможности накопления, хранения и использования информации об изменениях окружающей среды в виде эпигенетических модификаций.

Так или иначе, но биологическая память индивида должна обеспечивать накопление, хранение и использование информации об изменениях окружающей среды. Информация, накопленная в процессе эволюции, содержится в последовательности нуклеотидов молекулы ДНК, а информация, накопленная в процессе жизнедеятельности организма, содержится в структуре ДНК и гистонных белков. Важно отметить, что разные типы клеток способны накапливать, сохранять и использовать только определенную специфическую информацию об окружающей среде. Специфика воспринимаемой клеткой информации определяется чувствительностью конкретной клетки к параметрам, свойствам и состояниям окружающей среды.

Традиционно рассматриваются разные виды биологической памяти, связанные с разными типами клеток и систем организма. Биологическая память включает иммунную память, формируемую клетками иммунной системы, нейронную память, связанную с клетками нервной системы и генетическую память, не имеющую связи с какой-либо конкретной системой организма. По определению иммунная память — это способность иммунной системы распознавать вредоносное воздействие и инициировать соответствующий иммунный ответ [56], нейронная память — это свойство конкретного подмножества нейронов или синапсов в нейронной сети организма, способного проявить пластичность, необходимую для накопления и хранения информации об изменениях внешней среды [58]. При этом, генетическая память записана в каждой клетке организма и стабильно сохраняется при митозе или мейозе [54].

На основании приведенных определений память можно в самом широком смысле определить как способность системы накапливать, сохранять и использовать информацию о внешних воздействиях. В таком определении память свойственна всем живым существам, как животным, так и растениям. Если биологическая память индивида обеспечивает накопление, хранение и использование информации об изменениях окружающей среды, то память неодушевленных объектов способна только накапливать и сохранять информацию о внешних воздействиях, но не способна использовать накопленную информацию.

Анализ многочисленных проявлений разных видов биологической памяти, полученных на плоских червях — планариях (*Invertebrata, Planariidae*), а также на человеке и высших позвоночных (*Vertebrata, Mammalia*), позволяет сделать системные общеприродные обобщения. Ниже будет показано, что все перечисленные виды биологической памяти обеспечивают накопление, хранение и использование информации об изменениях

окружающей среды. При этом, информация, накопленная в процессе эволюции, содержится в последовательности нуклеотидов молекулы ДНК, а информация, накопленная в процессе жизнедеятельности организма, содержится в виде эпигенетических изменений в структуре ДНК и гистонных белков.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Стволовые клетки имеются у всех многоклеточных организмов. Важнейшими свойствами стволовых клеток, отличающими их от специализированных клеток, являются способности к пролиферации и к обратимой дифференцировке. Происхождение стволовых клеток имеет много общего у самых разных многоклеточных организмов. Бластомеры, возникающие после слияния мужской и женской половых клеток, являются тотипотентными стволовыми клетками, которые в процессе онтогенеза могут дифференцироваться во все типы клеток организма. В процессе формирования эмбриона эти клетки многократно делятся и приобретают первичную дифференцировку. На этом этапе плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки дают начало плюрипотентным стволовым клеткам костного мозга, которые, в свою очередь дифференцируются во все типы клеток иммунной системы и клеток крови [59]. При этом, плюрипотентные стволовые клетки проникают в головной мозг еще до формирования гематоэнцефалического барьера и получают специализацию глиальных клеток.

Кроме того, плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки дают начало многим, но уже не всем — узкоспециализированным мультипотентным стволовым клеткам организма, которые, в свою очередь, способны пролиферировать и дифференцироваться в специализированные клетки различных органов и тканей. Узкоспециализированные региональные мультипотентные стволовые клетки тканеспецифичны и присутствуют во всех тканях организма взрослого человека. Однако региональные стволовые клетки человека представлены в органах и тканях очень небольшой популяцией, что затрудняет их исследование *in vivo*. С другой стороны, взрослые стволовые клетки пресноводных планарий, называемые необластами, составляют до 30% от общего количества клеток организма, что во многих случаях позволяет использовать необласти в качестве модели стволовых клеток человека [109].

Если тканеспецифичные мультипотентные стволовые клетки присутствуют во всех органах и тканях взрослого человека, то плюрипотентные стволовые клетки присутствуют, в частности, в костном мозге. Необласти планарий плюрипотентны, и также распределены практически по всему организму червя за исключением неболь-

шой области перед глазами и области глотки [14, 31]. Необласти способны дифференцироваться во все типы специализированных клеток этого организма [31, 99, 103, 109]. Современные исследования [103] подтвердили ранние наблюдения, что необласти планарий после фагоцитирования поврежденных клеток приобретают первичную специализацию и мигрируют в бластему, где дифференцируются до специализированных клеток [5, 12]. Возможен и обратный процесс, в частности, показано, что после имплантации всего одного не-областа в планарию, лишенную всех не-областов после жесткого рентгеновского облучения, все ее клетки – как дифференцированные, так и стволовые – становились потомками одной-единственной имплантированной стволовой клетки [109].

В отличие от планарий способность к регенерации у млекопитающих низкая и с возрастом снижается. Важно отметить, что стволовые клетки человека после определенных генетических манипуляций [102, 115], также как и необласти планарии [9, 31, 109], могут не только дифференцироваться до уровня узкоспециализированных клеток, но и дедифференцироваться, меняя свою потенцию от мультипотентных до плюрипотентных.

Все процессы изменения статуса клетки, как у планарий, так и у человека, осуществляются посредством обратимых эпигенетических модификаций. Хотя генетический код идентичен во всех клетках организма, каждый тип клеток обладает собственным комплектом генов, отобранных специфическим эпигенетическим механизмом. Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов у всех многоклеточных организмов определяют закономерности экспрессии генов во время нормально-го развития, а также при регенерации.

У человека и высших животных эпигенетические модификации под воздействием окружающей среды могут приводить к перепрограммированию самых разных соматических клеток взрослого организма и приводить, в частности, к развитию опухоли [25]. Способность стволовых клеток взрослого организма к перепрограммированию в настоящее время активно используется в регенерационной медицине [23, 27, 102, 115]. Современная медицина пытается использовать регенерационную способность клеток и тканей человека не только для определения биологического возраста индивида, но и для увеличения продолжительности его жизни [42]. Недавние достижения в области регенеративной медицины показали, что направленное преобразование соматических клеток взрослого организма в эмбриональные плюрипотентные клетки способствует омоложению. В последнее десятилетие было показано, что функции клеток млекопитающих могут быть перепрограммированы различными факторами стимулирую-

ющих плюрипотентность в различных типах клеток, как *in vitro*, так и *in vivo* [23]. В частности, нейроны, полученные из эмбриональных или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (после двухнедельной принудительной экспрессии определенного фактора транскрипции) дифференцируются и после трансплантации в мозг мыши. Образую синаптические связи и интегрируясь в существующие нейронные сети [115]. Такие модели нейронов человека используются для исследования заболеваний и скрининга лекарственных препаратов. Ведутся интенсивные работы по созданию искусственных легких на основе эпителиальных стволовых клеток легких [102], а также работы по восстановлению суставов при ревматоидном артрите с использованием мезенхимальных стволовых клеток, которые способны дифференцироваться в полноценный хрящ [27].

Таким образом, у всех многоклеточных организмов в процессе онтогенеза оплодотворенная яйцеклетка (тотипотентная стволовая клетка) осуществляет процесс получения информации об изменениях окружающей среды, процесс хранения этой информации в виде обратимых эпигенетических изменений в структуре ДНК и гистонных белков и процесс использования информации в виде дифференцировки в разные типы плюрипотентных стволовых клеток. Плюрипотентные стволовые клетки, получая информацию об изменениях окружающей их среды, сохраняют эту информацию в виде новых эпигенетических изменений, а затем дифференцируются в мультипотентные стволовые клетки или узкоспециализированные клетки взрослого организма [59]. Процесс старения также связан с получением дифференцированными клетками взрослого организма информации об изменениях окружающей среды в виде обратимых эпигенетических изменений [38, 42]. У некоторых пресноводных планарий, размножающихся бесполом путем, онтогенез начинается с процесса регенерации головы [5, 9].

Рассмотренные выше экспериментальные результаты позволяют утверждать, что все клетки взрослых многоклеточных организмов используют эпигенетические механизмы в процессе жизнедеятельности для обратимой дифференцировки. При этом все клетки, как стволовые, так и дифференцированные клетки взрослого организма, различаются эпигенетическими модификациями, но обладают единой последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК. Это означает, что дифференцированные клетки взрослого организма только морфологически отличаются от стволовых клеток, а на уровне биохимии или молекулярной биологии все соматические клетки организма идентичны. Редким исключением могут явиться изменения в последовательности нуклеотидов при соматических мутациях в отдельных клетках.

Тот факт, что необласты планарий функционально практически не отличаются от плюрипотентных стволовых клеток человека и высших животных, позволяет использовать модель регенерирующей планарии для исследования механизмов развития многих заболеваний и скрининга лекарственных препаратов.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ

Определенные затруднения возникают уже при самом определении генетической памяти как совокупности наследственных реакций, передаваемых субъекту через поколения посредством генов [6]. При этом понятие памяти употребляется для обозначения закодированной в генах склонности индивида к тем или иным видам поведения, которые он может реализовывать в повседневной жизни бессознательно [52]. В биологии генетическая память — это память, записанная в генетическом материале и стабильно наследуемая посредством деления клеток (митоз или мейоз) [54]. В психологии генетическая память присутствует при рождении, существует в отсутствие сенсорного опыта и включена в геном [55]. В этологии генетическая память обозначает наследование безусловных рефлексов у животных [64]. Генетической памятью у растений называют модификации хроматина и последующие изменения экспрессии определенных генов, вызванные изменениями окружающей среды [33, 41]. В частности, информация о температурных изменениях внешней среды зимой и при последующем потеплении накапливается в виде эпигенетических модификаций хроматина, что позволяет растениям с началом весны синхронизировать период цветения. Эта информация накапливается в каждой клетке каждого отдельного растения и не передается следующим поколениям [64].

Все перечисленные определения памяти предполагают использование генетической информации, накопленной организмом в процессе эволюции. Эта информация существует в виде последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК и используется не только для реализации безусловных рефлексов, но и для построения и поддержания структуры и функций организма.

Все клетки организма обладают одинаковой последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК (редким исключением могут явиться изменения последовательности нуклеотидов при соматических мутациях). При этом, каждому следующему поколению передается только информация, заключенная в последовательности нуклеотидов в ДНК и отсутствует информация о индивидуальном опыте, накопленном организмом в процессе жизнедеятельности. Однако, в процессе онтогенеза оплодотворенная яйцеклетка (тотипотентная стволовая клетка) осуществляет процесс получения

информации об изменениях окружающей среды. Процесс накопления информации об изменениях окружающей среды осуществляется в виде эпигенетических изменений в структуре ДНК и гистонных белков. Сравнительно недавно эпигенетическая модификация была определена как стабильно сохраняющийся фенотип, возникающий в результате структурных изменений в хромосоме без изменений в последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК [22]. Эпигенетические изменения происходят на хромосоме, состоящей из молекулы ДНК, закрученной вокруг октамера, состоящего, в свою очередь, из белков гистонов, и ограничивают доступ регуляторных белков к молекуле ДНК. Это позволяет экспрессироваться в конкретной клетке только определенным генам. Это структурно-молекулярные модификации [84]. И метилирование ДНК, и модификации гистонов участвуют в регуляции репрессии генов. Формы метилирования гистонов легко обратимы, а метилирование ДНК приводит к стабильной долговременной репрессии генов. Взаимодействие между метилированием ДНК и модификацией гистонов имеет важное значение для нормального развития, а также для перепрограммирования дифференцированных соматических клеток взрослого организма в процессе жизнедеятельности [25]. Различные типы стволовых и дифференцированных клеток взрослого организма могут благодаря эпигенетическим модификациям радикально различаться наборами генов, экспрессированных на основе неизменных геномных последовательностей. За последнее двадцать лет описаны эпигенетические модификации эмбриональных и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека и высших животных в процессе дифференцировки, а также эпигенетические изменения при онкологических заболеваниях [25]. Активно исследуются возрастные эпигенетические изменения [29, 36, 42].

В процессе онтогенеза плюрипотентные стволовые клетки, получая новую информацию об изменениях окружающей среды, сохраняют эту информацию в виде новых эпигенетических изменений в структуре ДНК и гистонных белков, а затем пройдя последний этап дифференцировки превращаются в узкоспециализированные клетки взрослого организма. При этом, все клетки организма, как стволовые, так и дифференцированные, обладают одинаковой генетической информацией, существующей в виде последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Если ген — это любой дискретный локус наследуемой последовательности нуклеотидов молекулы ДНК, который влияет на процесс жизнедеятельности организма либо как функционирующая молекула белка, либо как молекула РНК (*RNA*), осуществляющая регуляцию экспрессии генов [53], то транскрипт представляет собой одноцепочечную *RNA*, синтезирую-

Таблица 1. Геномы человека, крысы, мыши и планарий

Вид	Размер генома, 10^{-6} пар оснований	Количество генов	Количество транскриптов
Человек	3609000 [49]	~20376 [49]	203903 [49]
Крыса	3042340 [51]	~22250 [51]	41078 [51]
Мышь	3486950 [50]	~22628 [50]	136630 [50]
<i>S. mediterranea</i>	822534 [67]	~29850 [44]	46576 [47]
<i>Girardia tigrina</i>	1428150 [47, 66]	~22000 [111]	

ванную при транскрипции последовательности нуклеотидов с молекулы ДНК. При подготовке к трансляции для получения различных функциональных *RNA*, таких как матричные *mRNA*, транспортные *tRNA* и рибосомальные *rRNA*, транскрипт дополнительно модифицируется [60]. Таким образом, *RNA*, *tRNA* и *rRNA* являются транскриптами, модифицированными для выполнения специфических функций по биосинтезу белка. Транскриптами белок-кодирующих генов являются матричные *mRNA*, несущие информацию о аминокислотных последовательностях соответствующих белков, а транскриптами регуляторных генов являются различные типы *tRNA*, *rRNA* и сотни малых не кодирующих *ncRNAs* и микроРНК — *miRNAs*.

Количество генов обычно меньше, чем количество транскриптов, т. к. с одного и того же гена может синтезироваться несколько транскриптов. В таблице белок- кодирующие и регуляторные гены представлены совместно. Совокупность генов, содержащихся в гаплоидном наборе хромосом данного организма, называется геномом.

Размер эукариотического генома измеряют в парах нуклеотидов на гаплоидный геном ДНК. Геном многоклеточного организма, как планарии, так и человека, состоит из ДНК, содержащейся в ядре (в хромосомах) и митохондриальной ДНК. Размеры геномов и количество генов и количество транскриптов человека и животных, часто используемых в медико-биологических исследованиях, представлены в ряде банков данных [44, 45, 47, 49–51, 66, 67, 111]. Таблица 1 позволяет сопоставить параметры геномов человека, крысы, мыши и двух видов пресноводных планарий.

Из табл. 1 следует, что сложность организма человека по сравнению с организмом планарии не находит свое отражение в различии размеров геномов. В настоящее время подробно охарактеризованы молекулярные механизмы, с помощью которых продуктами одного гена могут являться несколько различных мРНК, и концепция “один ген — один фермент”, высказанная более 70 лет назад, требует существенного уточнения. В результате трансляции каждой из этих мРНК может синтезироваться несколько различных белковых продуктов, которые, в свою очередь, могут подвергаться различным посттрансляционным мо-

дификациям. При этом, к продуктам одного гена можно отнести несколько десятков изоформ белков, которые различны не только по структуре, но и по функциям.

Это означает, что важнейшие различия в сложности организации между человеком и планарией определяются механизмами, модулирующими активность генов, а также механизмами трансляции и посттрансляционных модификаций. Роль специфических структур и процессов, модулирующих активность генов, но не затрагивающих первичную структуру ДНК, на сегодняшний день активно исследуется. Более того, полная последовательность нуклеотидов генома человека, не говоря о геноме планарий, до сегодняшнего дня не определена. Все значения размеров геномов, а также количества транскриптов, мРНК и белков ненадежны и меняются очень быстро. В частности, в 2001 году предсказывалось, что у людей имеется до 40000 кодирующих белки генов, за период до 2011 года количество этих генов сократилось фактически в два раза, достигнув почти 20000 штук [47, 49], а к 2016 году приблизилось к 19000, что составляет около 1% генома [73]. Утверждается, что 99% человеческой ДНК, известные как “темная материя” генома, осуществляют регуляцию белоккодирующих генов. При этом, многие из элементов регуляторного генома являются избыточными, и поэтому удаление некоторых из них может не повлиять на экспрессию генов. Если в 2012 предполагалось, что функционально значимо около 80% не кодирующего белки генома, то по оценкам 2016 года количество функционально значимых регуляторных элементов генома уменьшилось до 10–20% [73]. Известно, что на экспрессию генов влияют транскрипты РНК и регуляторных белков, связанных с ДНК и упаковывающими ее гистонными белками, а также с РНК. К 2016 году стало очевидно, что исследование регуляторных элементов генома у человека значительно сложнее, чем предполагалось, в частности, количество регуляторных областей ДНК в геноме человека превышает 3000000 и содержит около 15000000 центров связывания для регуляторных белков. При этом, регуляторные гены, изменяющие вероятность трансляции, могут располагаться на больших расстояниях от гена, который они контролируют, что, конечно, еще более затрудняет их идентификацию.

цию. В частности, показано, что онкологическое заболевание — это эпигенетическая программа, которая может локализоваться в удаленных регионах хроматина, а не в близлежащих доступных для ферментов, репарирующих ДНК, областях [73].

Возможность использования генетической информации определяется доступностью конкретного гена к транскрипционному механизму клетки. Все клетки организма обладают одной и той же последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК, однако все разнообразие типов клеток организма определяется тем, что многие гены не могут экспрессироваться. Система управления экспрессией генов включает такие процессы, как метилирование ДНК, структурные модификации гистонов, ацетилирование, фосфорилирование, гликозилирование, действия разнообразных микроРНК и, возможно, другие пока не идентифицированные регуляторные элементы. Метилирование ДНК, в частности, является основной эпигенетической модификацией геномов позвоночных и играет важную роль в процессе эмбрионального развития [23, 93].

Сложность человеческого организма определяется наличием около 220 типов узко специализированных клеток [62], в то время, как у пресноводной планарии идентифицировано всего 12 типов зрелых дифференцированных клеток и около 50 промежуточных состояний необластов [96].

К 2016 году стало очевидно, что исследование регуляторных элементов генома у человека значительно сложнее, чем у дрожжей или червей, в частности, у планарий [73]. На экспрессию генов влияют транскрипты РНК и регуляторных белков, связанных с ДНК и РНК, а также эпигенетические сигнатуры — химические метки на ДНК и упаковывающих ее гистонных белках. Если промоторы, с которых начинается транскрипция, располагаются рядом с белок кодирующим геном, то регуляторные гены, изменяющие вероятность транскрипции, могут располагаться на больших расстояниях от гена, который они контролируют. Многие из элементов регуляторного генома являются избыточными, и поэтому удаление только одного из них может вызвать очевидное изменение или вообще не повлиять на экспрессию гена. Количество регуляторных областей ДНК в геноме человека превышает 3000000 и содержит около 15000000 центров связывания для регуляторных белков, называемых факторами транскрипции. Недавно обнаружен новый класс “экстракодирующих РНК”, влияющий на молчащие гены.

С другой стороны, пресноводные планарии, в частности, *Schmidtea mediterranea*, предоставляют уникальные возможности для определения транскриптов в отдельных клетках взрослого организма. На основании анализа транскриптов были идентифицированы гены, ответственные за меж-

видовые различия, и гены, ответственные за регенерацию, в частности, выявлена новая популяция мезенхимных клеток, а также новый тип клеток, участвующих в регенерации глаз. Эти результаты позволяют уверенно использовать планарий в качестве модели человеческого организма в норме и при различных патологиях, включая регенерацию [106]. Отметим, что из-за сложности объекта метод получения и анализа транскриптов от отдельных клеток, который использовался на регенерирующих планариях *Schmidtea mediterranea* [96], на клетках человека и высших животных пока не использовался. Объем предстоящей работы по исследованию регуляторных элементов генома у человека трудно переоценить [73].

Недавно была сделана попытка некоторого обобщения имеющегося экспериментального материала, для этого было предложено определение нового термина — сенома, как суммы всех сенсорных реакций отдельной клетки, которые зависят от чувствительности ее рецепторов к изменениям окружающей среды. В рамках терминологии, представленной во Введении, сеном является информацией об изменениях окружающей среды, накопленной конкретной клеткой в процессе жизнедеятельности. На разных этапах онтогенеза эта информация зависит от изменений окружающей конкретную клетку среды, от типа имеющихся рецепторов и их чувствительности. Другими словами, сеном — это информация в виде эпигенетических модификаций, накопленных конкретной соматической клеткой в процессе жизнедеятельности организма. Авторы утверждают, что только триединство сенома, эпигенома и генома позволит выявить истинную природу информационной архитектуры отдельной клетки, которая позволяет коммуникативную сборку клеток в форме разумных многоклеточных организмов [19].

В последние десятилетия выясняется, что система управления экспрессией множества генов нуждается во множестве специфических ферментов. Ведутся интенсивные поиски этих ферментов, однако, даже критерии поиска на сегодняшний день не установлены [18, 89].

Таким образом, с уверенностью можно говорить только о том, что каждая хромосома представляет собой одну единственную молекулу ДНК и более 1/3 белок-кодирующих генов у планарий являются общими хотя бы с одним из таких организмов, как человек, мышь, дрозофила или нематода [47]. И это позволяет во многих случаях использовать необласты планарий в качестве удобной модели для исследования стволовых клеток человека и высших животных.

На основании рассмотренных выше экспериментальных результатов можно утверждать, что генетическая память — это свойство организма накапливать, хранить и использовать в процессе

жизнедеятельности информацию об изменениях внешней среды.

Генетическая память организма является системным процессом, в котором участвуют все клетки этого многоклеточного организма, как стволовые, так и дифференцированные. Генетическая память каждой конкретной клетки организма определяется, с одной стороны, последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК, а с другой стороны, эпигенетическими модификациями молекулы ДНК и гистонных белков, и строго индивидуальна. Действительно, каждая клетка организма берет начало от оплодотворенной яйцеклетки, обладающей полным геномом, накопленным в процессе эволюции. Эта единая для всех клеток организма последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК сохраняется без изменения в течении всего времени функционирования каждой клетки и через половые клетки передается следующим поколениям. Однако, изменения окружающей среды у каждой конкретной клетки уникальны, что и определяет уникальность ее эпигенетических модификаций.

Важно отметить, что генетическая память каждой клетки, в том числе клеток иммунной системы и клеток нервной системы, определяется и общей для всех клеток последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК и строго индивидуальными эпигенетическими модификациями. Это означает, иммунная память и нейронная память являются частными случаями генетической памяти. Более подробно свойства этих частей генетической памяти будут представлены ниже.

ИММУННАЯ ПАМЯТЬ

Иммунитет представляет собой сбалансированное состояние многоклеточного организма, обладающего адекватной биологической защитой для борьбы с инфекциями и другими нежелательными внешними вторжениями [43]. Иммунной памятью называется процесс накопления, сохранения и использования информации о вредоносных воздействиях, в частности о чужеродных антигенах. Использование информации о вредоносном воздействии заключается в развитии гораздо более быстрого и более сильного ответа при повторном появлении ранее обнаруженного вредоносного антигена [48]. Иммунная память создается клетками иммунной системы. Иммунная система состоит из нескольких типов клеток. Дифференцировка плюрипотентных стволовых клеток костного мозга приводит к появлению лимфоидных и миелоидных стволовых клеток. При дифференцировке лимфоидных стволовых клеток возникают Т-киллеры, Т-хелперы, плазмочиты и клетки памяти. Дифференцировка миелоидных стволовых клеток приводит к появлению нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и

тучных клеток, а также моноцитов, которые, в свою очередь, дифференцируются в дендритные клетки и макрофаги.

Иммунная память организма формируется набором специализированных клеток иммунной системы. Клетками иммунологической памяти служат Т- и В-лимфоциты, которые различаются по набору рецепторов, находящихся на их поверхности, и выполняют различные функции. Т-лимфоциты проходят созревание в тимусе и распознают клетки, несущие чужеродные антигены, и уничтожают их после непосредственного контакта. В-лимфоциты созревают в костном мозге и ответственны за продукцию антител. После взаимодействия с антигеном В-лимфоциты пролиферируют [68]. Большинство полученных В-лимфоцитов специализируются на синтезе антител, и они живут всего несколько дней. Однако несколько активных В-лимфоцитов становятся клетками памяти, которые ждут повторного появления однажды обнаруженного антигена, чтобы очень быстро переключиться на продукцию соответствующих антител. Возможности иммунной памяти используются при вакцинации. Вакцины являются антигенными инфекционными агентами, которые не вызывают заболевания, а вызывают только иммунный ответ. В частности, антигены из мертвых бактерий стимулируют деление В-лимфоцитов [48].

Врожденная иммунная система обнаруживает и реагирует на самые различные опасности, включая инфекционные заражения, воспаления и злокачественную трансформацию. При этом рецепторы врожденной иммунной системы распознают определенный ограниченный набор патогенных лигандов или связанных с опасностью молекулярных структур. Связывание лиганда инициирует последующие сигнальные каскады и приводит к секреции цитокинов и интерферонов. В зависимости от типа рецептора и степени воздействия патогенных факторов активация может приводить и к гибели клеток иммунной системы. Врожденная иммунная память передается по наследству и существует в виде последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК [93].

В последние годы было убедительно показано, что иммунная память существует не только на базе последовательностей нуклеотидов в ДНК в виде врожденного иммунитета (adaptive immunity), но и организована эпигенетическим перепрограммированием, определяемым как изменение экспрессии генов в виде приобретенного иммунитета (trained immunity) [86]. Все иммунные и воспалительные реакции организма контролируются на клеточном уровне эпигенетическими механизмами [85].

Приобретенный иммунитет создает иммунологическую память, которая обеспечивает усиленный иммунный ответ организма при очередных

встречах с конкретным патогеном. Приобретенный иммунитет реализуется при перепрограммировании эпигенома в таких клетках иммунной системы как моноциты, макрофаги или естественные киллерные клетки. Приобретенная иммунная память представляет собой совокупность специфических структур и процессов, модулирующих активность генов, но не затрагивающих первичную структуру ДНК. Такая память формируется после взаимодействия организма с патогеном в процессе пролиферации и дифференцировки *T*- и *B*-лимфоцитов, специфичных для данного патогена. Долгоживущие *T*- и *B*-лимфоциты циркулируют с кровью и лимфой, обеспечивая организм антителами данной специфичности и иммунными комплексами [86]. Отметим, что клетки памяти *CD8 T*, являющиеся продуктом дифференцировки *T*-лимфоцитов, способны обеспечивать пожизненную иммунную память. Эти клетки обладают уникальной способностью обеспечивать пожизненный иммунитет против многих патогенов, содержащих макромолекулы, близкие по структуре макромолекулам организма. Эпигенетическое перепрограммирование иммунной памяти *T*-лимфоцитов является в настоящее время основным направлением для разработки современных методов вакцинации для лечения многих хронических вирусных инфекций и онкологических заболеваний [13]. Моноциты и макрофаги также способны пролиферировать и сохранять эпигенетические изменения, образовавшиеся после их стимуляции различными инфекционными или неинфекционными агентами, включая бактерии, грибы, а также вирусы. Увеличение численности этих клеток усиливает ответ врожденной иммунной системы на последующие воздействия [100].

Иммунная память организма является системным процессом, в котором участвуют не только клетки иммунной системы, но и клетки других органов и тканей, и даже клетки вредоносных микроорганизмов. Показана возможность взаимодействия между метаболическими путями вредоносных микроорганизмов и организма, в том числе и конкуренция за метаболиты между хозяином и бактериальными патогенами [88]. Возможны и другие взаимодействия, в частности, опухолевые клетки щитовидной железы продуцируют лактат, который влияет на гликолиз, глутаминолиз и синтез холестерина у макрофагов. Активация гликолиза у макрофагов приводит к продуцированию цитокинов, гибели клеток и развитию воспаления [18]. Очевидно, что идентификация и исследования таких межклеточных взаимодействий открывает конкретные терапевтические возможности.

Первые упоминания о стволовых клетках, как об элементах иммунной системы планарии относятся к 1986 г. Исследовался канцерогенез, индуцированный кадмием и форболовым эфиром у

планарии *Dugesia dorotocephala*. Пролиферация и дифференцировка трансформированных стволовых клеток до зрелых, но нефункциональных наблюдалась как в химически индуцированных, так и в трансплантированных опухолях. По мнению авторов амебозидные фагоциты являются предшественниками клеток иммунной системы планарии [39]. Недавно экспериментально показано, что функционирование врожденная иммунная память у планарий связана с необластами. При противостоянии инфекции планария, также как и человек, использует сигнальный каскад, зависящий от метилтрансферазы *Smed-setd8-1*-лизина. Это означает, что сохранение иммунной памяти на разных уровнях филогенетического развития предоставляет определенные возможности для понимания механизмов иммунитета у людей [72]. Идентифицированы четыре семейства последовательностей ДНК, которые могут реплицироваться и распространяться через геном хозяина. Эти последовательности имеют чрезвычайно высокое сходство с элементами в геномах других животных, включая несколько видов млекопитающих, ящерицу *Anolis carolinensis* и даже планарии *Schmidtea mediterranea* [87]. Выявлен ряд генов, потенциальных гомологов врожденной иммунной системы, которые активируются во время травмы и при регенерации у планарий и у человека [92]. У планарии *Dugesia japonica* идентифицирован кальций связывающий трансмембранный белок, который участвует в иммунных реакциях у млекопитающих [40], многофункциональный белок *DjPlac8*, участвующий, в частности, в иммунном ответе [90], а также лектиноподобный белок *DjCTL*, который участвует во врожденном иммунном ответе и играет важную роль на ранних этапах регенерации [35]. Показано, что инфицирование планарий стафилококком *Staphylococcus aureus* приводило к усилению врожденных иммунных ответов при повторном заражении по аналогии с клетками иммунной системы человека [72]. Более того, гены, ответственные за устойчивость к инфекции *S. aureus* у планарий, действуют через тот же, зависящий от метилтрансферазы *Smed-setd8-1*-лизина сигнальный каскад, что и гены человека.

Таким образом, иммунная система существует у всех многоклеточных организмов и защищает организм от вирусов, бактерий и различных веществ, несущих признаки чужеродности. Иммунная память у многоклеточных организмов создается специализированными клетками. Клетки иммунной системы осуществляют процессы получения, хранения и использования информации об изменениях окружающей среды с помощью соответствующих рецепторов. В процессе жизнедеятельности вредоносные воздействия по-разному модифицируют геномы отдельных клеток, что и определяет их окончательную уникаль-

ность. Таким образом, следует признать, что иммунная память организма является системным процессом, в котором участвуют многие клетки иммунной системы этого индивида. Более того, иммунной памятью кроме клеток иммунной системы обладают и другие типы клеток многоклеточного организма, в частности, соматические эпителиальные клетки мышей [84, 93] и клетки микроглии, которые являются резидентными иммунными клетками мозга [77]. Наличие иммунной памяти обнаружено и у растений, что подтверждается множеством экспериментальных данных, свидетельствующих об эпигенетических модификациях хромосом. У растений, также, как и у животных, метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующие РНК и другие эпигенетические механизмы регулируют экспрессию соответствующих генов и предотвращают повреждения от вредоносных воздействий [75, 98].

Важно отметить, что при всем многообразии ответов иммунной системы человека и высших животных на вредоносные внешние воздействия иммунная память любой отдельной клетки иммунной системы формируется из информации, заключенной в последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК и информации о эпигенетических модификациях молекулы ДНК и гистоновых белков, возникших в процессе жизнедеятельности. Эти эпигенетические модификации начинают возникать уже на первых этапах онтогенеза при первичной дифференцировке потомков оплодотворенной яйцеклетки и продолжаются при взаимодействии взрослого организма с вредоносными воздействиями. При этом разные типы клеток иммунной системы могут благодаря эпигенетическим модификациям радикально различаться наборами генов, экспрессированных на основе геномных последовательностей, общих для всех клеток организма. Однако, информация о конкретном вредоносном воздействии сохраняется только в ограниченной популяции клеток иммунной системы.

На клеточном уровне иммунная память реализуется на хромосоме, а на молекулярном уровне процессы получения, хранения и использования информации о вредоносном воздействии окружающей среды осуществляются динамическим комплексом ДНК и гистоновых белков. Иммунная память каждой конкретной специализированной клетки иммунной системы организма включает, кроме информации о последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК, и информацию об изменениях внешних воздействий в процессе жизнедеятельности, которая определяется эпигенетической модификацией ДНК и строго индивидуальна.

В процесс жизнедеятельности индивида количество разных типов клеток иммунной систе-

мы непрерывно меняется, что определяет изменения устойчивости организма к воздействиям, несущим признаки чужеродности. Информация о вредоносных воздействиях, накопленная индивидом в процессе жизнедеятельности и заключенная в эпигенетических модификациях молекулы ДНК, следующему поколению не передается.

Таким образом, иммунной памятью называют часть генетической памяти, которой обладают клетки иммунной системы, осуществляющие накопление, сохранение и использование информации об вредоносных изменениях окружающей среды, в частности о чужеродных антигенах. Иммунная память включает информацию о последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК и информацию об изменениях внешних воздействий в процессе жизнедеятельности, в том числе и о вредоносных воздействиях. В сигнальных каскадах, обеспечивающих иммунную память, имеется много ферментов общих как для человека, так и для планарии, что позволяет использовать неогласты планарии в качестве модели клеток иммунной системы человека.

НЕЙРОННАЯ ПАМЯТЬ

Традиционно физиологи и психологи называют памятью комплекс познавательных способностей и высших психических функций по накоплению, сохранению и воспроизведению знаний и навыков [63], или способность разума, посредством которой информация кодируется, сохраняется и извлекается по мере необходимости [57]. При таком определении нейронная память присуща исключительно высшим животным. Кроме того, подобное определение не позволяет сопоставить память человека и планарии, память субъекта и память неживого объекта. Однако, имеется большое количество экспериментальных данных свидетельствующих о способностях простых организмов, в частности, планарий к накоплению, сохранению и воспроизведению определенных навыков [8, 80, 104, 105]. Нейронная память продуцируется деятельностью нервной системы.

Нейронной памятью можно назвать часть генетической памяти индивида, которой обладают клетки нервной системы, осуществляющие накопление, сохранение и использование информации об изменениях окружающей среды. Отметим, что конкретная нервная или глиальная клетка способна накапливать, хранить и использовать только ту информацию о внешней среде, которую она может получить с помощью собственных рецепторов. У высших животных нейронная память необходима для реализации познавательных способностей и психических функций.

Несмотря на огромные различия в сложности структур и количестве клеток нервная система че-

ловека не отличается от нервной системы планарии по типам используемых клеточных элементов. Действительно, как нервная система человека, так и нервная система планарии, состоят и двух типов клеток: это высоко специализированные нейроны, обладающие электро- и хемовозбудимой мембраной, и стволовые клетки, способные пролиферировать и дифференцироваться. У человека взаимодействуют с нейронами клетки глии, а у планарий – плюрипотентные стволовые клетки необласты.

Сенсационные работы МакКоннелла, в которых утверждалась сама возможность обучения планарий, появились более 50 лет назад [79, 80]. Сам факт выработки условного рефлекса у беспозвоночных на световой сигнал, подкрепленный электрическим раздражением, вызывал сомнения и многократно перепроверялся многими исследователями. После многочисленных неудач эксперименты с обучением планарий во многих лабораториях были прекращены.

Однако, количественная регистрация поведенческих экспериментов с планариями [3, 8] позволила не только подтвердить результаты МакКоннелла, но и показать, что память декапитированных планарий восстанавливается после регенерации головного ганглия. В наших экспериментах регистрировались изменения площади проекции планарии при движении над фотосопротивлениями, включенными в разные плечи электрического моста. Включение света регистрировалось в виде излома на записи. Нарушение равномерного прямолинейного движения, вызванное включением электрического тока, приводило к резкому сокращению планарии и остановке поступательного движения, что регистрировалось в виде изменения угла наклона кривой на ленте самописца. В процессе обучения сокращение тела планарии возникало после светового сигнала, не дожидаясь включения электрического тока. Время между включением условного раздражителя (света) и началом двигательной реакции являлось количественным показателем обученности планарии. В этих экспериментах были подтверждены основные результаты работ МакКоннелла и было показано, что обученные, а затем декапитированные планарии сохраняли памятный след, что можно было зарегистрировать после восстановления головы [8, 104]. Эти эксперименты однозначно свидетельствовали о том, что память может храниться без связи с конкретными структурами нервной системы планарии. Более того, память восстанавливалась только после того, как необласты в бластеме дифференцировались до уровня нейронов, между которыми восстанавливались нервные связи. А тот факт, что регенерация головных ганглиев происходила целиком из необластов, мигрировавших в бластему после декапитации, свидетельствует о важной роли необ-

ластов в процессах накопления, хранения и использования информации, накопленной в процессе жизнедеятельности [9].

В последние годы стали появляться новые методы для регистрации поведения планарий [105, 108]. В частности, была разработана установка для количественной характеристики поведения планарий. В этой экспериментальной установке используется компьютерная система автоматического отслеживания положения свободно перемещающейся планарии при различных воздействиях. Установка позволяла обучать и тестировать одновременно 12 планарий [105]. Использование этой техники позволило подтвердить наши, казавшиеся в 80-х гг. невероятными, выводы о связи нейронной памяти со структурой нейронных связей, которая восстанавливалась после регенерации головного ганглия. Отметим, что памятный след сохранялся как при отрицательном подкреплении электрическим током [3, 8, 104], так и при положительном подкреплении пищей [105].

Традиционно считалось, что процесс обучения (накопления информации об изменениях внешней среды) представляет собой изменение силы связей между нейронами, после сочетания двух событий, происходящих в тесной временной близости [34]. У планарий процесс обучения требует многократного повторения воздействий [3, 8, 80], а у человека и высших животных в некоторых случаях, например, при выработке рефлекса активного избегания, достаточно однократного сочетания двух событий [10]. Эти различия можно объяснить тем фактом, что сложная нервная система человека и высших животных обладает структурами мозга, осуществляющими длительное потенцирование после прекращения действия факторов внешней среды. У высших животных важнейшую роль в этих процессах играет гиппокамп. Считается, что некоторые синапсы в нейронах с более высоким уровнем возбудимости будут подвергаться долгосрочному потенцированию с большей вероятностью [58]. Известно, что эффективность синаптической связи между нейронами или синаптическая пластичность изменяется в процессе накопления информации об изменениях внешней среды не только при длительной потенциации, но и при длительной депрессии, способствующей удалению ранее накопленной информации [16, 91].

В настоящее время широко признано, что информация об изменениях окружающей среды хранится в виде структуры синаптических связей, созданных в процессе накопления информации о внешнем воздействии. При этом, синапсы являются основными структурными и функциональными элементами мозга, которые регулируют потоки информации в нейронных сетях [78]. Это означает, что изменение силы связей между ней-

ронами посредством синаптической пластичности является необходимым и достаточным условием для накопления, хранения и использования информации о внешних воздействиях [107].

Отметим, что синаптическая пластичность зависит от расположения синапсов на теле нейрона и этот процесс контролируется глиальными клетками [77, 113]. Согласно альтернативной точки зрения синаптическая пластичность определяется изменениями плотности рецепторов на постсинаптической мембране некоторых нейронов [20].

Изменения структуры связей между нейронами в процессе обучения предполагает высокую чувствительность глиальных клеток к нейромедиаторам, что было показано почти 40 лет назад в прямых экспериментах [1, 2, 4]. Эти эксперименты проводились на глиальных клетках в органо-типической культуре сенсомоторной коры и гиппокампа 1–2 дневных крыс. Ионнофоретическая аппликация серотонина, норадrenalина, ацетилхолина, глутамата, ГАМК и ионов калия вызывала падение уровня люминесценции восстановленной формы никотинамид-адениндинуклеотид фосфата (*NADPH*) в цитоплазме отдельной глиальной клетки. При этом деполяризация мембраны наблюдалась только при аппликации ионов калия. На основании этих экспериментов было сделано заключение, что регистрируемое окисление *NADPH* свидетельствует об активации дыхательной цепи. Это означает, что клетки нейроглии проявляют чувствительность к нейромедиаторам и могут получать химические сигналы от синапсов, расположенных на том же или на соседних нейронах. Сопоставляя в реальном времени сигналы, полученные от разных источников, клетка глии, по-видимому, может принимать решение о сохранении или уничтожении конкретного синапса на дендрите нейрона.

Показано, что нейрогенез у высших животных также нарушает хранение уже существующей информации в нейронных сетях и одновременно способствует процессу накопления информации о новых внешних воздействиях [15]. Известно, что способность гиппокампа человека и высших животных к накоплению новой информации поддерживается постоянным нейрогенезом на протяжении всей жизни [15, 16]. Если нейрогенез у планарий связан с дифференцировкой неопластов, то у высших животных появление новых нейронов может определяться дифференцировкой мультипотентных стволовых клеток предшественников или трансдифференцировкой астроцитов. Недавно было показано, что астроциты крысы, индуцированные ишемией, могут трансдифференцироваться в зрелые нейроны. Эти эпигенетические модификации, изменяющие статус клетки, связаны с экспрессией микроРНК, в частности miR-365 [82].

У пресноводных планарий нейрогенез является обычным явлением и особо выражен при регенерации головы [9, 17]. Поперечное сечение планарии приводит к повреждению нервных стволов, которые тянутся вдоль всего тела, можно ожидать, что травма приведет к распространению волны деполяризации по всему телу планарии. Свой вклад вносит и деполяризация, распространяющаяся через щелевые контакты от механически поврежденных клеток. Развивающийся окислительный стресс вызывает экспрессию генов, связанных с травмой, в частности, индуцирует развитие апоптической гибели клеток [9]. Окислительный стресс запускает также механизмы экзоцитоза у неопластов, которые начинают двигаться к поврежденным клеткам. После поглощения поврежденных клеток неопласты пролиферируют, а одна из дочерних клеток дифференцируется, в частности, в зрелый нейрон [5, 9].

Почти 50 лет понадобилось на то, чтобы получить прямое подтверждение гипотезы, высказанной МакКоннелом о важной роли молекул РНК в процессах обучения [79]. В недавних работах показано, что нейронная память определяется эпигенетическими изменениями, включающими, в частности, как некодирующие РНК, так и экстракодирующие РНК (*ecRNAs*) [21, 73, 101]. При этом, инъекция *ncRNAs*, выделенных из обученных моллюсков, позволяла заменить обучение у моллюсков *Aplysia* [21].

Нейрогормоны, обнаруженные у человека, есть и у планарий [37, 76]. У планарий описаны нейросекреторные клетки, синтезирующие факторы, которые оказывают влияние на различные процессы от регуляции размножения до регенерации, поведения и памяти [7, 11, 81]. Механизм действия нейрогормонов у беспозвоночных, как и у позвоночных, реализуется через аденилатциклазную систему в рамках комплекса “гормон–рецептор–аденилатциклаза” и приводит к образованию вторичного мессенджера цАМФ, который катализирует ряд реакций внутри клетки. Активность аденилатциклазной системы обнаружена и у пресноводных планарий [30].

Медиаторы, высвобождаемые клетками микроглии и астроцитами при воспалении, могут нарушить структуру нейронных сетей, что, в свою очередь может приводить к нарушению памяти [69]. Возрастные нарушения нейро-глиальной памяти связаны с метилированием многочисленных генов, как в нервных, так и в глиальных клетках [36]. Предполагается, что при болезни Альцгеймера переход от ранних нарушений памяти к необратимой нейродегенерации также связан с нарушениями иммунного гомеостаза [32].

Нарушения процесса обучения четко коррелируют с дисфункцией нейро-глиальных отношений. Хронический стресс у высших животных и у

людей изменяет активность ряда ферментов в гиппокампе, что ухудшает процессы накопления и хранения информации [74, 110]. Отметим, что когнитивные способности восстанавливались регулярными и длительными физическими упражнениями, т.е. активацией метаболизма за счет увеличения кровотока. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями плохо восстанавливаются после черепно-мозговой травмы даже после физических упражнений, что можно объяснить сердечной недостаточностью и невозможностью усилить кровоток при физических нагрузках [74].

Таким образом, нейронная память человека и высших животных на самом деле является нейро-глиальной памятью, в которой важнейшие функции накопления, хранения и использования информации в виде структуры нервной сети лежат не только на нейронах, но и на глиальных клетках. Нейро-глиальная память индивида является системным процессом, в котором задействовано большое число клеток организма. При этом как нервные, так и глиальные клетки, используя эпигенетические механизмы, осуществляют процессы получения, хранения и использования информации об изменениях окружающей среды. Более того, функционирование нервной системы модулируется активностью всех органов и тканей многоклеточного организма, что определяет системный характер нейронной памяти. У человека в процессах обучения и памяти участвуют микроглия и астроциты, а у планарии – необласты.

Нейронная память каждой конкретной клетки определяется, с одной стороны, последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК, а с другой стороны, эпигенетическими модификациями молекулы ДНК и гистонных белков, и строго индивидуальна. Если последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК одинакова для всех нервных и глиальных клеток, то эпигенетические модификации уникальны и определяются той информацией об изменениях окружающей среды, которая доступна конкретной клетке через имеющиеся рецепторы. На клеточном уровне нейронная память реализуется на хромосоме, где осуществляется накопление, сохранение только той информации об изменениях окружающей среды, которая доступна рецепторам конкретной клетки. На молекулярном уровне процессы получения, хранения и использования информации об изменениях окружающей среды осуществляются динамическим комплексом молекулы ДНК и гистоновых белков.

Со временем количество синаптических связей между нейронами уменьшается, что приводит к нарушениям памяти. Жесткие воздействия усугубляют этот процесс, а активация метаболизма способствует уменьшению деградации памяти. Это означает, что нарушения процессов хранения и использования информации связаны с

отключением отдельных элементов нейронных сетей и определяются нарушением функционирования или даже гибелью отдельных клеток, как нервных, так и глиальных.

Таким образом, нейро-глиальная память индивида является системным процессом, в котором участвуют многие нервные и глиальные клетки организма, а нейро-глиальная память каждой отдельной клетки строго индивидуальна, т.к. зависит от уникальной окружающей среды этой клетки. При этом информация о конкретном событии (энграмма памяти) сохраняется в ограниченной популяции нервных и глиальных клеток или в ограниченном количестве синаптических соединений нейронной сети. Информация об изменениях окружающей среды, накопленная индивидом в процессе жизнедеятельности и заключенная в эпигенетических модификациях молекулы ДНК, следующему поколению не передается.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ

На молекулярном уровне все виды биологической памяти хранятся в хромосомах и представляет собой нуклеопротеидные структуры в ядре клетки многоклеточного организма, включающие как последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК, так и эпигенетические изменения связи ДНК с белками в структуре хроматина. В целом структура ДНК достаточно стабильна. Первичная структура ДНК состоит из линейной последовательности нуклеотидов, которые связаны между собой фосфодиэфирными связями. Фосфат, сахар и нуклеиновые основания образуют комплексы с ионами щелочных металлов. Две нити ДНК удерживаются вместе водородными связями, а структура хроматина определяется взаимодействием ДНК с малыми белками – гистонами.

Стабильность этой структуры могут нарушить только различные мутации, приводящие к изменениям последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК, а также связанные с изменением структуры или числа хромосом. Однако мутации в половых клетках возникают достаточно редко. Это означает, что молекулярная структура ДНК, определяемая последовательностью нуклеотидов, сохраняет информацию о внешних воздействиях, в частности, о воздействии эволюции. Более того, имеются многочисленные экспериментальные подтверждения того, что время сохранения структуры ДНК может при определенных условиях во много раз превышать время жизни организма. Обычно после гибели организма ДНК расщепляется эндогенными нуклеазами. Процессы гидролиза и окисления минимальны в условиях обезвоживания останков или низких температур. Для восстановления древнюю ДНК перед секвенированием подвергают сложной специальной обра-

ботке. В частности, опубликованы результаты молекулярно-генетического анализа ископаемых останков не только человека, но и животных, растений и микроорганизмов, живших сотни, тысячи и даже миллионы лет назад [112]. Доказательством отсутствия существенных нарушений генома являются эксперименты с семенами смолевки *Silene stenophylla*. Использование методов культуры ткани *in vitro* и клонирования позволили получить цветущие и плодоносящие растения из семян, хранившихся в течении более 30 тыс. лет в вечной мерзлоте [114]. А некоторые последовательности нуклеотидов в ДНК *Homo sapiens* сохранилась в захоронениях, созданных не менее 300–400 тыс. лет назад [94].

С другой стороны, сравнительно недавно было показано, что все клетки многоклеточных организмов обладают молекулярными механизмами оперативного управления обратимой экспрессии отдельных генов. Экспрессия каждого конкретного гена определяется эпигенетическими механизмами, контролирующими доступ транскрипционного механизма клетки к молекуле ДНК, закрученную в хромосоме вокруг октамера, состоящего из белков гистонов. Основная функция гистонов состоит в том, чтобы ограничивать доступ регуляторных белков к ДНК, что позволяет экспрессироваться в конкретной клетке только определенным генам, что и определяет фенотип каждой ткани. Это означает, что каждый тип клеток обладает собственным комплектом генов, отобранных специфическим эпигенетическим механизмом, включающим легко обратимое метилирование гистонов и устойчивое метилирование ДНК, приводящее к стабильной долговременной репрессии генов. Взаимодействие между этими механизмами имеет важное значение для нормального развития, а также для перепрограммирования всех как соматических, так и стволовых клеток взрослого организма [25]. Всего лишь десять лет назад было сформулировано определение эпигенетического контроля геномной функции: “Эпигенетическая модификация – это стабильно сохраняющийся фенотип, возникающий в результате изменений в хромосоме без изменений в последовательности ДНК” [22]. На сегодняшний день признано, что эпигенетические механизмы контролируют различные функции организма, от определения судьбы клеток в онтогенезе до иммунных реакций, воспаления и обучения [85]. В частности, процесс метилирования ДНК регулирует экспрессию гена путем привлечения белков, препятствующих экспрессии гена, или путем ингибирования факторов транскрипции. В онтогенезе структура метилирования ДНК в геноме изменяется в результате динамического процесса, включающего метилирование и деметилирование *de novo*. В результате, дифференцированные клетки развивают стабильную и уникальную структуру метилирования

ДНК, которая осуществляет транскрипцию тканеспецифических генов. Процесс метилирования и деметилирования ДНК связан с такими эпигенетическими механизмами, как модификации гистонов и некодирующих РНК [83]. На сегодняшний день признано, что эпигенетические механизмы контролируют различные функции организма, от определения судьбы клеток в онтогенезе до иммунных реакций и воспаления [85]. Онкологическое перерождение соматических клеток также осуществляется эпигенетической программой [73].

Если последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК сохраняется на временах значительно превышающих жизнь индивида, то эпигенетические изменения происходят непрерывно. Общий уровень метилирования ДНК у человека увеличивается в течение первых нескольких лет жизни, а затем уменьшается [71]. Кроме того, считается, что и дисфункция митохондрий, в частности, изменение последовательности нуклеотидов у митохондриальной ДНК, может приводить к старению [95].

Эпителиальные клетки часто подвергаются воздействию патогенных факторов и, по аналогии с клетками иммунной системы, снабжены специальными рецепторами для распознавания потенциальной опасности и механизмами эпигенетического перепрограммирования ДНК [93]. Недавно показано, что эпителиальные клетки мышцей, подвергшиеся повреждению, сохраняют память об этом событии в виде изменений структуры хроматина, таких как эпигенетические модификации динамического комплекса ДНК и гистоновых белков [84]. Важно отметить, что воспалительная реакция эпителиальной ткани не требует присутствия специальных клеток иммунной системы, таких как макрофаги или Т-лимфоциты. Эпителиальные клетки поддерживают хромосомную доступность генов, активирующих воспалительный процесс, на молекуле ДНК для механизмов считывания, что обеспечивает ускорение экспрессии этих генов при повторной травме. Эти исследования позволяют предположить, что и другие типы клеток взрослого организма, в частности, клетки хорошо регенерирующей печени, также способны формировать память, аналогичную иммунной. С другой стороны, повышенная чувствительность всех типов клеток к многократным повреждениям, может повышать их восприимчивость к аутоиммунным и гиперпролиферативным расстройствам, включая рак [84]. Указанные процессы усиливаются с возрастом.

Старение организма характеризуется генетическими и эпигенетическими изменениями в геноме. Ранее рассматривалось только сокращение длины теломера и накопление мутаций из-за прогрессирующего дефицита в восстановлении повреждений ДНК. Эти изменения и сейчас оста-

ются ведущими причинами возрастных нарушений генома. Однако, в последнее десятилетие эпигенетические механизмы стали рассматриваться в качестве ключевых факторов, влияющих на возрастные изменения структуры и функции генома. Изменения таких механизмов как метилирование ДНК, модификации гистонов или некодирующие РНК влияют на транскрипцию генов, репликацию и восстановление ДНК, клеточный цикл, структуру и функцию теломер и центромер [38]. Для многих тканей и органов разработаны биомаркеры старения на основе эпигенетических изменений структуры ДНК [42].

Сохранение структуры ДНК и гистонных белков в хромосомах эпителиальных клеток мыши [84] аналогично сохранению эпигенетических изменений у клеток иммунной системы человека [86] и у необластов планарий [14, 72].

Генетическая память свойственна всем многоклеточным организмам от планарии до человека. При этом, можно утверждать, что как иммунная, так и нейронная память реализуются посредством эпигенетических преобразований, не затрагивающих последовательность нуклеотидов в ДНК. Процесс обучения, включающий накопление, хранение и использования информации об изменениях окружающей среды у человека и высших животных демонстрируют большое сходство с таковыми у беспозвоночных [24]. Такие изменения на уровне структуры молекулы ДНК в хромосоме могут сохраняться в ряде случаев неопределенно долго и фактически ничем не отличаются от сохранения формы у изогнутого медного провода.

Более десяти лет назад было показано тесное взаимодействие клеток нервной, эндокринной и иммунной систем. Иногда даже незначительная травма может генерировать сложную реакцию стресса, которая вовлекает ансамбль взаимосвязанных нервных, эндокринных и иммунных процессов [26]. Психологический стресс также, действуя на нейроэндокринную и иммунную системы пациентов, может способствовать обострению воспалительных ревматических заболеваний [27, 28]. Это означает, что нервные, эндокринные и иммунные процессы на молекулярном уровне связаны единым химическим языком, включающим нейротрансмиттеры, пептиды, цитокины и гормоны [26, 27]. Нейрогормоны, обнаруженные у планарий, известны и у человека. Эти гормоны оказывают влияние на процессы размножения [81], регенерации, поведения и памяти [7, 11]. Более того, механизмы действия нейрогормонов у планарий и у человека не различаются [97].

Все соматические клетки организма взаимодействуют между собой, в частности, было показано, что опухолевые клетки щитовидной железы продуцируют лактат, который, в свою очередь, вызывает глубокие изменения в метаболизме

макрофагов, в частности, в гликолизе, глютаминолизе и синтезе холестерина. Увеличение аэробного гликолиза у макрофагов приводит к продуцированию цитокинов. Таким образом, гликолиз в опухолевых клетках вызывает перепрограммирование эпигенома у макрофагов, приводит к их гибели и развитию воспаления [18]. Более того, показано наличие взаимодействия между метаболическими путями микроорганизмов и организма, за которые возникает конкуренция между хозяином и бактериальными патогенами [88]. Это означает, что генетическая память на уровне организма включает генетическую память клеток всех систем и тканей организма, но и генетическую память симбионтов и паразитов.

Следует отметить, что планарии являются единственным организмом, позволяющим исследовать эпигенетические механизмы обратимой дифференцировки и механизмы регенерации мозга в условиях *in vivo* [14, 105]. При этом многочисленные эксперименты позволяют утверждать, что процессы накопления, хранения и использования информации об изменениях окружающей среды у человека и высших позвоночных демонстрируют большое сходство с таковыми не только у беспозвоночных, но даже у растений [24, 33, 41, 70]. Это означает, что модель регенерирующей планарии может уверенно использоваться, в частности, для тестирования фармакологических препаратов или для разработки методов лечения стволовыми клетками дегенеративных нарушений головного мозга у пожилых людей [14, 105].

Таким образом, все клетки многоклеточного организма, используя эпигенетические механизмы, осуществляют процессы получения, хранения и использования информации об изменениях окружающей среды. Основные интегративные механизмы, обеспечивающие функционирование всех многоклеточных живых организмов, во многом схожи.

Вне клетки молекулярные структуры ДНК, как определяемая последовательностью нуклеотидов, так и структура молекулы ДНК в хромосоме, могут хранить информацию о внешних воздействиях на временах, превышающих время жизни организма. Это означает, что способность молекулы ДНК к сохранению структуры ничем не отличаются от способности неживого объекта сохранять форму после прекращения внешнего воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в работе экспериментальные результаты позволяют утверждать, что важнейшая роль всех клеток любого многоклеточного организма заключается в накоплении, хранении и использовании информации об изменениях состояния окружающей среды. Это означает, что генетическая память, свойственная всем без исклю-

чения клеткам организма является универсальной биологической памятью, включающей иммунный и нейроглиальный компоненты.

Действительно, иммунная память, как у человека, так и у планарии, является системным процессом, в котором участвуют разные типы клеток. Нейро-глиальная память организма также является системным процессом, в котором задействовано большое число как нервных, так и глиальных клеток.

Все виды биологической памяти многоклеточного организма определяется не только и не столько последовательностью нуклеотидов общего для всех клеток генома, сколько совокупностью специфических структур и процессов, модулирующих активность генов, но не затрагивающих первичную структуру ДНК. Это означает, что все разнообразие типов клеток и все множество состояний любой дифференцированной клетки взрослого организма определяется наборами генов, которые могут в ней экспрессироваться в данный момент.

На клеточном уровне иммунная память реализуется на клетках иммунной системы, нейроглиальная память — на клетках нервной системы, а генетическая память — на всех соматических клетках организма. Это означает, что как иммунная память, так и нейроглиальная память являются частными случаями биологической памяти, основанной на получении, хранении и использовании информации об изменениях окружающей среды.

Иммунная память отличается от нейроглиальной памяти информацией об изменениях окружающей среды, получаемой специализированной клеткой, соответственно клетками иммунной или нервной системы. При этом механизмы хранения информации об изменениях окружающей среды у всех видов биологической памяти идентичны.

По определению биологическая память многоклеточного организма является системным процессом, в котором участвуют все клетки индивида. Очевидно, что на организменном уровне биологическая память может хранить информацию о внешних воздействиях на временах, не превышающих время жизни индивида. В процессе жизнедеятельности может происходить как гибель некоторых клеток иммунной системы [86], так и нарушения синаптических связей между некоторыми нейронами [91, 107], что приводит к нарушениям иммунной и нейронной компонент биологической памяти. Жесткие воздействия усугубляют эти процессы, а активация метаболизма способствует прекращению деградации биологической памяти [32, 36, 74]. Это означает, что на клеточном уровне, как иммунная память, так и нейронная память в принципе обратимы, но могут хранить информацию о внешних воздействи-

ях на временах, не превышающих время жизни организма.

На молекулярном уровне все виды биологической памяти используют информацию, заключенную в последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК и доступную транскрипционному аппарату конкретной клетки благодаря уникальным эпигенетическим модификациям комплекса ДНК и гистоновых белков. При этом, на молекулярном уровне все виды биологической памяти могут хранить информацию о внешних воздействиях на временах, существенно превышающих время жизни организма [94, 112, 114]. Это означает, что молекулярные структуры ДНК по способности накапливать и сохранять информацию о внешних воздействиях не отличаются от неживых объектов, таких как пластилин или медная проволока.

Все рассмотренные в работе виды биологической памяти обеспечивают накопление, хранение и использование информации об изменениях окружающей среды. При этом, информация, накопленная в процессе эволюции, содержится в последовательности нуклеотидов молекулы ДНК, а информация, накопленная в процессе жизнедеятельности организма, содержится в виде эпигенетических изменений в структуре ДНК и гистонных белков. Как стволовые, так соматические клетки взрослых многоклеточных организмов используют эпигенетические механизмы в процессе жизнедеятельности для обратимой дифференцировки.

Не смотря на многочисленные различия, основные интегративные механизмы, обеспечивающие функционирование всех многоклеточных организмов основаны на использовании информации, заключенной в последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК, модифицированной эпигенетическими изменениями. Эти эпигенетические модификации, отражающие изменения окружающей среды в процессе онтогенеза, связаны с обратимой дифференцировкой стволовых клеток и во многом схожи. Это означает, что необласти планарий могут быть адекватной моделью стволовых клеток человека при исследовании клеточных механизмов адаптации, регуляции или патологии. Представленные в работе экспериментальные факты позволяют надеяться, что именно необласти помогут в будущем разрешать самые интригующие загадки современной биологии, такие как парадоксальность избыточности генома и непостижимость молекулярных основ обучения и памяти.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Асланиди К.Б.* Теоретические и экспериментальные оценки взаимосвязи электрофизиологических и редокс-характеристик клеток нейроглии. Автореферат дисс. ... канд. физ.-мат. наук. Пушкино, 1984.

2. *Асланиди К.Б.* Метаболическая регуляция ионно-осмотического гомеостаза нейроглии. В сб.: “Функции нейроглии”, труды международного симпозиума. Тбилиси, “Мецниереба”, 1987. С. 146–154.
3. *Асланиди К.Б., Тирас Х.П.* Метод графической регистрации движения планарий. В кн.: “Вопросы биологической и медицинской техники”. Т. 5. ред. Надарейшвили К.Ш. Тбилиси, 1980. С. 108–113.
4. *Асланиди К.Б., Чубаков А.Р.* Экспериментальный подход к исследованию взаимосвязи электрических и метаболических показателей клеток нервной ткани. В кн.: Вопросы биологической и медицинской техники. Тбилиси. Мецниереба, 1980. С. 541–549.
5. *Богоровская Г.И.* Регенерация нервной системы планарий *Iritia tenuis*. Цитология. 1969. 11. 972 с.
6. *Головин С.Ю.* Словарь практического психолога. М.: АСТ Харвест., 1998.
7. *Сахарова Н.Ю., Гордон Р.Я.* Нейросекреторная активность в период регенерации планарий // Онтогенез. 1981. Т. 12. С. 152–154.
8. *Тирас Х.П., Асланиди К.Б.* Установка для графической регистрации поведения планарий // Журн. высш. нервн. деят. 1981. Т. 31. № 4. С. 874–877.
9. *Тирас Х.П., Асланиди К.Б.* Две популяции плюрипотентных стволовых клеток у планарии *Girardia tigrina* // Биологические мембраны. 2015. Т. 32. № 5–6. С. 1–8.
10. *Федосова Е.А., Фоломкина А.А., Куликов М.А., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Базян А.С.* Механизмы развития и интеграции нервных процессов: возрастная динамика развития абсансной эпилепсии, изменение концентрации моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс WAG/Rij и Wistar, динамика нарушения процессов обучения и памяти // Нейрохимия. 2017. Т. 34. № 4. С. 317–326.
11. *Шейман И.М., Балобанова Э.Ф.* Пептидные нейрорегоромоны беспозвоночных // Успехи современной биологии. 1986. Т. 101. № 2. С. 203–212.
12. *Шейман И.М.* Регуляторы морфогенеза и их адаптивная роль. М.: Наука, 1984. 174 с.
13. *Abdelsamed H.A., Zebley C.C., Youngblood B.* Epigenetic Maintenance of Acquired Gene Expression Programs during Memory CD8 T Cell Homeostasis // Front Immunol. 2018 Jan. 18; 9: 6. eCollection 2018. doi 10.3389/fimmu.2018.00006
14. *Adler_C.E., Sánchez Alvarado A.* Types or States? Cellular Dynamics and Regenerative Potential // Trends Cell Biol. 2015. Nov.; 25(11): 687–96. Epub 2015 Oct. 1. doi 10.1016/j.tcb.2015.07.008
15. *Akers K.G. et al.* Hippocampal Neurogenesis Regulates Forgetting During Adulthood and Infancy // Science. 09 May 2014; V. 344. Issue 6184. P. 598–602. doi 10.1126/science.1248903
16. *Alam M.J. et al.* Adult Neurogenesis Conserves Hippocampal Memory Capacity // J. Neurosci. 2018 Jul. 9. pii: 2976–3017. [Epub ahead of print]. doi 10.1523/JNEUROSCI.2976-17.2018
17. *Almuedo-Castillo M. et al.* JNK controls the onset of mitosis in planarian stem cells and triggers apoptotic cell death required for regeneration and remodeling // PLoS Genet. 2014. Jun. 12; 10(6):e1004400. doi 10.1371/journal.pgen.1004400
18. *Arts R.J. et al.* Transcriptional and metabolic reprogramming induce an inflammatory phenotype in non-medullary thyroid carcinoma-induced macrophages // Oncoimmunology. 2016. Sep. 9; 5(12):e1229725. eCollection 2016. doi 10.1080/2162402X.2016.1229725
19. *Baluska F., Miller W.B.* Senomic View of the Cell: Senome versus Genome // Communicative & integrative biology. 2018. № 11(3).
20. *Bazyan A.S. et al.* Long-term reduction of benzodiazepine receptor density in the rat cerebellum by acute seizures and kindling and its recovery 6 months later by a pentylentetrazole challenge // Brain Res. 2001. V. 888. № 2. P. 212–220.
21. *Bédécarrats A. et al.* RNA from Trained *Aplysia* Can Induce an Epigenetic Engram for Long-Term Sensitization in Untrained *Aplysia* // eNeuro. 2018. May/June. 5(3) e0038–18. 1–11.
22. *Berger S.L. et al.* An operational definition of epigenetics // Genes Dev. 2009. 23: 781–783.
23. *Beyret E. et al.* Elixir of Life: Thwarting Aging With Regenerative Reprogramming // Circ Res. 2018. Jan. 5; 122(1): 128–141. doi 10.1161/CIRCRESAHA.117.311866
24. *Burrell B.D., Sahley C.L.* Learning in simple systems. Curr Opin Neurobiol // 2001 Dec.; 11(6): 757–64.
25. *Cedar H., Bergman Y.* Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms // Nat Rev Genet. 2009 May; 10(5): 295–304. doi 10.1038/nrg2540
26. *Chapman C.R. et al.* Pain and Stress in a Systems Perspective. Reciprocal Neural, Endocrine and Immune Interactions // J. Pain. 2008 Feb.; 9(2): 122–145. Published online 2007. Dec. 21. doi 10.1016/j.jpain.2007.09.006
27. *De Bari C.* Are mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis the good or bad guys? // Arthritis Res Ther. 2015 May 1; 17:113. doi 10.1186/s13075-015-0634-1
28. *De Brouwer S.J.M. et al.* Experimental stress in inflammatory rheumatic diseases: a review of psychophysiological stress responses // Arthritis Res Ther. 2010; 12(3): R89. Published online 2010 May 17. PMID: PMC2911873 doi 10.1186/ar3016
29. *Declerck K., Vanden Berghe W.* Back to the future: Epigenetic clock plasticity towards healthy aging // Mech Ageing Dev. 2018 Sep.; 174: 18–29. Epub 2018 Jan. 11. doi 10.1016/j.mad.2018.01.002
30. *Dougan P.M. et al.* Gene organization and expression of a neuropeptide Y homolog from the land planarian *Arthurdendyus triangulatus* // J. Compar. Neurol. 2002. V. 454. № 1. С. 58–64.
31. *Eisenhoffer G.T. et al.* Molecular analysis of stem cells and their descendants during cell turnover and regeneration in the planarian *Schmidtea mediterranea* // Cell Stem Cell. 2008 Sep. 11; 3(3): 327–39. doi 10.1016/j.stem.2008.07.002
32. *Frere S., Slutsky I.* Alzheimer’s Disease: From Firing Instability to Homeostasis Network Collapse // Neuron. 2018 Jan. 3; 97(1): 32–58. doi 10.1016/j.neuron.2017.11.028
33. *Friedrich T. et al.* Chromatin-based mechanisms of temperature memory in plants // Plant Cell Environ. 2018 Jun. 19. [Epub ahead of print]. doi 10.1111/pce.13373

34. *Gallistel C.R., Balsam P.D.* Time to rethink the neural mechanisms of learning and memory // *Neurobiol Learn Mem.* 2014 Feb.; 108: 136–44. Epub 2013 Dec. 3. doi 10.1016/j.nlm.2013.11.019
35. *Gao L. et al.* The role of a novel C-type lectin-like protein from planarian in innate immunity and regeneration // *Dev Comp Immunol.* 2017 Feb.; 67: 413–426. Epub 2016 Aug. 23. doi 10.1016/j.dci.2016.08.010
36. *Gasparoni G. et al.* DNA methylation analysis on purified neurons and glia dissects age and Alzheimer's disease-specific changes in the human cortex // *Epigenetics Chromatin.* 2018 Jul. 25; 11(1): 41. doi 10.1186/s13072-018-0211-3
37. *Gibbs M.E.* Role of Glycogenolysis in Memory and Learning: Regulation by Noradrenaline, Serotonin and ATP // *Front Integr Neurosci.* 2016 Jan. 19; 9:70. eCollection 2015 doi 0.3389/fnint.2015.00070
38. *Gonzalo S.* Epigenetic alterations in aging // *J. Applied Physiology.* 2010. V. 109. № 2: 586–597. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00238.2010>.
39. *Hall F. et al.* Neoplastic transformation in the planarian: II. Ultrastructure of malignant reticuloma // *J. Exp. Zool.* 1986 Nov.; 240(2): 229–44.
40. *Han Y. et al.* Identification and characterization of a phospholipid scramblase encoded by planarian *Dugesia japonica* // *Gene.* 2017 Feb. 20; 602: 43–49. Epub 2016 Nov. 18. doi 10.1016/j.gene.2016.11.029
41. *He Y., Li Z.* Epigenetic Environmental Memories in Plants: Establishment, Maintenance, and Reprogramming // *Trends Genet.* 2018 Aug. 22. pii: S0168-9525(18)30127-6. [Epub ahead of print]. doi 10.1016/j.tig.2018.07.006
42. *Horvath S. et al.* Epigenetic clock for skin and blood cells applied to Hutchinson Gilford Progeria Syndrome and ex vivo studies // *Aging (Albany NY).* 2018 Jul. 26; 10(7): 1758–1775. doi 10.18632/aging.101508
43. http://en.wikipedia.ru/wiki/Immune_memory (Дата обращения: 22.10.2018.).
44. http://parasite.wormbase.org/Schmidtea_mediterranea_prjna12585/Info/Index (Дата обращения: 04.08.2018.).
45. <http://planmine.mpi-cbg.de/planmine/report.do?id=2000001#ad-image-0> (Дата обращения: 04.08.2018.).
46. <http://terme.ru/termin/informacija.html> (Дата обращения: 22.10.2018.).
47. <http://www.biology-pages.info/H/HGP.html> (Дата обращения: 04.08.2018.).
48. http://www.brainkart.com/article/Immune-Мemory-and-Vaccination_13818/(Дата обращения: 22.10.2018.).
49. http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Annotation (Дата обращения: 04.08.2018.).
50. http://www.ensembl.org/Mus_musculus/Info/Annotation (Дата обращения: 04.08.2018.).
51. http://www.ensembl.org/Rattus_norvegicus/Info/Annotation (Дата обращения: 04.08.2018.).
52. <http://www.grc-eka.ru/eto/geneticheskaya-ramyat.html> (Дата обращения: 22.10.2018.).
53. <https://en.wikipedia.org/wiki/Gene> (Дата обращения: 22.10.2018.).
54. [https://en.wikipedia.org/wiki/Genetic_memory_\(biology\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Genetic_memory_(biology)) (Дата обращения: 29.10.2018.).
55. [https://en.wikipedia.org/wiki/Genetic_memory_\(psychology\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Genetic_memory_(psychology)) (Дата обращения: 25.10.2018.).
56. https://en.wikipedia.org/wiki/Immunological_memory (Дата обращения: 29.10.2018.).
57. <https://en.wikipedia.org/wiki/Мemory> (Дата обращения: 29.10.2018.).
58. https://en.wikipedia.org/wiki/Neuronal_memory_allocation (Дата обращения: 24.10.2018.).
59. https://en.wikipedia.org/wiki/Stem_cell (Дата обращения: 22.10.2018.).
60. <https://en.wikipedia.org/wiki/Transcript> (Дата обращения: 22.10.2018.).
61. <https://investments.academic.ru/1012/Информация> (Дата обращения: 28.10.2018.).
62. https://ru.wikipedia.org/wiki/стволовые_клетки (Дата обращения: 29.10.2018.).
63. <https://ru.wikipedia.org/Память> (Дата обращения: 22.10.2018.).
64. [https://wiki2.org/en/Genetic_memory_\(biology\)](https://wiki2.org/en/Genetic_memory_(biology)) (Дата обращения: 22.10.2018.).
65. <https://www.kazedu.kz/referat/132505> (Дата обращения: 29.10.2018.).
66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/?term=Girardia+tigrina> (Дата обращения: 04.08.2018.).
67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/?term=Schmidtea+mediterranea> (Дата обращения: 04.08.2018.) (Дата обращения: 29.10.2018.).
68. <https://www.ronl.ru/lektsii/biologiya/849709/>(Дата обращения: 22.10.2018.).
69. *Ising C., Heneka M.T.* Functional and structural damage of neurons by innate immune mechanisms during neurodegeneration // *Cell Death Dis.* 2018. Jan. 25; 9(2): 120. doi 10.1038/s41419-017-0153
70. *Iwasaki M.* Chromatin resetting mechanisms preventing transgenerational inheritance of epigenetic states // *Front Plant Sci.* 2015 May 27; 6: 380. eCollection 2015. doi 10.3389/fpls.2015.00380
71. *Jones M.J. et al.* DNA methylation and healthy human aging // *Aging Cell.* 2015 Dec.; 14(6): 924–32. Epub 2015 Apr. 25. doi 10.1111/acel.12349
72. *Keating S.T. et al.* Planarians SET New Paths for Innate Immune Memory // *EBioMedicine.* 2017 Jun.; 20: 7–8. Published online 2017 May 5. PMID: PMC5478199 doi 10.1016/j.ebiom.2017.05.007
73. *Kelly Rae Chi.* The dark side of the human genome // *Nature.* 2016. V. 538. P. 275–277.
74. *Kim D.M., Leem Y.H.* 2016. Chronic stress-induced memory deficits are reversed by regular exercise via AMPK-mediated BDNF induction // *Neuroscience.* Jun. 2; 324: 271–285. Epub 2016 Mar. 11. doi 10.1016/j.neuroscience.2016.03.019
75. *Liu J. et al.* Genetic and epigenetic control of plant heat responses // *Front Plant Sci.* 2015 Apr. 24; 6: 267. eCollection 2015. doi 10.3389/fpls.2015.00267
76. *Logue S.F., Gould T.J.* The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition // *Pharmacol Biochem Behav.* 2014. Aug; 123: 45–54. doi 10.1016/j.pbb.2013.08.007

77. *Marin I., Kipnis J.* Learning and memory ... and the immune system // *Learn Mem.* 2013 Sep. 19; 20(10): 601–6. doi 10.1101/lm.028357.112
78. *Mayford M. et al.* Synapses and memory storage // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Jun. 1; 4(6). pii: a005751. doi 10.1101/cshperspect.a005751
79. *McConnell J.V.* Specific factors influencing planarian behavior // In: *Chemistry of Learning*, N.-Y. Plenum Press. 1967. P. 217–233.
80. *McConnell J.V.* Comparative physiology: learning in invertebrates // *Annu. Rev. Physiol.* 1966. V. 28. P. 107–136.
81. *Miyashita H. et al.* Effects of 17 β -estradiol and bisphenol A on the formation of reproductive organs in planarians // *Biol Bull.* 2011 Feb.; 220(1): 47–56.
82. *Mo J.L. et al.* MicroRNA-365 modulates astrocyte conversion into neuron in adult rat brain after stroke by targeting Pax6 // *Glia.* 2018 Jul.; 66(7): 1346–1362. Epub 2018 Feb. 16. doi 10.1002/glia.23308
83. *Moore L.D. et al.* DNA Methylation and Its Basic Function // *Neuropsychopharmacology.* 2013 Jan.; 38(1): 23–38. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521964/>).
84. *Naik S. et al.* Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage // *Nature.* 2017. Oct. 26; 550(7677): 475–480. Epub 2017 Oct. 18. doi 10.1038/nature24271
85. *Neal M., Richardson J.R.* Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration // *Biochim Biophys Acta.* 2018 Feb.; 1864(2): 432–443. Epub 2017 Nov. 4. doi 10.1016/j.bbadis.2017.11.004
86. *Netea M.G. et al.* Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease // *Science.* 2016 Apr. 22; 352(6284): aaf1098. Epub 2016 Apr 21. doi 10.1126/science.aaf1098
87. *Novick P. et al.* Independent and parallel lateral transfer of DNA transposons in tetrapod genomes // *Gene.* 2010 Jan. 1; 449(1–2): 85–94. Epub 2009 Sep 10. doi 10.1016/j.gene.2009.08.017
88. *Olive A.J., Sasseti C.M.* Metabolic crosstalk between host and pathogen: sensing, adapting and competing // *Nat Rev Microbiol.* 2016 Apr.; 14(4): 221–34. Epub 2016 Mar. 7. doi 10.1038/nrmicro.2016.12
89. *Onal P. et al.* Gene expression of pluripotency determinants is conserved between mammalian and planarian stem cells // *EMBO J.* 2012 Jun. 13; 31(12): 2755–69. Epub 2012 Apr. 27. doi 10.1038/emboj.2012.110
90. *Pang Q. et al.* Identification and characterization of a novel multifunctional placenta specific protein 8 in *Dugesia japonica* // *Gene.* 2017 May 20; 613: 1–9. Epub 2017 Feb. 20 doi 10.1016/j.gene.2017.02.024
91. *Peineau S. et al.* Synaptic plasticity modulation by circulating peptides and metaplasticity: Involvement in Alzheimer's disease // *Pharmacol Res.* 2018 Apr.; 130: 385–401. Epub 2018 Feb. 6. doi 10.1016/j.phrs.2018.01.018
92. *Peiris T.H. et al.* Innate immune system and tissue regeneration in planarians: an area ripe for exploration // *Semin Immunol.* 2014 Aug.; 26(4): 295–302. Epub 2014 Jul. 28 doi 10.1016/j.smim.2014.06.005
93. *Pelka K., De Nardo D.* Emerging Concepts in Innate Immunity // *Methods Mol Biol.* 2018; 1714: 1–18. doi 10.1007/978-1-4939-7519-8_1
94. *Pilipenko A.S. et al.* MtDNA Haplogroup A10 Lineages in Bronze Age Samples Suggest That Ancient Autochthonous Human Groups Contributed to the Specificity of the Indigenous West Siberian Population // *PLoS ONE.* 2015. 10(5): e0127182.
95. *Pinto M., Moraes C.T.* Mechanisms linking mtDNA damage and aging // *Free Radic Biol Med.* 2015 Aug.; 85: 250–8. Epub 2015 May 13. doi 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.005
96. *Plass M. et al.* Cell type atlas and lineage tree of a whole complex animal by single-cell transcriptomics // *Science* 25 May 2018; V. 360. Issue 6391, eaaq1723 doi 10.1126/science.aaq1723
97. *Ramakrishnan L. et al.* Galantamine reverses scopolamine-induced behavioral alterations in *Dugesia tigrina* // *Invert Neurosci.* 2014 Sep; 14(2): 91–101. Epub 2014 Jan. 9. doi 10.1007/s10158-013-0167-8
98. *Ramirez-Prado J.S. et al.* Plant Immunity: From Signaling to Epigenetic Control of Defense // *Trends Plant Sci.* 2018 Sep.; 23(9): 833–844. Epub 2018 Jun. 30. doi 10.1016/j.tplants.2018.06.004
99. *Reddien P.W.* Specialized progenitors and regeneration // *Development.* 2013. V. 140. P. 951–957.
100. *Rusek P. et al.* Infectious Agents as Stimuli of Trained Innate Immunity // *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Feb. 3; 19(2). pii: E456. doi 10.3390/ijms19020456
101. *Savell K.E. et al.* Extra-coding RNAs regulate neuronal DNA methylation dynamics // *Nature Communications* volume 7, Article number: 12091 (2016).
102. *Schilders K.A. et al.* Regeneration of the lung: Lung stem cells and the development of lung mimicking devices // *Respir Res.* 2016 Apr. 23; 17: 44. doi 10.1186/s12931-016-0358-z
103. *Scimone M.L. et al.* Neoblast specialization in regeneration of the planarian *Schmidtea mediterranea* // *Stem Cell Reports.* 2014; 3: 339–352. doi 10.1016/j.stemcr.2014.06.001
104. *Sheiman I.M., Tiras Kh.P.* Memory and morphogenesis in Planarians and Beetle. // In: “Russian Contributions to Invertebrate Behavior”. Eds. C. Abramson, Z. Shuranova, Yu. Burmistrov, Praeger Publishers, Westport, Connecticut, USA, 1996. P. 43–76.
105. *Shomrat T., Levin M.* An automated training paradigm reveals long-term memory in planarians and its persistence through head regeneration // *J. Exp. Biol.* 2013 Oct. 15; 216(Pt 20): 3799–810. Epub 2013 Jul. 2. doi 10.1242/jeb.087809
106. *Swapna L.S. et al.* Comparative transcriptomic analyses and single-cell RNA sequencing of the freshwater planarian *Schmidtea mediterranea* identify major cell types and pathway conservation // *Genome Biol.* 2018 Aug. 24; 19(1): 124. doi 10.1186/s13059-018-1498-x
107. *Takeuchi T. et al.* The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence // *Philos Trans R Soc. Lond B Biol. Sci.* 2013 Dec. 2; 369(1633): 20130288. Print 2014 Jan. 5. doi 10.1098/rstb.2013.0288
108. *Talbot J., Schötz E-M.* Quantitative characterization of planarian wild-type behavior as a platform for screen-

- ing locomotion phenotypes // *J. Experimental Biology* 2011 214: 1063–1067; doi 10.1242/jeb.052290
109. *Wagner D.E. et al.* Clonogenic neoblasts are pluripotent adult stem cells that underlie planarian regeneration // *Science*. 2011. V. 332. P. 811–816.
110. *Wearick-Silva L.E. et al.* Running during adolescence rescues a maternal separation-induced memory impairment in female mice: Potential role of differential exon-specific BDNF expression // *Dev Psychobiol*. 2017 Mar.; 59(2): 268–274. Epub 2016 № 3. doi 10.1002/dev.21487
111. *Wheeler N.J. et al.* Functional analysis of *Girardia tigrina* transcriptome seeds pipeline for anthelmintic target discovery // *Parasit Vectors*. 2015 Jan. 20; 8: 34. doi 10.1186/s13071-014-0622-3
112. *Willerslev E. et al.* Diverse Plant and Animal Genetic Records from Holocene and Pleistocene Sediments // *Science* 02 May 2003: V. 300. Issue 5620. P. 791–795. doi 10.1126/science.1084114
113. *Wu Y. et al.* Microglia: dynamic mediators of synapse development and plasticity // *Trends Immunol*. 2015 Oct.; 36(10): 605–13. doi 10.1016/j.it.2015.08.008
114. *Yashina S. et al.* Regeneration of whole fertile plants from 30000-y-old fruit tissue buried in Siberian permafrost // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, February, 21, 2012.
115. *Zhang Y. et al.* Rapid single-step induction of functional neurons from human pluripotent stem cells // *Neuron*. 2013 Jun. 5; 78(5): 785–798. doi 10.1016/j.neuron.2013.05.029

Memory of the Planary as a Model of Human Memory

K. B. Aslanidi*

*Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Theoretical and Experimental Biophysics,
Russian Academy of Sciences 142290 Pushchino, Moscow Region, Russia*

*e-mail: kbaslanidi@gmail.com

Received December 21, 2018

The definitions of the main types of biological memory that satisfy the views of specialists from different biological and medical disciplines are given. It has been shown that the biological memory of a multicellular organism is a genetic memory. Genetic memory is determined by a common nucleotide sequence in DNA molecule for all cells and epigenetic modifications that are strictly individual for each cell. This means that immune memory and neural memory are parts of genetic memory. Moreover, genetic memory at the organism level includes the genetic memory of cells of all organs and systems of the body, but also the genetic memory of symbionts and parasites. At the molecular level, the processes of obtaining, storing and using information about environmental changes are carried out by the mechanisms of epigenetic reprogramming of DNA, including DNA methylation and demethylation processes, non-coding RNA and histone modifications. Numerous experiments suggest that the processes of accumulation, storage and use of information about environmental changes in humans and higher vertebrates demonstrate a great similarity with those not only in invertebrates, but even in plants. Planaria are the only organism that allows to investigate the epigenetic mechanisms of reversible differentiation and the mechanisms of brain regeneration *in vivo* conditions. This means that the regenerating planarian model can be confidently used to test pharmacological preparations or to develop new treatments for people. These facts allow us to hope that studies of epigenetic transformations on planarian neoplasts will help in the future to solve the most intriguing puzzles of modern biology, such as the paradox of the genome redundancy and the incomprehensibility of the molecular bases of learning and memory.

Keywords: memory, stem cells, epigenesis, freshwater planarian, human