

Сокращает ли  
активность нейронов  
продолжительность  
жизни?



Школа 179, 9 февраля 2020



Zullo, J.M., Drake, D., Aron, L. *et al.* **Regulation of lifespan by neural excitation and REST.**

*Nature* **574**, 359–364 (2019)

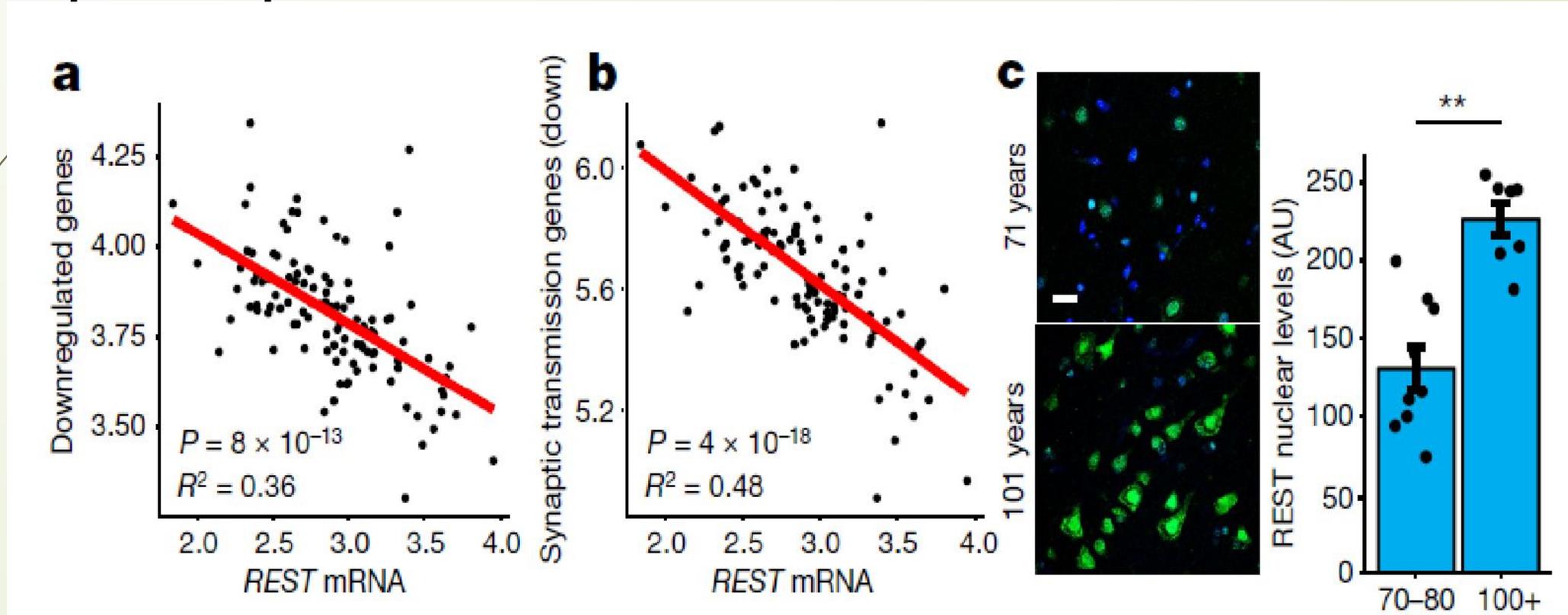
**РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НЕЙРОНАЛЬНЫМ ВОЗБУЖДЕНИЕМ и белком REST.**

16 October 2019

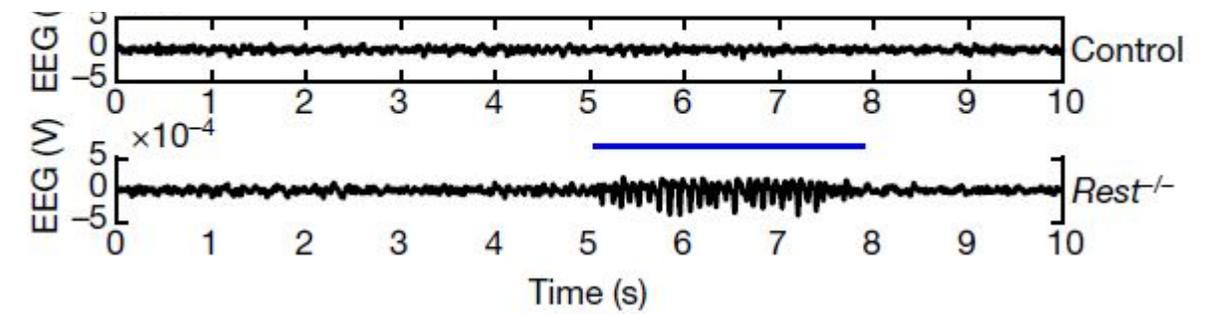
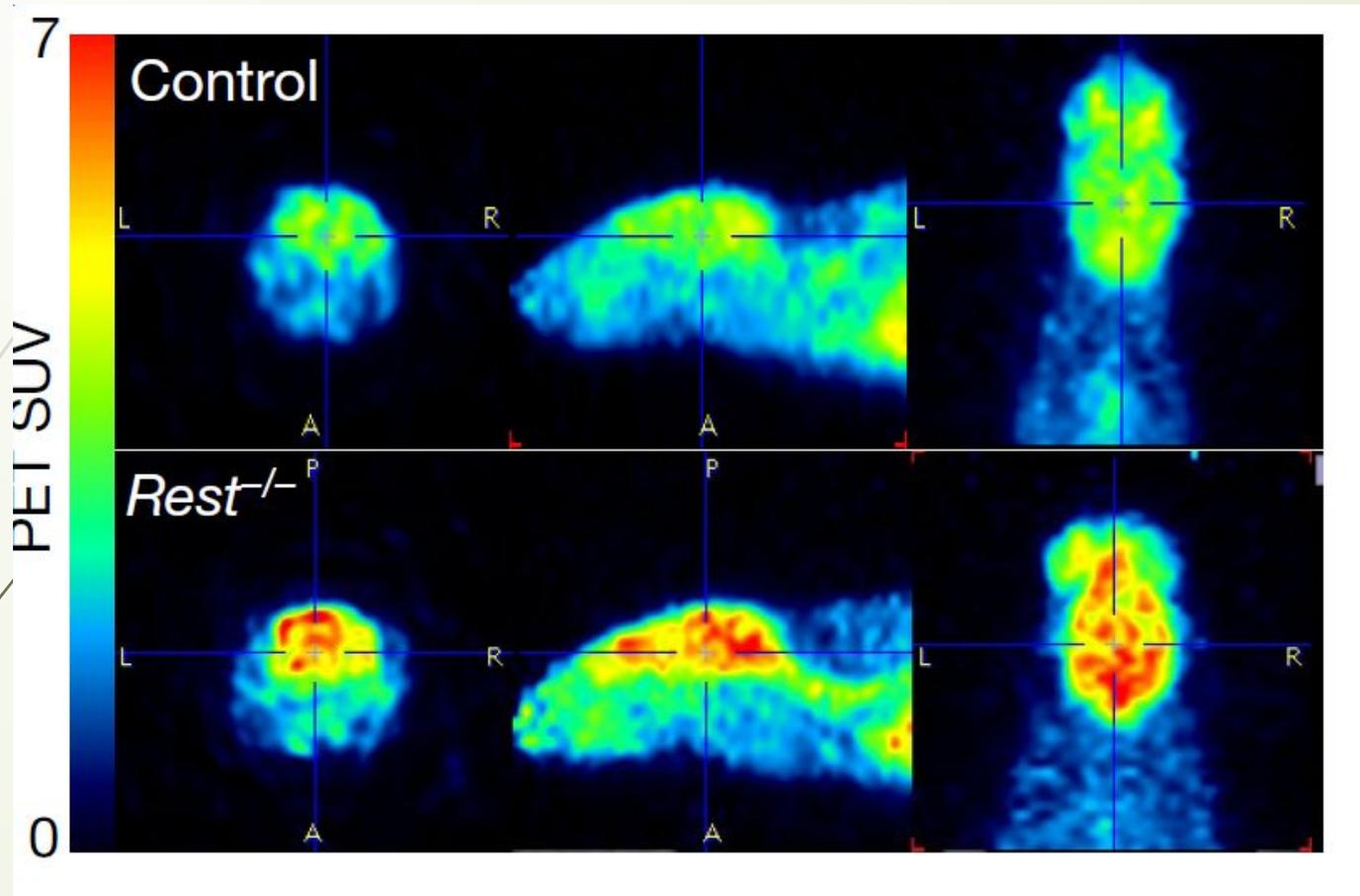
**Moderation of neural excitation promotes longevity**

Общее возбуждение нейронов является основным фактором, определяющим продолжительность жизни, оно ниже у долгожителей и выше у умерших в более раннем возрасте людей

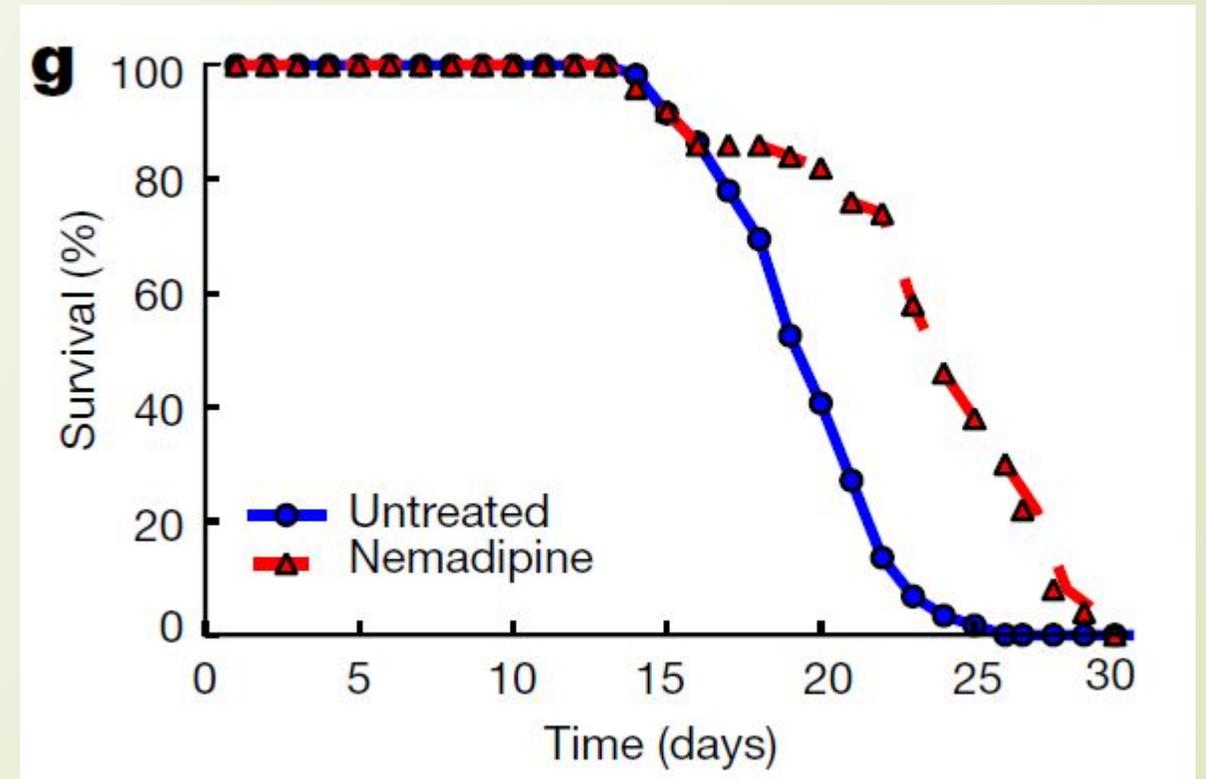
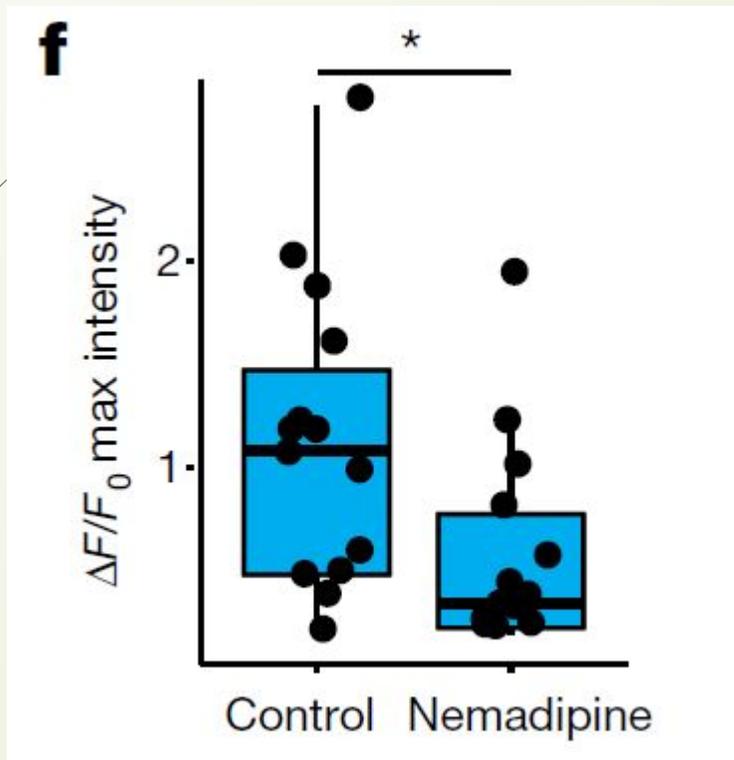
Соотношение между уровнем матричной РНК белка-репрессора REST (по оси x) и усредненным пулом мРНК генов, имеющий сайт связывания REST и характеризующихся пониженной активностью у долгожителей (ось y). С, увеличение содержания REST в ядрах нейронов 100 летних долгожителей.



# Мыши, без гена REST. Более возбудимые.

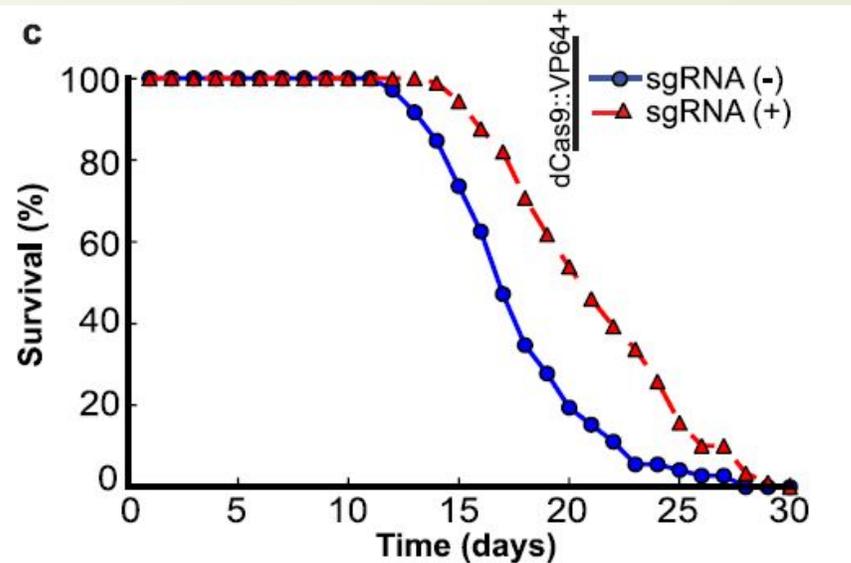
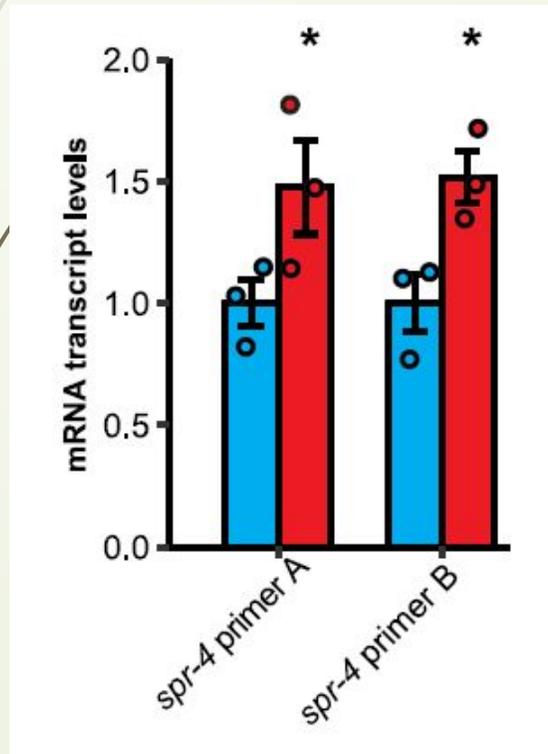


Нематоды *C. elegans*,  
обработанные веществами,  
снижающими возбуждение,  
дольше живут



# Генно-модифицированные нематоды с повышенной экспрессией гена-ортолога REST

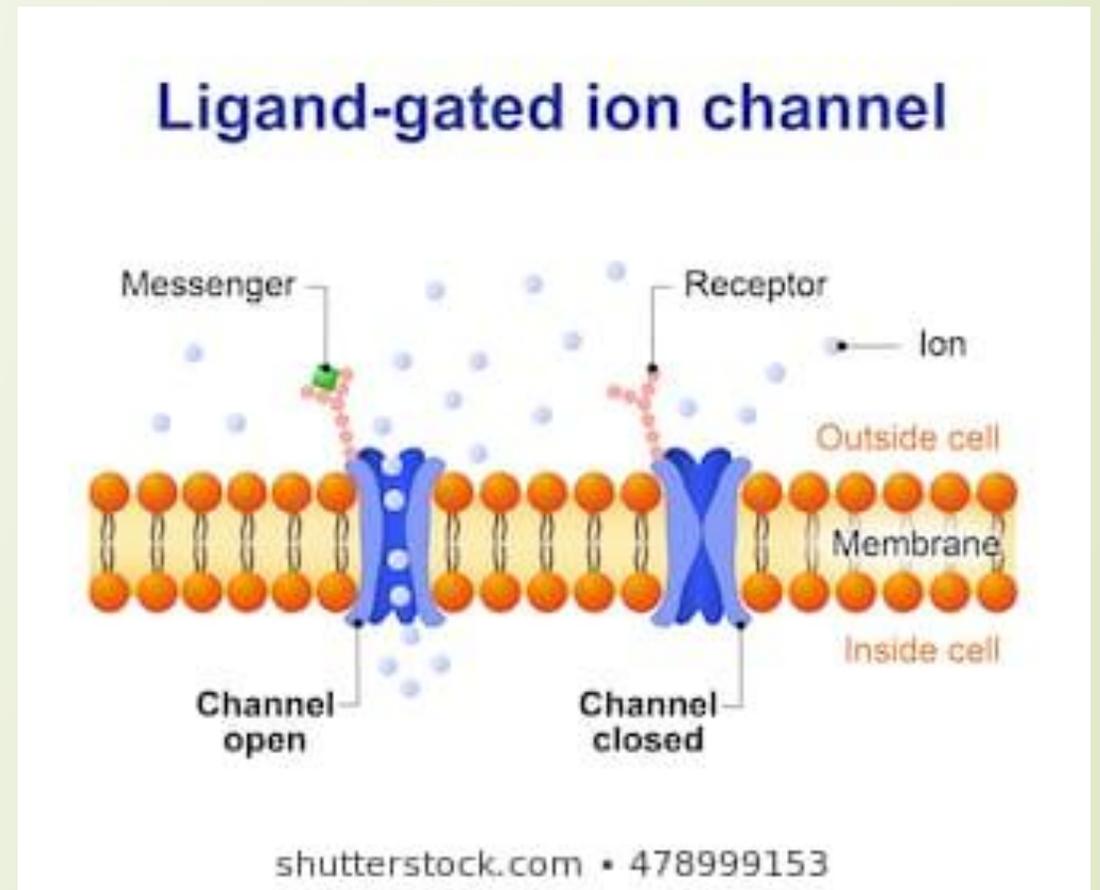
менее возбудимы и дольше живут



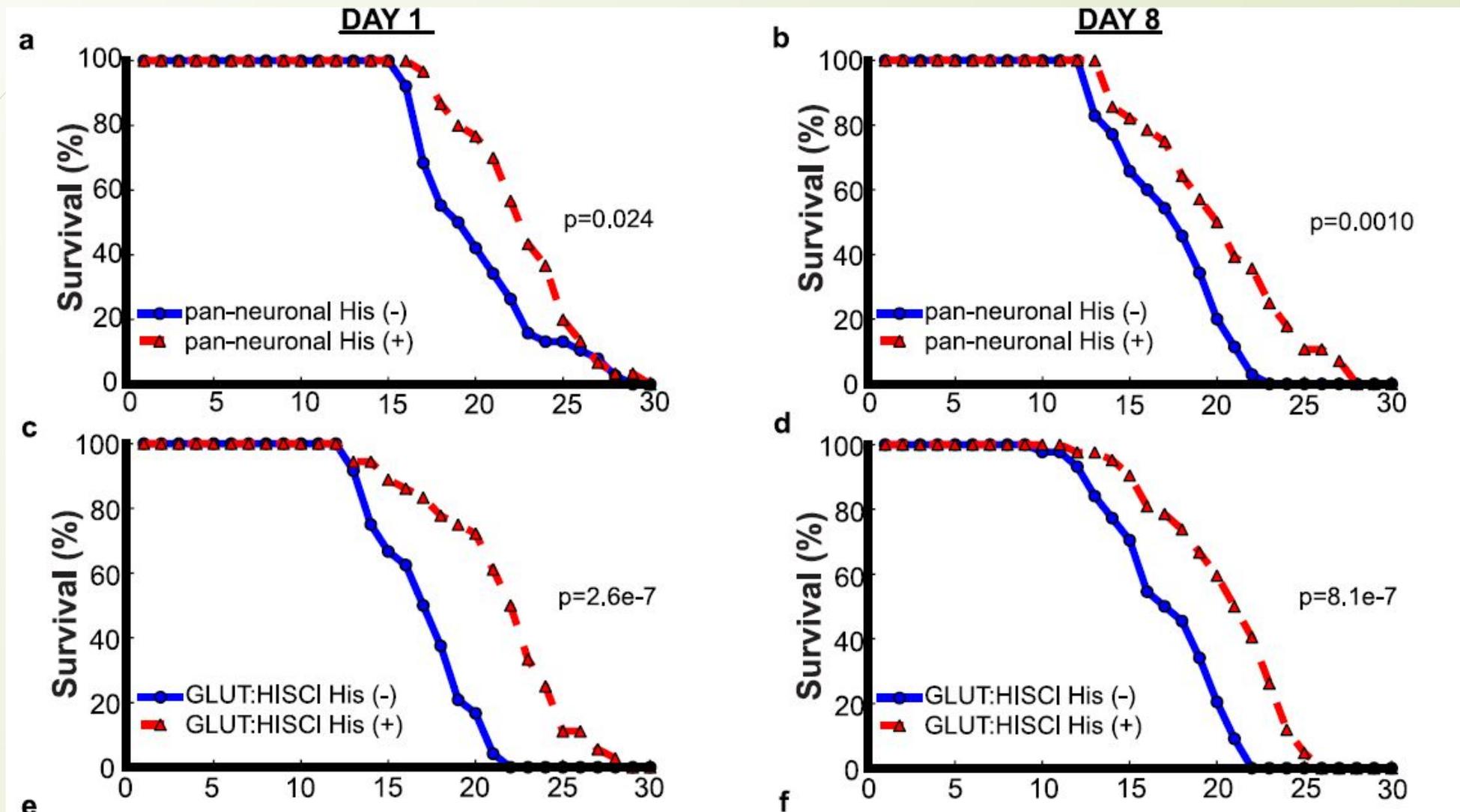
А нокаут по тем же генам сокращает жизнь и повышает возбудимость

C. elegans с  
встроенными генами  
хлорных каналов  
дрозофилы ,  
чувствительных к  
гистамину

Вводим в среду  
гистамин –  
открываются хлорные  
каналы, нейроны  
тормозятся



Активация тормозных рецепторов во всех нейронах или только в возбуждающих увеличивает продолжительность жизни *C. elegans*.



# A fitness cost of learning ability in *Drosophila melanogaster*

Frederic Mery\* and Tadeusz J. Kawecki

## Costs of memory: lessons from 'mini' brains

James G. Burns<sup>1</sup>, Julien Foucaud<sup>2,3</sup> and Frederic Mery<sup>2,3,\*</sup>

Отбор особей на способность устанавливать ассоциацию между сложным запахом и вкусом (Mery, Kawecki, 2002; 2003)

Через 20 поколений получены мухи, демонстрировавшие более высокую скорость обучения и лучшую память, но не отличавшиеся по способности воспринимать, различать или «уделять внимание» СТИМУЛУ



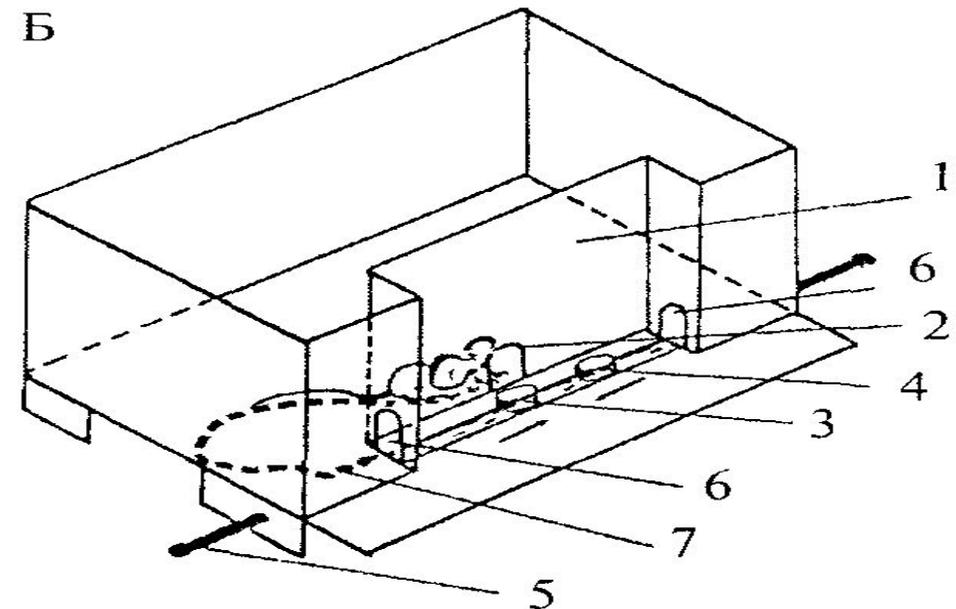
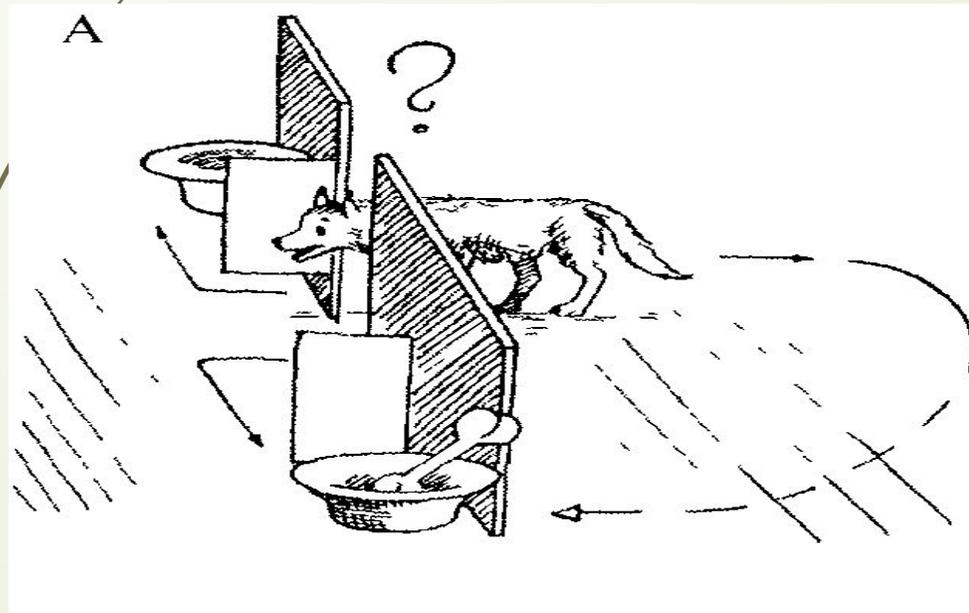
## Хорошо обучающиеся мухи:



- Снижение конкурентноспособности, фертильности и устойчивости к стрессу (Mery, Kaweski, 2004, 2005).
- Снижение на 15 % продолжительности жизни
- Отбор на продолжительность жизни привел к ухудшению на 40 % способности обучаться в молодом возрасте) (Burger et al., 2008).

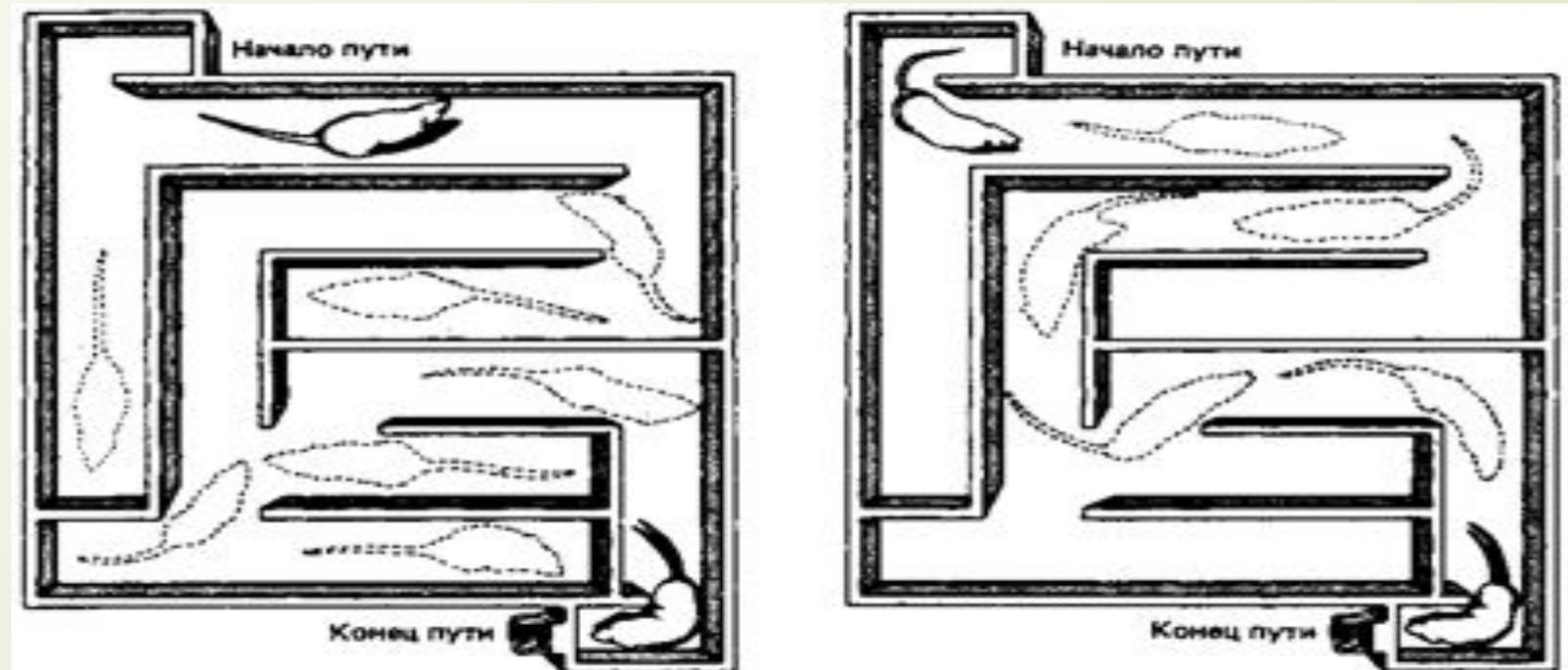
Отбор крыс на способность к решению экстраполяционной задачи (Крушинский Л. и др., 1975).

Быстрее, чем прогресс в решении задачи, в ряду поколений нарастал страх перед экспериментальной обстановкой, что привело к полной невозможности проводить дальнейшие эксперименты.



Обучение крыс в лабиринте Трайона и последующее получение двух линий животных, отобранных по способности к обучению: «умных» (*bright*) и «тупых» (*dull*). 1942.

*Tryon R. C. Individual Differences. Comparative Psychology. Ed. Moss. N.Y. Prentice-Hall. 1942.*

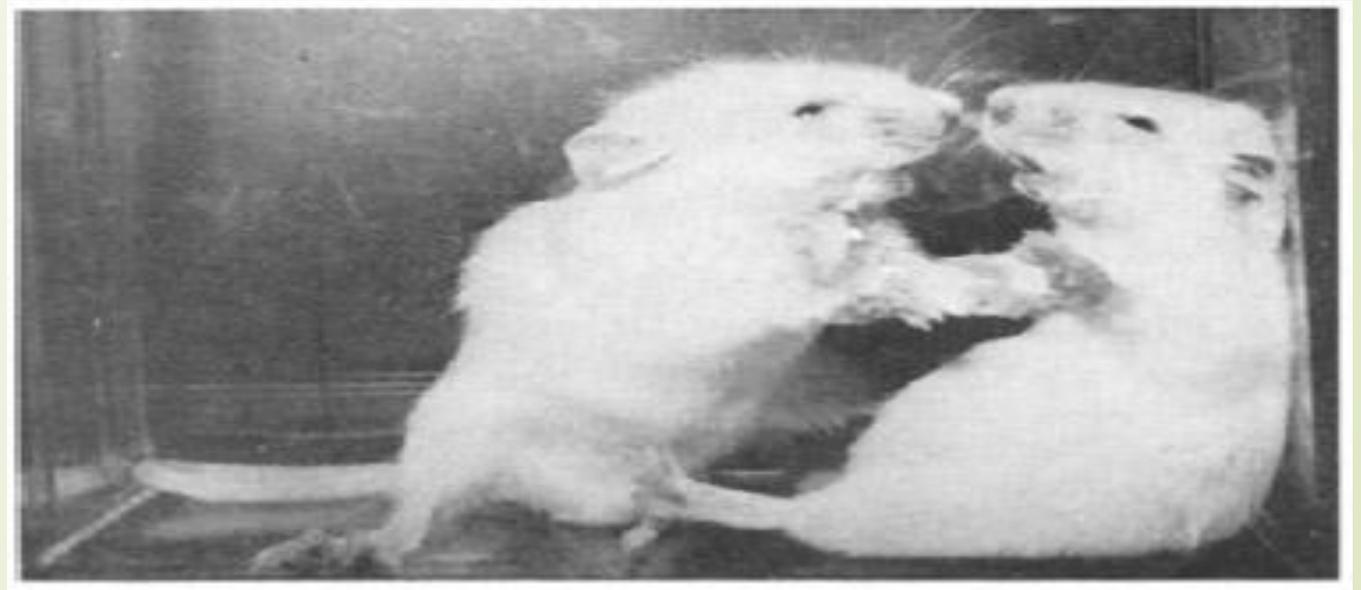


## линия *bright*

### Поведение

- более выраженная реакция страха и высокая тревожность в модели с эмоциональным резонансом и в открытом поле (Хоничева и др., 1986).
- самцы достоверно чаще проигрывали *dull* самцам в драках и занимали подчиненное положение (Золотарева и др., 1987; Крушинская и др., 1988).
- в социальном поведении преобладали реакции защитного характера

предрасположенность к алкоголизму, более выраженная, чем у крыс, полученных в результате отбора на алкоголизм (Amit, Smith, 1992).





Возбуждение уменьшает продолжительность жизни *C. elegans*

Отбор на когнитивные способности приводит к повышению возбудимости и тревожности (мыши, крысы)

Способность к обучению коррелирует с возбуждением и обратно коррелирует с продолжительностью жизни дрозофил

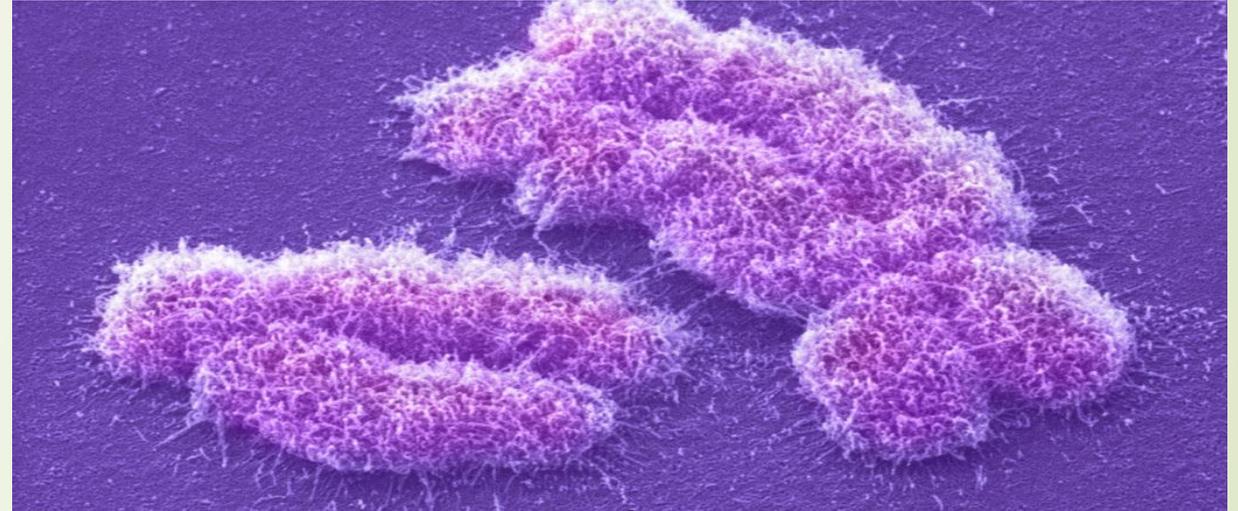
У человека продолжительность жизни обратно коррелирует с возбуждением нейронов

**ПОЧЕМУ????**

- 
- Большая часть генома используется мозгом
  - Пластические изменения активности генома в течение всей жизни организма
  - Аппарат управления активностью генома
  - Химические средства влияния на все системы организма

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ НЕЙРОБИОЛОГИЯ

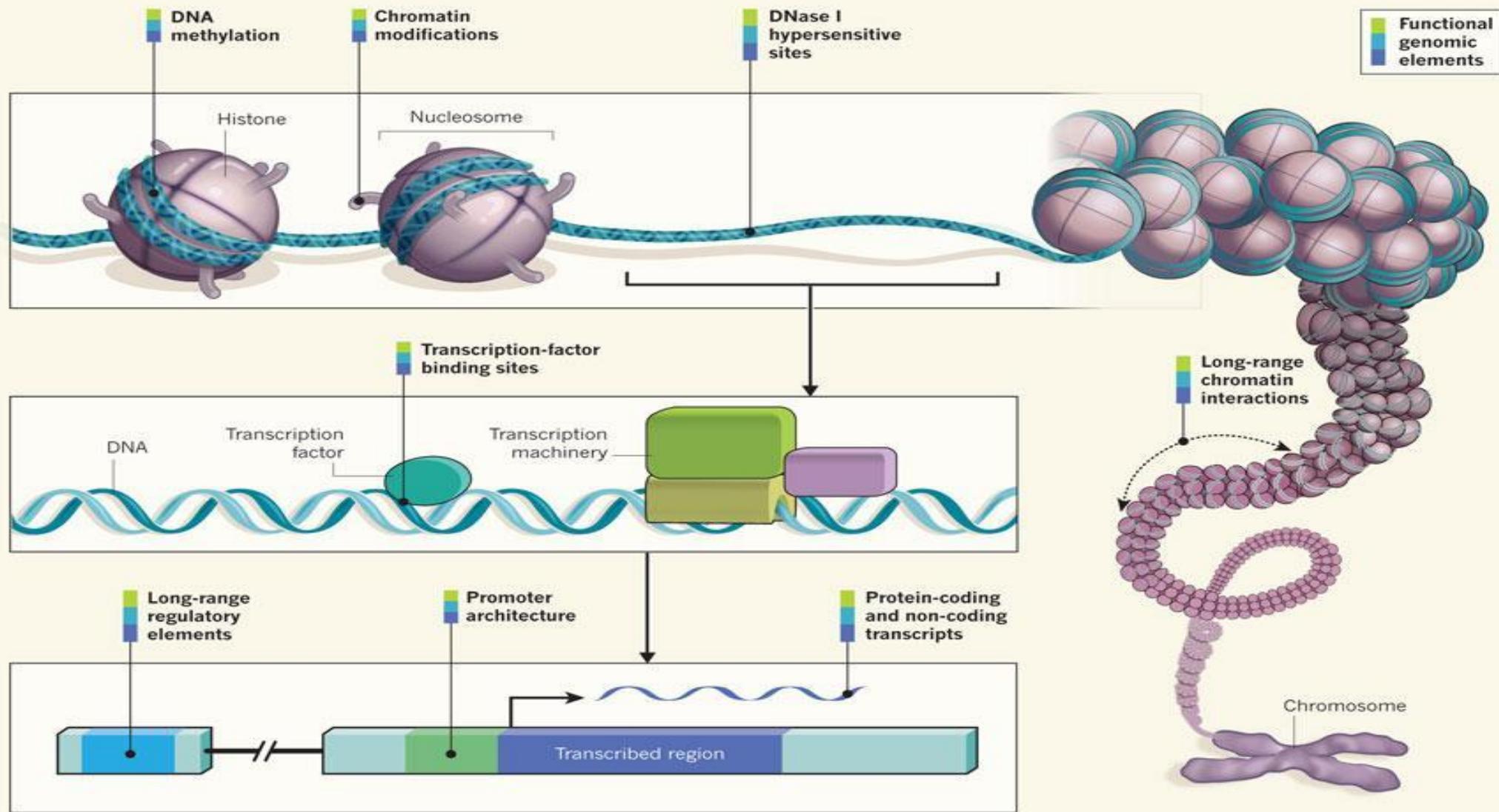
Когнитивные функции –  
эпигенетический  
феномен



Shots - Health News : NPR

**Sweatt JD 2016 Neural Plasticity & Behavior - Sixty Years of Conceptual Advances.  
Review. J Neurochem.**

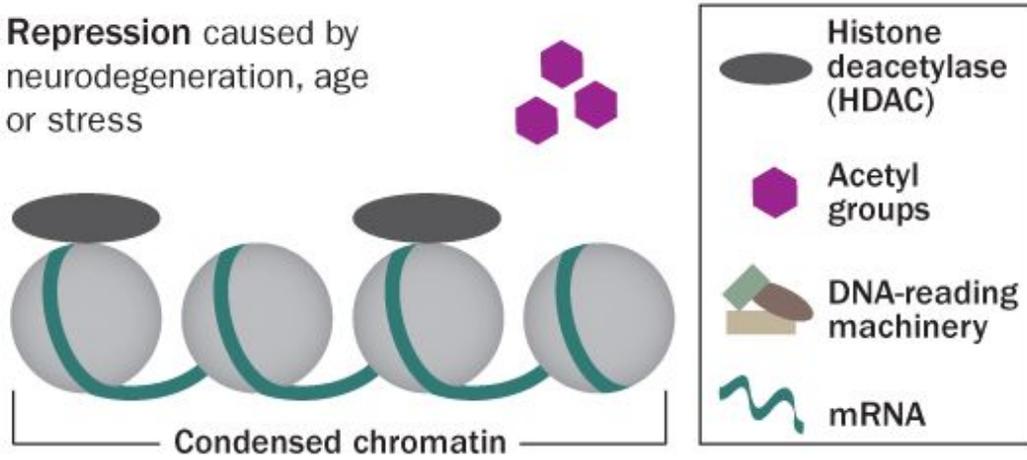
Регуляция транскрипции генов служит связующим звеном между опытом и поведенческими изменениями. Как активное (de) метилирование ДНК, так и регуляция структуры хроматина являются важнейшими регуляторами транскрипции генов во время обучения.



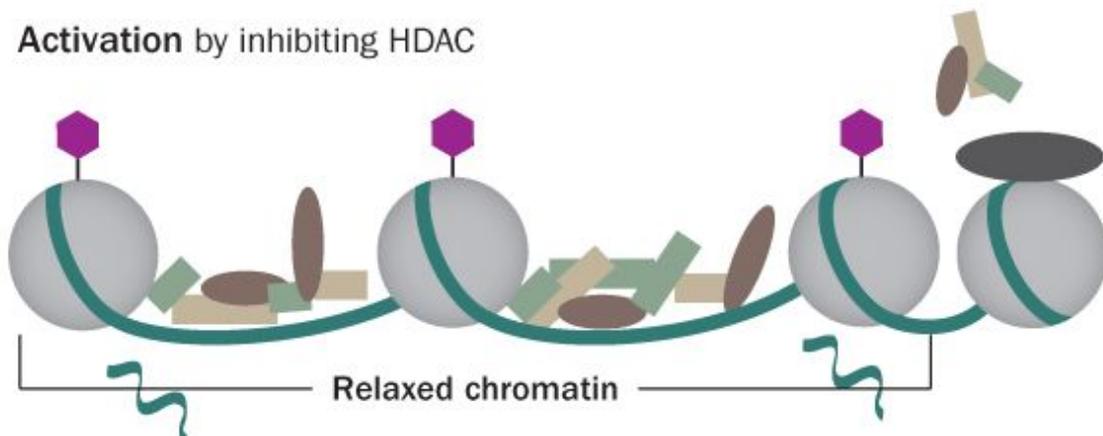
## Когнитивная активация:

От повышения возбуждения мозга (XX век) к повышению «предрасположенности» генома мозга к эпигенетической регуляции (начало XXI века, 2010-2019)

Repression caused by neurodegeneration, age or stress



Activation by inhibiting HDAC



«В математике важно не столько умение напрячь мозг, сколько умение его расслабить»  
Джон Нэш

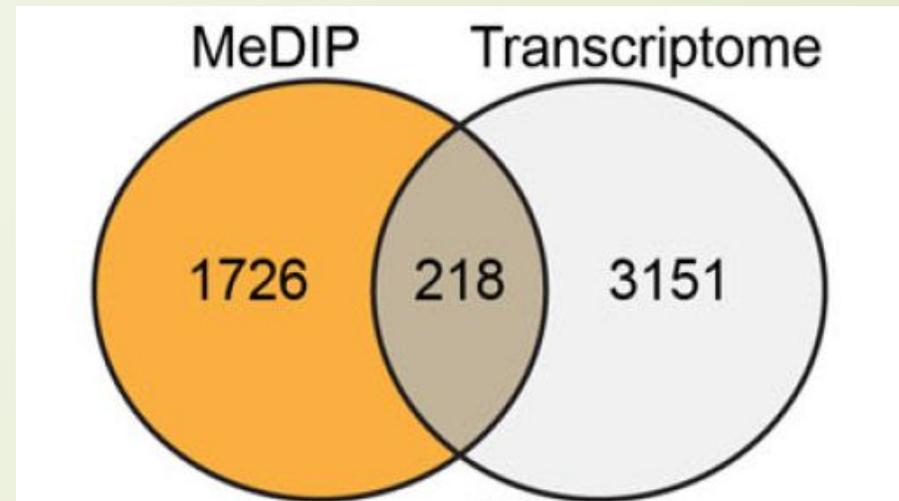
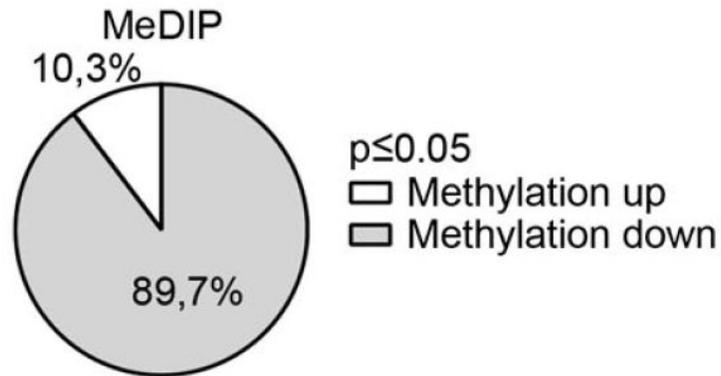
Для решения сложных задач мозг «расслабляет хроматин»?

Необходимое (но не достаточное) условие

# Возбуждение вызывает деконденсирование хроматина в гиппокампе

Grassi et al. [Cereb Cortex](#). 2017 Aug 1;27(8):4166-4181. doi: 10.1093/cercor/bhx095.

| Cerebral Cortex, 2017, Vol. 27, No. 8



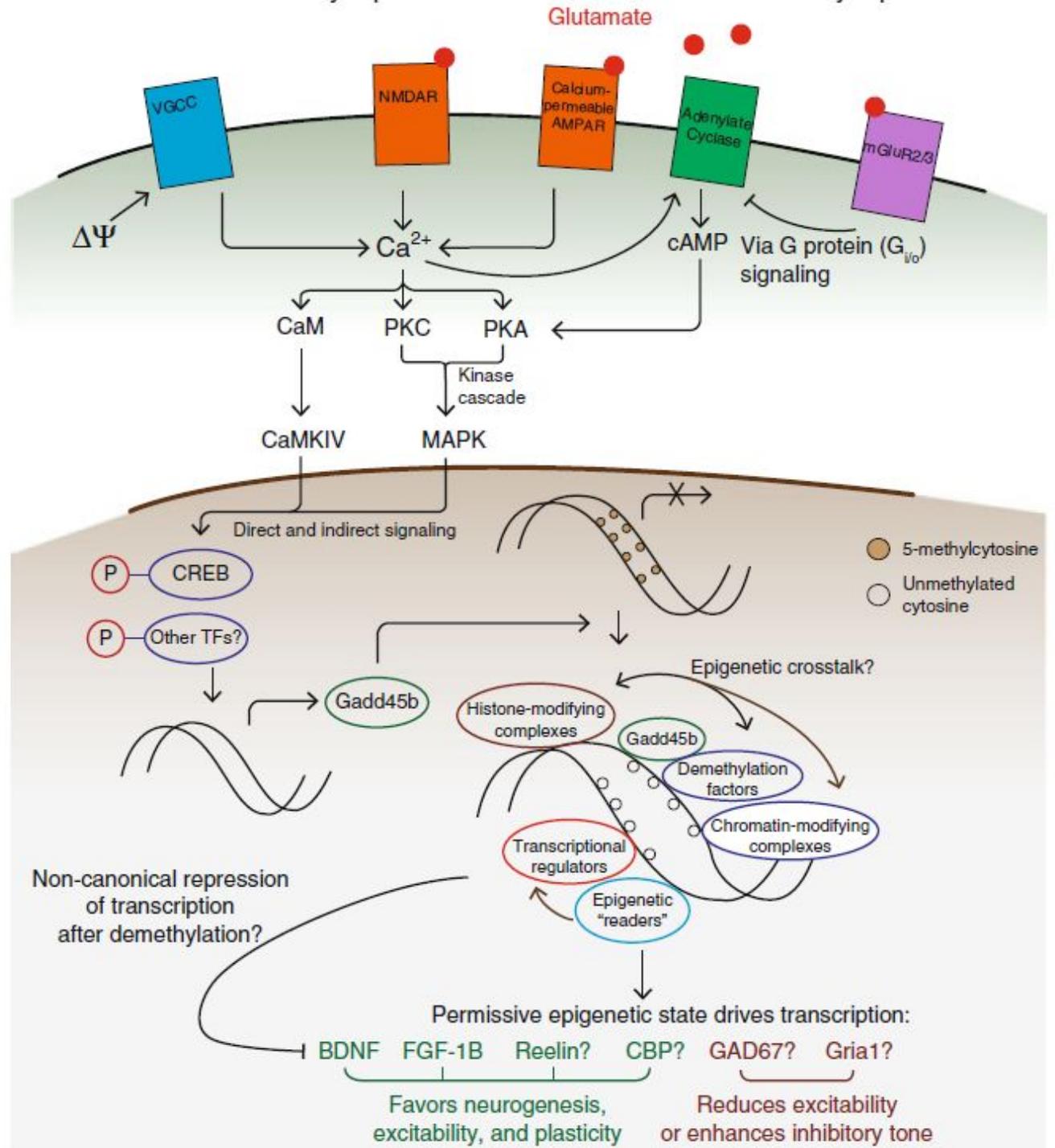
Нейрональная активация приводит также к повышенной экспрессии ферментов, расслабляющих хроматин, особенно ДНК-деметилаз семейства Gadd45.

В мышинной модели депрессии мы наблюдали снижение транскрипции всех типов Gadd45.

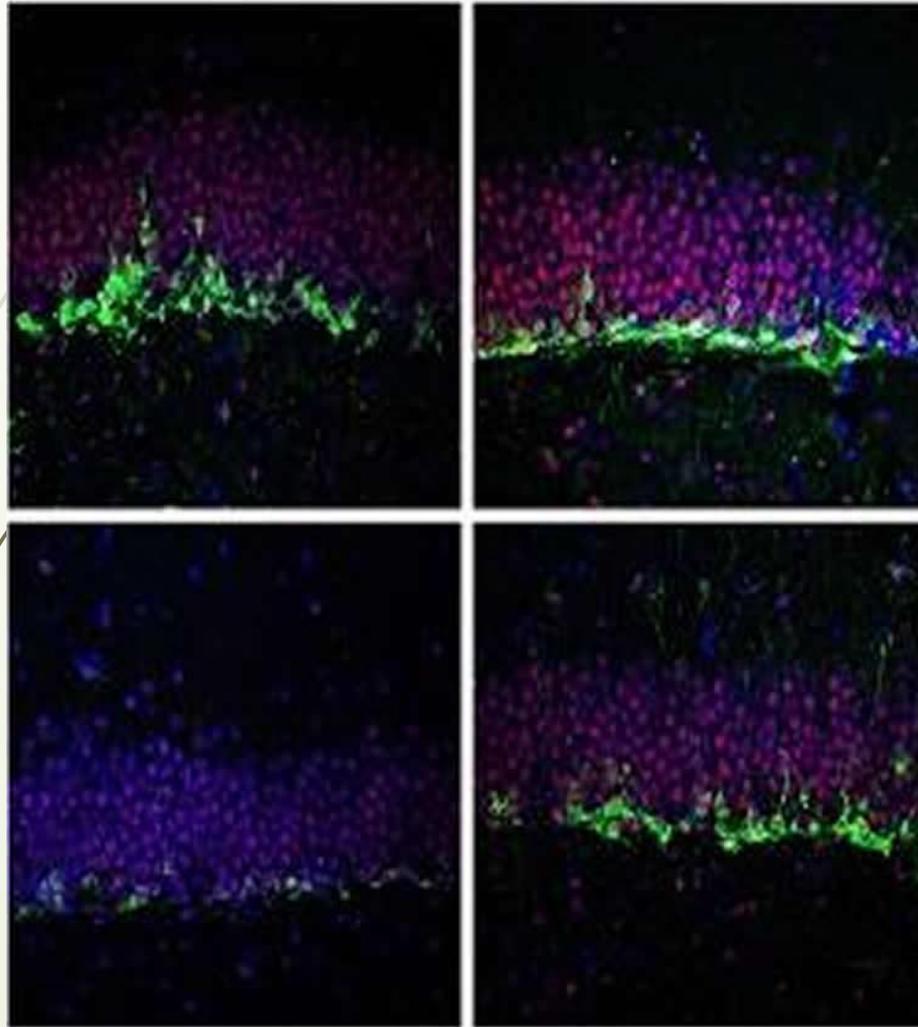
# Gadd45

Editors: Liebermann, D A.,  
Hoffman, B (Eds.) 2013

Gadd45a  
декоденсатор  
геторохроматина  
активируется  
глутаматом



# Деконденсация хроматина, нейрогенез и когнитивные функции исследования на мышинной модели синдрома Кабуки.



Переконденсирован хроматин из-за мутации  
- снижены когнитивные функции,  
нет нейрогенеза

Активация механизмов  
деконденсации хроматина –  
активирует нейрогенез,  
улучшает когнитивные  
функции

Benjamin JS, Pilarowski GO, Carosso GA, Zhang L, Huso DL, Goff LA, Vernon HJ, Hansen KD, Bjornsson HT. [A ketogenic diet rescues hippocampal memory defects in a mouse model of Kabuki syndrome.](#)

Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Jan 3;114(1):125-130



КОГНИТИВНЫЕ функции,  
возбуждение и  
ПЛАСТИЧНОСТЬ генома  
СВЯЗАНЫ

Биологическая жизнь – это путешествие  
Одиссея между Сциллой и Харибдой



## Повышение пластичности генома

**Бонус:** возможность нахождения новых решений

**Плата :** накопление мутаций, в первую очередь вредных, снижение общей приспособленности

**В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ и в ПОПУЛЯЦИИ**



## Снижение пластичности (консервация)

**Бонус:** защита генома от повреждений, повышение приспособленности

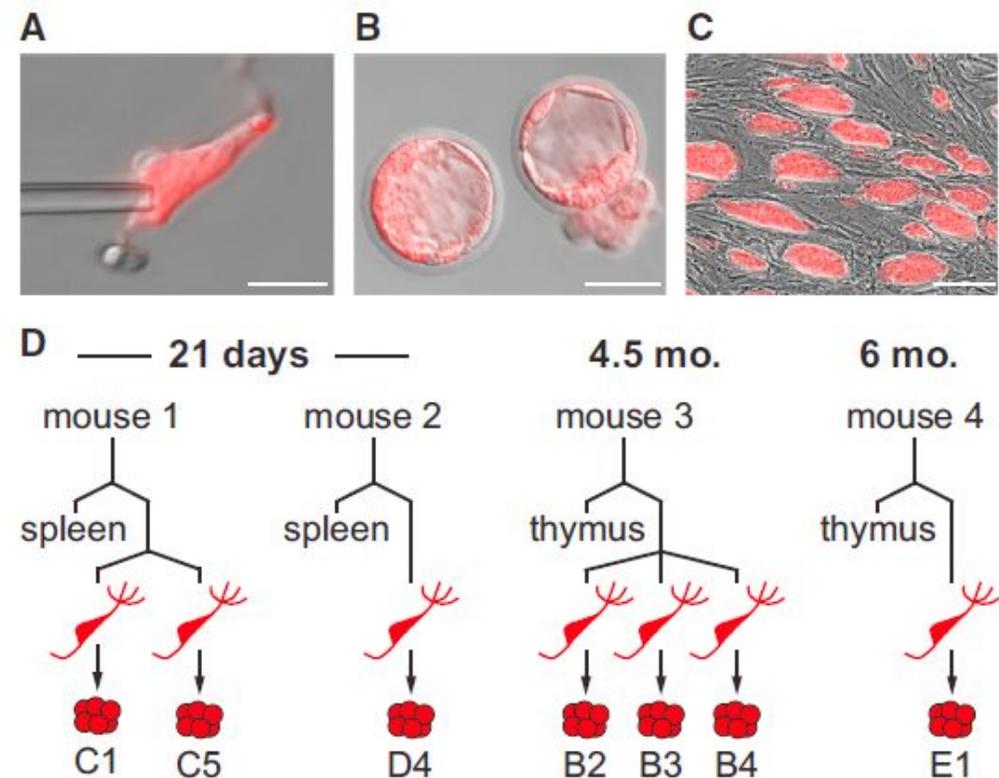
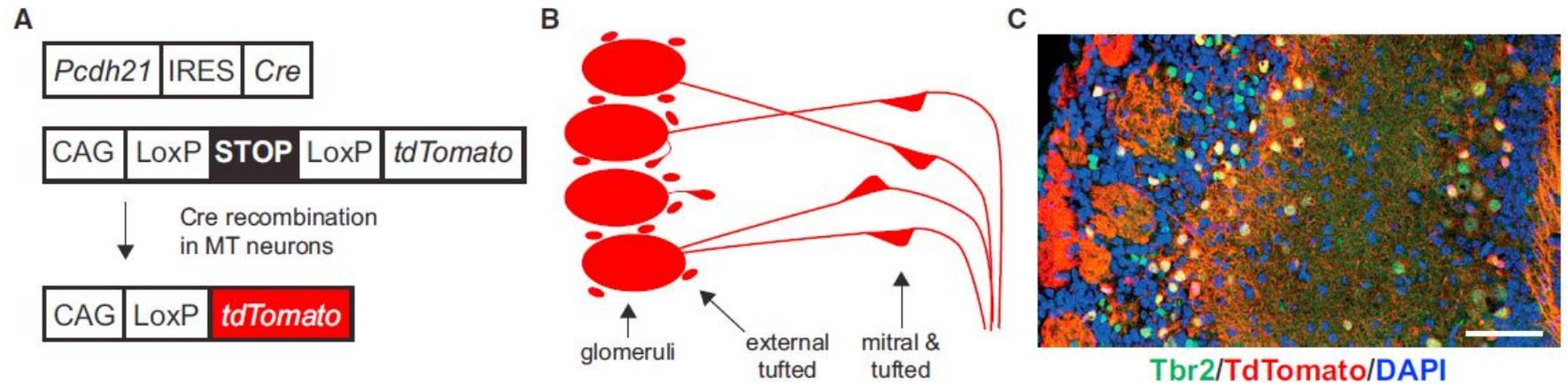
**Плата:** снижение приспособленности при изменении внешних условий

**\*снижается и их устойчивость к новым вредным мутациям ?** Johnson et al., *Science*. 2019. V. 366. P. 490–493. DOI: 10.1126/science.aay4199..

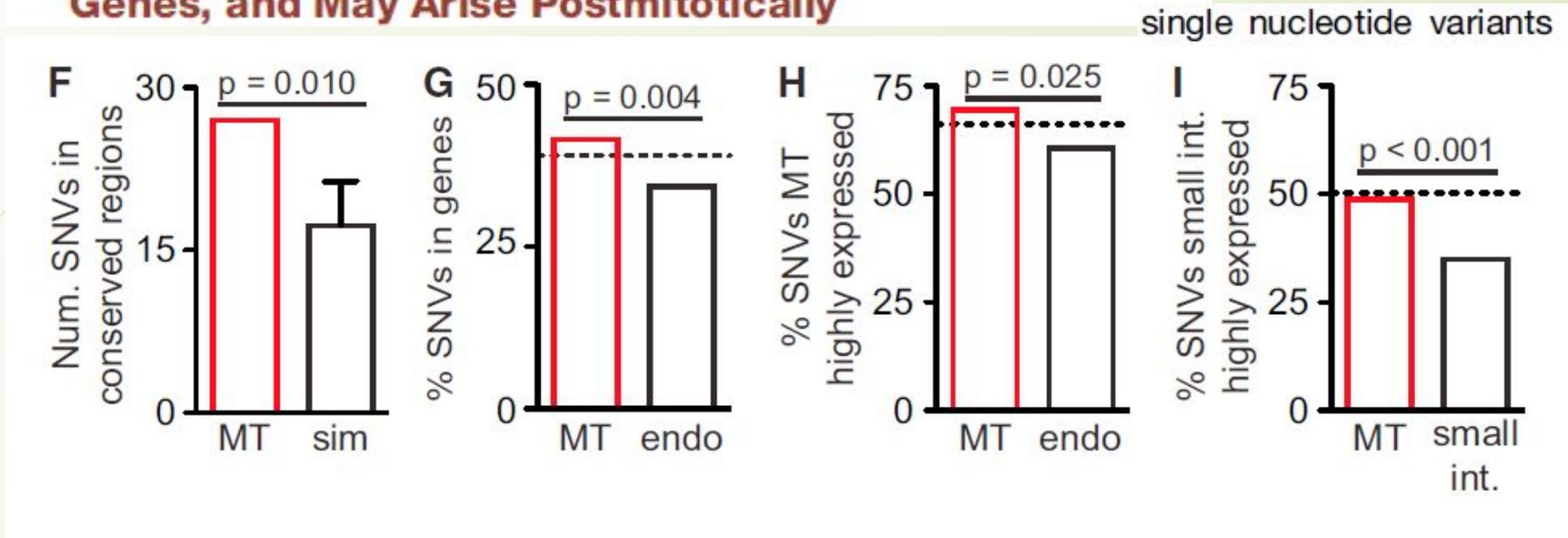
# МУТАЦИИ ГЕНОМА НЕЙРОНОВ

**The Complete Genome Sequences, Unique Mutational Spectra, and Developmental Potency of Adult Neurons Revealed by Cloning. Neuron. 2016**

Jennifer L. Hazen, Gregory G. Faust,  
Alberto R. Rodriguez, ...,  
Sergey Kupriyanov, Ira M. Hall,  
Kristin K. Baldwin



## SNVs in MT Neurons Exhibit Unique Features, Impact Genes, and May Arise Postmitotically



- Каждый нейрон содержит в среднем более 120 мутаций, мутации уникальны и не присутствуют в других клетках.
- Мутации характерны для эволюционно-консервативных областей, содержащих гены и регуляторные сайты.
- Нейроны накапливают больше мутаций в генах, которые чаще экспрессируются.

## **Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons**

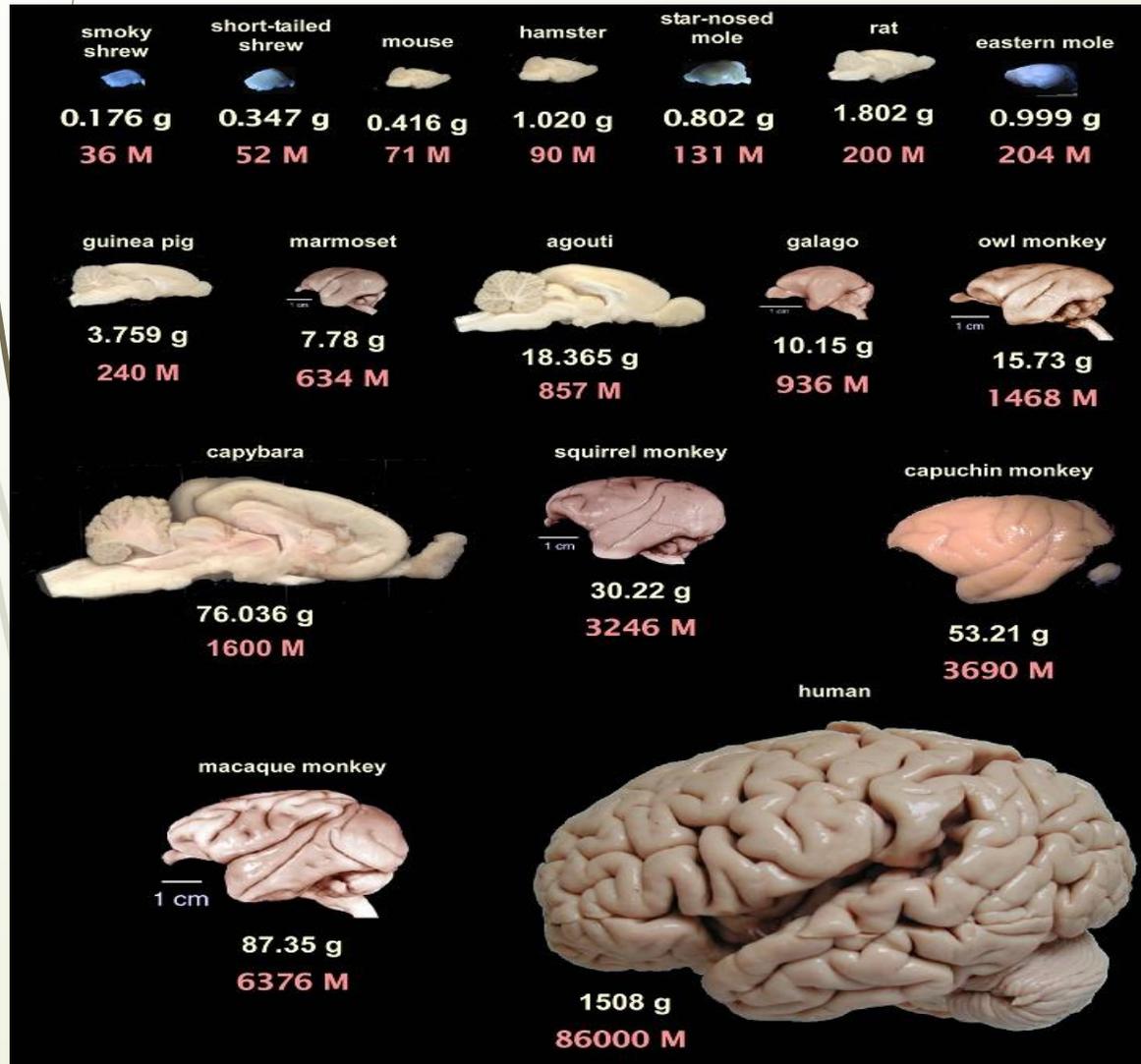
Мозг приобретает новую информацию благодаря эпигенетике, а расплачивается «генетикой»?

Эпигенетические факторы определяют не только уровень экспрессии генов, но и степень «защищенности генома», от мутаций, мобильных элементов

Связь, **как правило**, обратная

Деметилирование, деконденсация хроматина – повышение экспрессии генов и снижение устойчивости к мутагенам

Крушинский А.Л. Плата за решение задачи: биофизические предпосылки и возможные эволюционные последствия // Российский журнал когнитивной науки. 2015. Т. 2. № 1. С. 52 – 61.



Мутагенез – процесс случайный.  
Защитить может увеличение числа нейронов.

Это происходит в эволюции.

Чем больше нейронов, тем слабее будет зависимость продолжительности жизни от их работы.

Рисунок из статьи:

Suzana Herculano-Houzel (2009) The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain.

Ген, отличающий человека от высших приматов, увеличивает эффективность производства нейронов из одного пула стволовых клеток

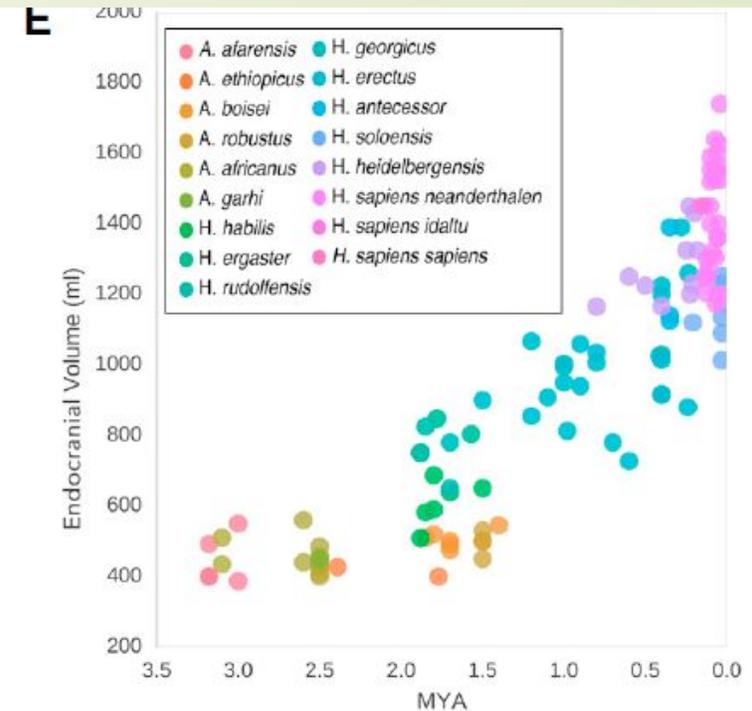
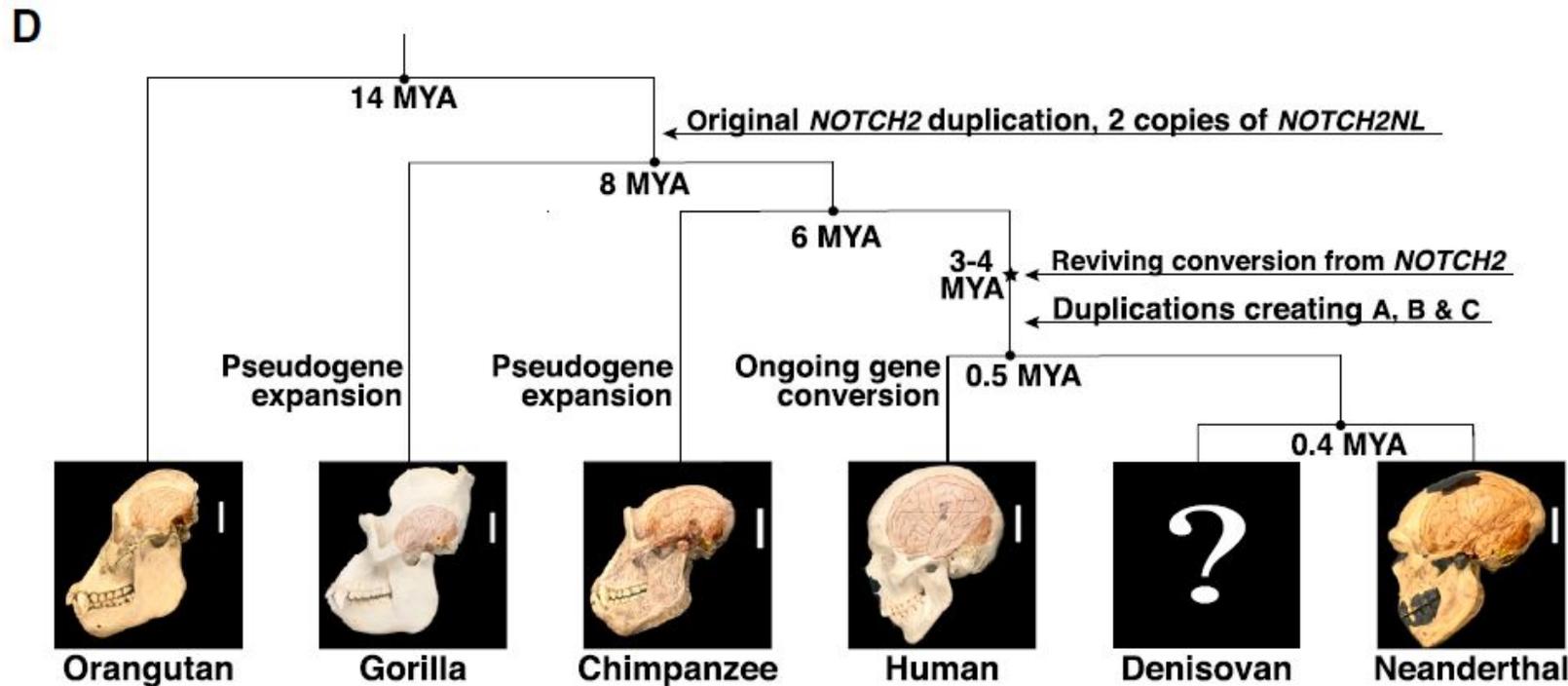
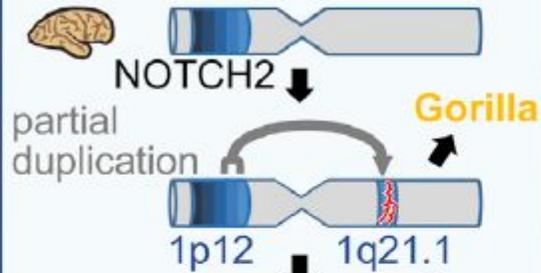


Figure 2. Evolutionary Analysis of *NOTCH2NL*-like Genes Reveals that Only Human *NOTCH2NL* Genes Encode *NOTCH*-Related Proteins

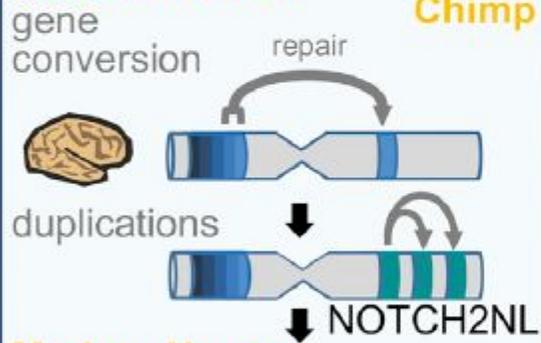
“Human-Specific *NOTCH2NL* Genes Affect Notch Signaling and Cortical Neurogenesis” by Ian T. Fiddes, et al., *Cell*.  
Published May 31 2018. doi:10.1016/j.cell.2018.03.051

## Evolution of NOTCH2NL

Great Ape  
Common Ancestor



Ancient Human

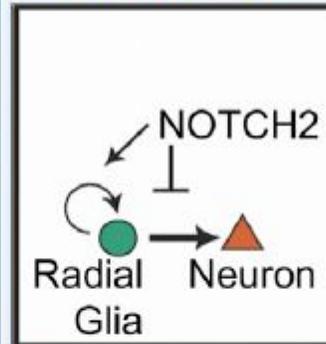


Modern Human

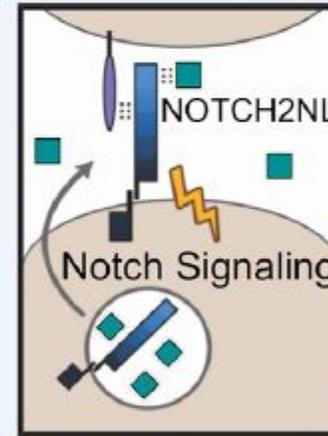
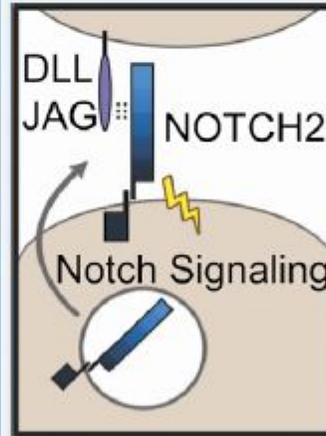
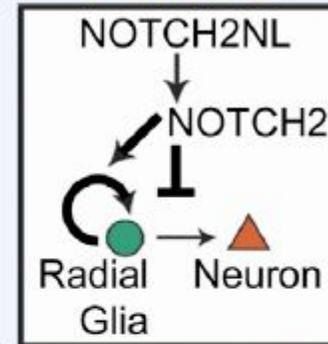


## NOTCH2NL in Early Cortical Development

Ancestral



Human



## NOTCH2NL copy number variation in 1q21.1 disorders

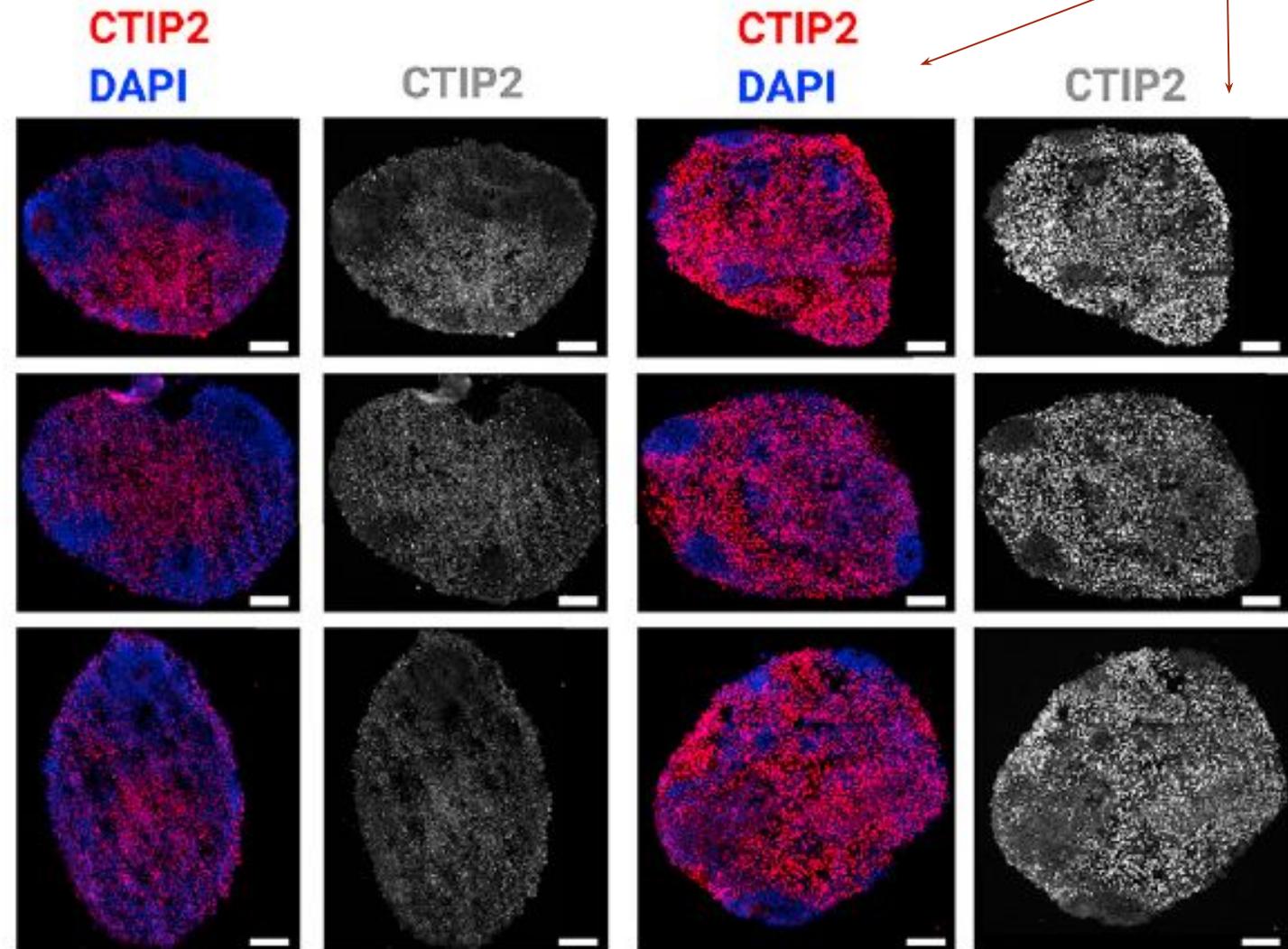


Deletion: Microcephaly



Duplication: Macrocephaly

# Преждевременное появление нейронов в органоидах с выключенным геном NOTCH2NL

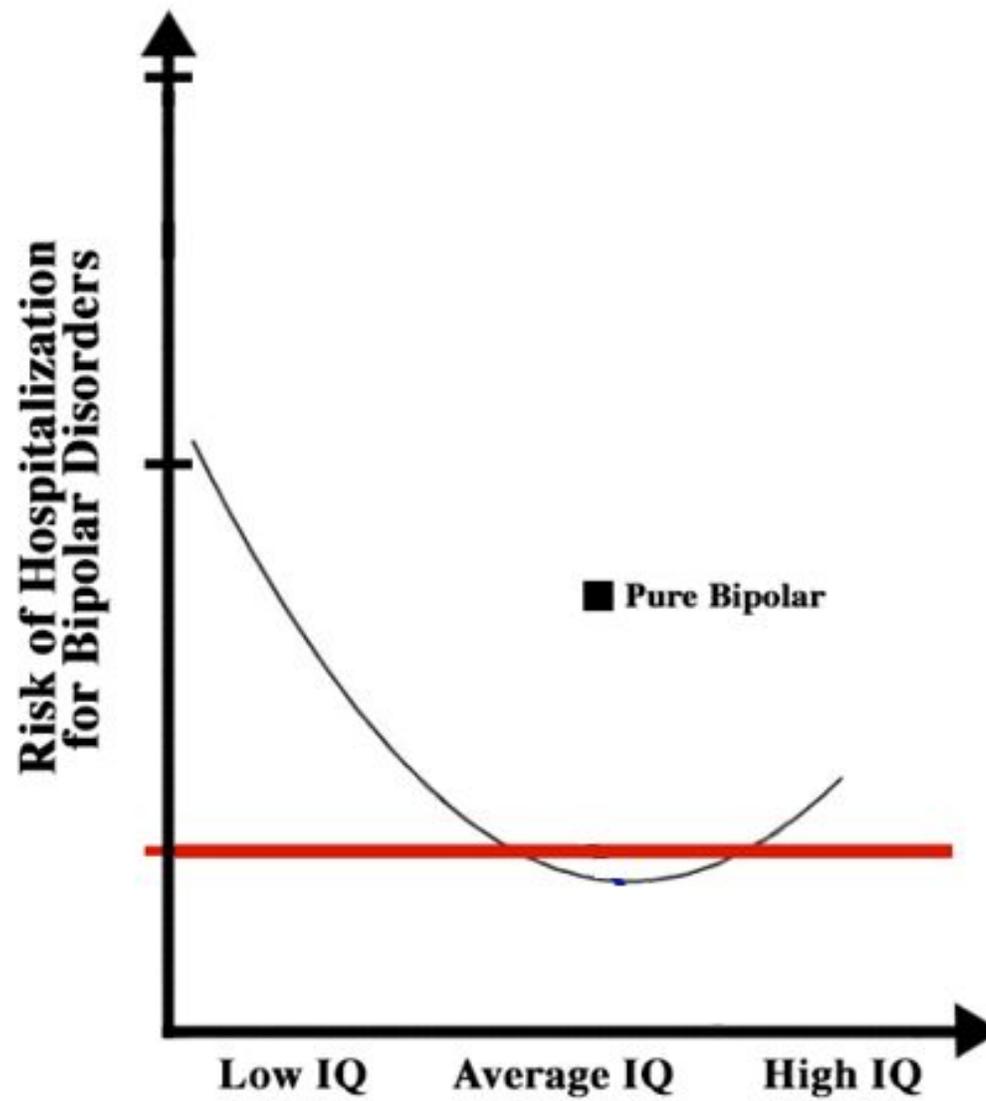




Увеличение числа нейронов  
«увеличивает расстояние между  
Сциллой и Харибдой»



Но чтобы это сработало,  
активность должна быть  
распределена между ними, если  
часть нейронов неактивна, это все  
равно, что их нет.



*Note: Illustrative graph only - not based on actual data points, but representative of established research on the relationship between IQ and Bipolar Disorders*

