

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: НОВЫЕ ДАННЫЕ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ПОЛНОГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

© 2022 г. В. Е. Дьяконова*

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, ул. Вавилова, 26, Москва, 119334 Россия

**e-mail: dyakonova.varvara@gmail.com*

Поступила в редакцию 15.09.2021 г.

После доработки 26.10.2021 г.

Принята к публикации 30.10.2021 г.

Для эволюционной нейробиологии 2021 год связан с большими достижениями в исследованиях, опирающихся на методы полногеномного клеточного секвенирования. Эти исследования позволили существенно продвинуться в понимании целого ряда фундаментальных вопросов. Как и когда появились первые нейроны в эволюции животных? Какими были первые нервные системы базальных Metazoa, и что могло быть унаследовано современным мозгом позвоночных от их древней организации? Почему глутамат стал доминирующим нейротрансмиттером в мозге млекопитающих? Какие гены и каким образом определяют отличия мозга человека от других позвоночных? Как часто в нервной системе разных типов многоклеточных животных наблюдается ко-трансмиссия (использование одним нейроном нескольких классических нейротрансмиттеров)? Анализ изменений теоретических положений эволюционной нейробиологии, которые связаны с обобщениями результатов последних лет, посвящен данный обзор.

Ключевые слова: происхождение нейронов, нейротрансмиттеры, глутамат, ко-трансмиссия, эволюция нервной системы, соматические мутации генома нейронов, глутаматные рецепторы

DOI: 10.31857/S0475145022010086

ВВЕДЕНИЕ

2021 год можно по праву считать переломным в изучении эволюции нервной системы. Сразу несколько важных вопросов были исследованы с невиданным ранее экспериментальным размахом. Как и когда появились первые нейроны в эволюции животных (один или несколько раз)? Какими были первые нервные системы, и что могло быть унаследовано современным мозгом позвоночных от их древней организации? Что было раньше, нейрон или нейротрансмиттер? Почему глутамат, один из самых распространенных внутриклеточных метаболитов, стал доминирующим возбуждающим нейротрансмиттером в мозге млекопитающих? Насколько важно транзиттерное разнообразие для функционирования нервной системы и как оно менялось в эволюции многоклеточных животных? Интереснейшие исследования ведутся и на вершине эволюционной шкалы позвоночных, на человеке и приматах: с целью понять, какие гены и каким образом определили отличие мозга человека от других позвоночных. Существенно продвинуться в поиске ответов на все эти вопросы удалось благодаря выходу в свет публикаций, результаты которых опираются на относительно недавно по-

явившиеся методы полногеномного и транскриптомного секвенирования, в том числе единичных клеток. Сравнительные исследования, выполненные на представителях большого числа далеких друг от друга таксонов, всегда вызывали интерес, однако они были трудно реализуемыми до появления новых методов, существенно снизивших трудоемкость и затратность секвенирования.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ НЕЙРОНОВ, НЕЙРОНАЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ И НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ

Настоящим прорывом стали работы, авторы которых обладают широкой эрудицией, и успешно используют новые методические возможности для решения фундаментальных вопросов биологии. К числу таких работ относятся публикации группы профессора Леонида Мороза (Leonid Moroz) из Университета Флориды (США), который свой интерес к вопросам происхождения нейронов и химической сигнализации связывает с работами выдающегося нейробиолога Д.А. Сахарова (работающего в московском Институте биологии развития РАН), которые вышли еще в

семидесятих—восемидесятих годах прошлого века. Именно Д.А. Сахарову посвящена одна из статей Л. Мороза (Moroz et al., 2021), в которой последовательно проводится верификация многих ранних идей Д.А. Сахарова: “This manuscript is dedicated to the 90th anniversary of Prof. D.A. Sakharov, whose ideas and the book ‘Genealogy of Neurons’ were the driving forces beyond of this manuscript”. Перечислим основные из них.

1. Полигения или множественное происхождение нейронов в эволюции. Полногеномное секвенирование представителей пяти базальных таксонов многоклеточных организмов: гребневиков (Stenophora), губок (Porifera), пластинчатых (Placozoa), стрекующих (Cnidaria) и двустороннесимметричных (Bilateria), дало новые факты в пользу этого предположения. Наличие нейронов подтверждено только у трех из этих таксонов, они обнаружены у стрекующих, билатерий и гребневиков. Последние при этом филогенетически находятся дальше от стрекующих и билатерий, чем таксоны, не имеющие нейроны, а именно Porifera и Placozoa. Первое свидетельство независимого происхождения нейронов у гребневиков было получено еще в 2013 г.: на геномном уровне выявились существенные отличия нервной системы гребневиков от стрекующих и билатерий (Ryan et al., 2013). Нейроны гребневиков, расположенные в мезоглее и эктодерме, отличаются друг от друга по транскриптому и морфологическим особенностям формирования сети, поэтому некоторые исследователи предпочитают говорить о двух нервных системах гребневиков с предположительно независимым происхождением из разных клеток-предшественников (Moroz et al., 2021). Сходные причины позволили говорить и о двух нервных системах стрекующих, расположенных, в отличие от гребневиков, в эктодерме и энтодерме (Moroz et al., 2021). Нервная система билатерий, в свою очередь, на уровне транскриптома и морфологии отличается от нервных систем гребневиков и стрекующих, что позволило предполагать независимость происхождения и эволюции нейронов в этих группах. Фенотипическое сходство нейронов у разных групп при этом рассматривается как пример конвергенции; оно могло развиться под действием движущего отбора при сходных условиях окружающей среды.

На основании полногеномного секвенирования Мороз с соавторами получили данные о транскриптерных системах, используемых представителями базальных филогенетических групп (Moroz et al., 2021). Исследовалось наличие ферментов синтеза, везикулярного переноса и рецепторов, эволюционная дистанция между некоторыми генами рецепторных белков. Полученные данные свидетельствовали о существенном различии химической сигнализации в нервных системах гребневиков, стрекующих и билатерий,

что хорошо согласуется с идеей о независимом появлении нейронов в трех группах метазоа. К числу наиболее консервативных транскриптерных относятся глутамат, NO, АТФ и пептиды. Однако, у книдарий глутаматные рецепторы выявлены у ненейрональных клеток, что отличает их от билатерий и гребневиков, использующих глутамат уже в качестве нейротрансмиттера. Моноамины оказались характерны только для билатерий и книдарий, но не выявлены у гребневиков по данным (Moroz et al., 2021b). Впрочем, транскриптомный клеточный анализ нервной системы гидры (*Hydra vulgaris*) не подтвердил наличие в ней моноаминергических систем (Brunet, Sprecher, 2021). Поэтому на сегодняшний день нейроны моноаминергического фенотипа с большой вероятностью являются изобретением исключительно билатерально симметричных животных.

2. Нейротрансмиттеры были унаследованы от донервных форм межклеточной сигнализации. Это представление, высказанное в середине прошлого века Х.С. Коштоянцем и активно развиваемое Д.А. Сахаровым, Г.А. Бузниковым, В.Я. Бродским (например, Сахаров, 1974; Дьяконова и Сахаров, 2019; Бродский, 2021; Sakharov, 1974; Vuznikov, 2007; Brodsky, 2009) уже можно считать очевидным. Леонид Мороз предлагает более сильное утверждение: “транскриптеры сделали нервную систему” (Moroz et al., 2021). Если бы до появления нейронов не существовало хорошо развитой системы химической межклеточной сигнализации, с готовыми системами рецепции и кальций-зависимой секреции, не было бы необходимого преадаптивного базиса для возникновения нервной системы. Существование такого преадаптивного базиса у донервных многоклеточных также показано в исследованиях группы Мороза (Moroz et al., 2021b), свидетельствующих о наличии развитой системы межклеточной сигнализации и интеграции поведения за счет химической сигнализации у пластинчатых (Placozoa). Эта серия исследований стала также весомым доказательством еще одной гипотезы Д.А. Сахарова.

3. Возможность несинаптической генерации поведения группой клеток с разной химической сигнализацией. Исходно эта гипотеза была сформулирована для группы, или точнее ансамбля, нейронов, отвечающих за генерацию определенного моторного поведения (например, бега, жевания). Еще в 70-х гг. прошлого века стало известно, что такое поведение не является производным рефлекторных дуг, а формируется благодаря скоординированной работе ансамбля центральных нейронов. Такие ансамбли получили название центральных генераторов паттерна (ЦГП). Но как организована скоординированная работа нейронов в ЦГП? И каким образом происходит координация разных ЦГП? Д.А. Сахаров предположил, что координация активности нейронов в ЦГП мо-

жет происходить за счет секреции разных трансмисмиттеров нейронами разных фаз и наличия разного набора рецепторов к трансмисмиттерам другим нейронам. Позже появились данные, свидетельствующие о том, что изменение концентрации одного нейротрансмисмиттера может координировать и более сложное поведение, основанное на согласованной работе разных ЦГП. Подробнее обо всем этом можно посмотреть, например (Дьяконова, Сахаров, 2019).

Изучение особенностей биологии, поведения, физиологии и генетики представителей Placozoa (*Trichoplax*, *Hoilungia hongkongensis*) группой Л. Мороза и, главным образом, его ученицы Дарьи Романовой стало весомым подтверждением этой идеи (Moroz et al., 2021b; Romanova et al., 2020, 2021). Placozoa относят к донервным многоклеточным организмам. Они способны к направленной локомоции, достаточно сложно организованному пищевому поведению, избеганию. Геномный анализ выявил десятки систем межклеточной сигнализации и их компонентов, включающих и ферменты синтеза сигнальных молекул, и рецепторы к ним. Среди них обнаружены классические нейротрансмисмиттеры (глутамат, ГАМК), большое число пептидов, оксид азота. Транскриптомика единичных клеток показала, что разные типы клеток используют для сигнализации разные секреторные молекулы и имеют разный спектр рецепторной чувствительности. Фармакологические эксперименты доказали координирующую роль некоторых из этих сигнальных молекул в организации поведения трихоплакса. Короткий обзор этих результатов приводится в статье Л. Мороза с соавторами (Moroz et al., 2021b). На них основывается предположение о несинаптической организации первых нервных систем в эволюции и более позднем появлении синапсов, причем также множественном и независимом появлении в разных таксонах.

4. Идея о происхождении нейронов из секреторных клеток обсуждается сразу в двух статьях той же группы, опубликованных журналом *Frontiers in Molecular Neuroscience* в тематическом выпуске, посвященном неканоническим эффектам нейротрансмисмиттеров (Moroz, 2021; Romanova, Moroz, 2021). К числу таких неканонических (с точки зрения классических нейрофизиологов) функций относят сигнализацию в ненервных тканях, прямые модификации белков и гистонов (например, аминирование), гормональные эффекты. Однако при рассмотрении в эволюционной перспективе эти явления, напротив, приобретают каноничность, становится очевидным, что они существовали задолго до появления нейронов и нервной системы в эволюции. Более того они могли определить выбор того или иного трансмисмиттера для выполнения разных функций в мозге.

Наличие паннексинов в геноме донервных организмов позволяет предположить, что секреторные клетки научились использовать их не только в качестве щелевых контактов, но и для активной несинаптической секреции таких веществ как АТФ, глутамат и др. в межклеточное пространство для ускорения обмена сигналами. То есть основа будущих электрических синапсов также могла быть унаследована нейронами от их активно секреторирующих предшественников. Интересно, что это относительно недавно открытая несинаптическая секреторная функция паннексинов/коннексинов также сохранилась и у современных позвоночных (Moroz et al., 2021b).

Формирование нейронов из секреторных клеток обсуждается и в работе “The chemical brain hypothesis for the origin of nervous systems” (Jékely, 2021). С необходимостью синхронизации, координации и повышения эффективности секреции сенсорно-нейросекреторными клетками Дж. Жекели связывает появление первых синаптических контактов, позволяющих объединить клетки в единую секреторирующую сеть. При этом Жекели рассматривает не просто секреторные, а *сенсорные* секреторные клетки, что согласуется с данными нейробиологии развития: в онтогенезе первичноротых самые первые нейроны, называемые пионерными (*pioneer neurons*), представлены именно сенсорными клетками с несинаптической секрецией (Nezlin, Voronezhskaya, 2017). Такими характеристиками обладают пионерные нейроны у представителей разных таксономических групп, тогда как их трансмисмиттерная специфичность может быть разной (Nezlin, Voronezhskaya, 2017).

Вопрос о том, какие именно особенности секреторных клеток стали необходимым условием для появления настоящих нейронов и синаптической секреции, рассматривается в недавней статье Романовой и Мороза (Romanova, Moroz, 2021). Авторы предполагают, что специализация эндоплазматического ретикулума (ЭР) в направлении увеличения секреторной способности клетки и связанное с этим увеличение внутриклеточных мембранных структур могут быть теми факторами, которые запустили и сформировали раннюю нейрональную и синаптическую эволюцию. Интересно, что при нейрогенезе мембранные синаптические пузырьки присутствуют в растущих аксонах и их окончаниях еще до того, как сформируются настоящие синапсы (Sukhinich et al., 2021). Можно предположить, что развитие нейрона воспроизводит последовательность этих событий в эволюции.

Статью Мороза о происхождении нейронов из секреторных клеток разного химизма в журнале *Frontiers* (Moroz, 2021) смело можно назвать программной. В ней много внимания уделяется перспективам развития “новой” нейробиологии, ос-

нованной на представлениях о множественном происхождении нейронов и изучении эволюции “химического языка” нервной системы. Автор предполагает, что сравнительная транскриптомика нейронов у малоизученных таксонов многоклеточных животных позволит построить своего рода периодическую систему, в которой свойства нейрона будут предсказываться его генеалогическим положением. О том, что сейчас мы находимся в самом начале этого пути, говорит тот факт, что из 36 современных типов многоклеточных животных нейрональные сигнальные системы относительно хорошо исследованы только у 5 (Chordata, Arthropoda, Nematoda, Mollusca, Annelida). Возможности, которые открывает это направление исследований, хорошо иллюстрируются следующей статьей той же группы, посвященной эволюции самого распространенного нейротрансмиттера – глутамата.

КАК ГЛУТАМАТ СТАЛ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОМ?

Глутамат занимает особое положение среди других сигнальных молекул сразу по нескольким причинам (Moroz et al., 2021a). Во-первых, большинство нейронов головного мозга млекопитающих использует в качестве нейротрансмиттера глутамат, хотя существует более 20 других нейротрансмиттеров с низким молекулярным весом. Не удивительно, что около половины современных нейробиологов изучают различные аспекты глутаматергической передачи. Во-вторых, сравнительные исследования указывают на глутамат как на один из самых ранних трансммиттеров: глутаматные рецепторы выявлены группой Мороза и другими авторами практически у всех исследованных на сегодняшний день многоклеточных организмов, включая водоросли и растения, а также у одноклеточных эукариот (Moroz et al., 2021a). В-третьих, те же сравнительные исследования показывают, что глутамат, заняв лидирующее положение в мозге млекопитающих, по-видимому, утратил у них ряд функций и рецепторов, разнообразие которых, например, у многих первичноротых беспозвоночных животных выше. Так, у моллюсков, нематод, насекомых глутамат оказывает не только возбуждающее, но и тормозное действие, связываясь с пентамерными рецепторными каналами с *суз*-петлями. L-глутамат является *периферическим* нервно-мышечным нейротрансмиттером у большинства животных на планете, но не у млекопитающих (у которых эту функцию выполняет, как известно, ацетилхолин, а глутамат становится основным трансммиттером *центральной* нервной системы). Наконец, в отличие от моноаминов и ацетилхолина, открытых в качестве нейротрансмиттеров существенно раньше, глутамат настолько распространенный кле-

точный метаболит, что исследователи долго ставили под сомнение саму возможность выполнения им трансммиттерной функции. Проблема заключается в его низкой специфичности и отсутствии специализированной системы синтеза, характерной для других трансммиттерных систем. Глутаматергический нейрон обладает эргичностью, то есть трансммиттерной специфичностью, в несколько ином смысле, чем, например, моноаминовые, пептидергические или ацетилхолиновые нейроны. Если для последних характерна специализированная система ферментов синтеза, везикулярного захвата и выброса, специфичная только для одного типа клеток, то глутаматный нейрон становится таковым только за счет экспрессии гена глутаматного транспортера, закачивающего глутамат в везикулы – синаптические пузырьки. Не здесь ли ниточка, потянув за которую, можно распутать большой клубок вопросов? Авторы обсуждаемой статьи считают, что да. Что разгадывать интересную задачку о происхождении трансммиттерной функции глутамата и ее дальнейшей эволюции нужно начинать с рассмотрения роли этой аминокислоты во внутриклеточном метаболизме (Moroz et al., 2021a).

Было проведено сравнение метаболомов прокариотической клетки (*E. coli*) и клетки млекопитающего (культура клеток мыши iBMK – Immortalized Baby Mouse Kidney Epithelial Cells). Оказалось, что в обоих случаях глутамат является основным внутриклеточным метаболитом, его концентрация в клетке превышает концентрацию других молекул. Абсолютные внутриклеточные концентрации глутамата достигают 96 мМ для бактерии и 64 мМ для клетки млекопитающего, что составляет 37 и 35% всех метаболитов. С большим отрывом следует глутамин (9%), опережая при этом АТФ (3%). Интересно, что половину всего метаболома составляют эволюционно консервативные “пан-сигнальные” молекулы (Moroz et al., 2021a).

Глутамат участвует сразу в нескольких основных метаболических путях клетки. Он является критически важным метаболитом при получении энергии (цикл Кребса), ассимиляции азота и синтезе аминокислот. И глутамат, и глутамин являются донорами азота для аминокислот, участвуют в механизмах трансаминирования. Все ферменты перечисленных выше метаболических путей высоко консервативны. Синтез низкомолекулярных сигнальных веществ (ГАМК, аспартата, N-ацетил-1-аспартата, глицина и NO) также неразрывно связан с метаболизмом глутамата и клеточной биоэнергетикой. Эти сигнальные вещества могут синтезироваться как промежуточные продукты метаболизма почти каждой прокариотической и эукариотической клеткой.

Идея о том, что глутамат мог быть первым трансмиттером, повышение концентрации которого в межклеточной среде сигнализировало о повреждении клетки, была озвучена Леонидом Морозом уже более 10 лет назад. Тогда она казалась интересной, но трудно доказуемой, интуитивной. Однако новые данные о метаболизме клеток далеких в эволюционном отношении организмов существенно изменили эту ситуацию.

Очевидно, что нарушение целостности любой клетки приводит к появлению в межклеточном пространстве самых разных метаболитов, но другим клеткам для выявления такого события проще настроиться на самый сильный и универсальный сигнал. Глутамат может смело претендовать на роль такого сигнала. В мире одноклеточных организмов специфический химический сигнал, информирующий о погибающей клетке, может быть важным пищевым стимулом. У многоклеточных повышение концентрации глутамата в межклеточном пространстве становится уже сигналом, указывающим на неблагоприятные события в организме. Биологическая значимость этой информации очень высока. Поэтому неудивительно, что уже на самых ранних этапах эволюции (по оценкам Л. Мороза с соавторами, 3.5 миллиарда лет назад), появляются системы распознавания экстраклеточного глутаматного сигнала, а именно глутаматные рецепторы. Здесь трудно удержаться и не напомнить, что обе анцестральные функции глутамата, выявленные еще у донервных многоклеточных организмов Placozoa, сохранились у млекопитающих несмотря на долгую полную событий эволюцию. Достаточно вспомнить про хорошо известный усилитель вкуса, глутамат натрия, взаимодействующий со специализированными глутаматными рецепторами, отвечающими за вкусовые ощущения, называемые “умами”.

Анализу эволюции генов глутаматных рецепторов посвящена значительная часть работы Л. Мороза с коллегами. Предполагается, что различные типы анцестральных глутаматных рецепторов у общего предка многоклеточных животных (Urmetazoa) могли активироваться разными лигандами, включая глицин, глутамат и другие аминокислоты, как это показано, например, у современных растений и прокариот. Другими словами, эти рецепторы исходно могли быть универсальными аминокислотными сенсорами, и отчасти эта их функция сохранилась и у многоклеточных животных. Однако, относительно высокие концентрации высвобожденного внеклеточного глутамата (по сравнению с другими аминокислотами) могли сделать эти рецепторы функциональными рецепторами глутамата — аналогично рецептору iGluR, описанному у растений.

Полученные данные по филогении глутаматных рецепторов эукариот предполагают, что одними из старейших могут быть лямбда-рецепторы. Примечательно, что они были идентифицированы только у губок (Porifera). Пока неизвестно, являются ли эти рецепторы эволюционной инновацией губок или потерялись со временем в других таксонах животных. Рецепторы NMDA-типа, обеспечивающие такие явления как долговременная потенция (LTP) и обучение у позвоночных, выявлены и у многих беспозвоночных с похожими (Rosenegger, Lukowiak, 2010) и новыми (Dyakonova, 2003; D'iakonova T.L., D'iakonova V.E., 2010) функциями. За пределами Metazoa NMDA рецепторы не обнаружены, а среди Metazoa, их не нашли у гребневиков и губок (Moroz et al., 2021a). Всего у эукариот были идентифицированы двадцать две различные филогенетические линии глутаматных рецепторов.

Если рецепторы глутамата найдены у всех изученных организмов, то везикулярные транспортеры, как и следует ожидать, — не у всех. Они не выявлены у губок, гребневиков и хоанофлагеллят. Число разных рецепторов и транспортеров глутамата, как оказалось, не коррелирует с эволюционной продвинутостью и сложностью нервных систем Metazoa. Так, у кишечнополостных (стрекающих) найдено 15 генов разных глутаматных рецепторов и 10–17 генов разных везикулярных транспортеров глутамата, причем большинство из них экспрессируются не в нейронах. Наибольшее разнообразие глутаматных рецепторов (26) обнаружено у брюхоногих моллюсков. Для сравнения: у млекопитающих найдено 18 рецепторов и 3 транспортера. Даже поверхностный обзор функций нейронального глутамата также выявляет существенные различия между крупными таксонами, такими как моллюски, насекомые, хордовые, стрекающие. Это может указывать на параллельную эволюцию глутаматергической системы или, правильнее, систем в этих линиях. У членистоногих глутамат — основной нейромедиатор, у моллюсков он представлен во всех типах нейронов (сенсорных, интернейронах и мотонейронах), у млекопитающих глутамат не встречается в нейромускульных контактах (только в сенсорных и центральных нейронах), где оказывает только возбуждающие эффекты. О функциях глутамата у растений и водорослей (красных и бурых) известно, что это участие в осморегуляции, регенерации, реакциях на повреждение, хемосенсорике.

ПОЧЕМУ МОЗГ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ИСПОЛЬЗУЕТ ГЛУТАМАТ В КАЧЕСТВЕ ОСНОВНОГО ВОЗБУЖДАЮЩЕГО НЕЙРОТРАНСМИТТЕРА?

Существенные отличия в количественной представленности глутаматергических нейронов видны в пределах группы билатерально-симметричных животных. У первичноротых только 5–10% нейронов использует глутамат в качестве нейротрансмиттера. ЦНС позвоночных увеличилась в значительной степени за счет повышения доли глутаматных нейронов. Так у грызунов эта доля составляет уже 50%, а у человека она достигает 80%.

Почему увеличение мозга в ряду позвоночных происходило благодаря формированию большего числа именно глутаматных нейронов? Мороз и соавторы (Moroz et al., 2021) отвечают на этот вопрос так. Во-первых, очень низкая энергетическая стоимость производства. Энергия, расходуемая на захват и синтез глутамата, у грызунов составляет всего 2–3% от общих затрат, связанных с передачей сигналов, и 5% — у людей; кроме того, глутамат сам может быть источником энергии. Во-вторых, это может объясняться более простым генетическим и метаболическим механизмом получения глутаматергической клетки: все, что требуется для того, чтобы нейрон стал глутаматергическим, это активация экспрессии везикулярного глутаматного транспортера.

В дополнение к идее Л. Мороза можно предположить, что распространенность глутаматергических нейронов в мозге позвоночных отражает “поспешность” его эволюции: объем наращивался быстро, простыми и максимально экономными способами. Вероятно, было найдено универсальное решение для увеличения размеров мозга за счет числа нервных клеток (а не их размера как, например, у некоторых моллюсков), и использования для этой цели самой энергетически дешевой и простой глутаматергической сигнализации.

Если это действительно так, то одна из проблем химической школы Коштыянца-Сахарова, которую можно назвать “кошмаром” этой школы, похоже, близка к своему разрешению. Повышение химической однородности нейронов в мозге наиболее продвинутых в когнитивном отношении организмов казалось противоречило основному постулату школы о значимости для работы нервной системы мультитрансмиттерности и химического разнообразия. Сейчас мы видим, что в эволюции мозга позвоночных химическое разнообразие нейронов не уменьшалось: в ЦНС человека найдены практически все известные нейротрансмиттеры. Однако на определенных этапах развития нервная система, по-видимому, была “вынуждена” стремительно увеличивать число нейронов, и “научилась” это делать

самым простым, быстрым и энергетически выгодным способом. Экономия времени и энергии привела к существенному преобладанию нейронов одного трансмисмиттерного фенотипа.

Второй, не менее интересный вопрос о том, почему именно возбуждающие рецепторы сохранились в мозге млекопитающих, мало обсуждается в статье. В этом контексте интересны следующие факты. Возбуждение нейронов на физиологическом уровне создает условия для выхода из устойчивых состояний, возможности быстрого формирования новых констелляций нейронов. Но еще большая пластичность и разнообразие может достигаться за счет повышения пластичности, открытости генома, регуляции его экспрессии. Недавно была показана связь физиологического возбуждения с повышением деметилирования генома нейронов гиппокампа (Grassi et al., 2017). Введение хлорида калия, вызывающего неспецифическое повышение электрической активности нейронов, изменило экспрессию нескольких тысяч генов, при этом примерно у 90% наблюдалось активное деметилирование, и только у 10% — обратный эффект. Несколько типов возбуждающих глутаматных рецепторов активирует пути, ведущие к повышению экспрессии универсального релаксера гетерохроматина *GADD45* и деметилированию (Sultan, Sweatt, 2013). Учитывая высокую консервативность этих путей и формирование глутаматных рецепторов на ранних этапах эволюции, можно предположить, что рискованный выбор в пользу возбуждающих глутаматных рецепторов был связан с возможностью “перетряхивать” не только устойчивые функциональные ансамбли клеток, но и их транскриптомы, создавая базу для высокой пластичности и поиска нового.

Почему такой выбор можно назвать рискованным? При возбуждении нейрона активируется метаболизм, повышается выброс свободных радикалов, потенциальных мутагенов. А если при этом еще и снижается защищенность генома за счет деконденсации хроматина и деметилирования ДНК, то риск приобретения мутаций возрастает. Эксайтотоксичность глутамата (патологии нервной системы, связанные с избыточной активацией возбуждающих глутаматных рецепторов) давно известна на физиологическом уровне, ей посвящено колоссальное число неврологических исследований. Связь с накоплением мутаций пока меньше изучена. Однако выдающаяся по сравнению с другими клетками способность корковых нейронов позвоночных (напомню, что 50–80% из них глутаматергические), накапливать мутации показана уже в ряде работ и не вызывает сомнений (Evrony et al., 2012; Hazen et al., 2016; Wu et al., 2021). Более того, активность генов, связанных с регуляцией нейронального возбуждения, обратно коррелирует с продолжительностью жизни у человека и нематоды (Zullo et al., 2019). Было высказано

зано предположение, что именно накопление мутаций и их косвенный “подсчет” лежит в основе этого отрицательного влияния возбуждения на продолжительность жизни (Dyakonova et al., 2020).

Итак, увеличение числа нейронов и использование преимущественно глутамата в качестве регулятора как возбудимости нейронов, так и деметилирования их генома могло способствовать повышению и вычислительной мощности, и пластичности нервной системы. Платой оказался повышенный риск накопления мутаций. Противодействовать этому неблагоприятному фактору, в свою очередь, можно увеличивая избыточность клеток, повышая “копийность” генома. Увеличение числа нейронов может служить не только усложнению системы, но и ее защите при случайном мутагенезе. Использование возбуждающей глутаматной сигнализации тогда могло также подстегнуть быстрое увеличение размеров мозга в эволюции позвоночных. Сходные рассуждения, еще без конкретной атрибуции к глутамату и его влиянию на геном, были высказаны в работе о возможной эволюции мозга в условиях информационной платы за когнитивный успех (Крушинский, 2014).

КАКИЕ УЧАСТКИ ГЕНОМА И КАК ОПРЕДЕЛИЛИ ОТЛИЧИЯ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Вопрос, давно интересовавший не только эволюционных нейробиологов, но гораздо более широкие слои человеческой популяции: что делает мозг человека человеческим, отличным от других позвоночных. Сравнительная геномика и транскриптомика последних лет (2018–2021) также позволили совершить значительные открытия в этой области. Начнем с того, что поиск регуляторных функций участков генома, специфичных для человека и обладающих высокой скоростью эволюции, привел к ожидаемому результату – подавляющее большинство из них регулируют развитие нервной системы (Girskis et al., 2021). Эти данные позволяют сделать довольно важный вывод: именно изменения в нервной системе сделали человека человеком. Очевидно, что понимание конкретной роли разных отделов генома, связанных с регуляцией развития нервной системы, придет намного позже. Пока удалось немного разобраться с тем, почему в онтогенезе коры головного мозга человека получается больше нейронов, чем у других позвоночных, и какие факторы определяют отличия в формировании префронтальной коры человека, области мозга с наиболее быстрым эволюционным развитием.

Показано, что одним из механизмов увеличения числа нейронов оказывается замедление перехода нейрональных прогениторных клеток к дифференцировке, позволяющее им совершать

дополнительные циклы митоза перед дифференцировкой (Fiddles et al., 2018). Увеличение площади коры головного мозга современного человека могло быть обеспечено частичной дубликацией гена *notch2*, существующего у других приматов. Эта древняя неполная дубликация с изменением последовательности гена привела к появлению гена *notch2nl*, продукт которого влияет на развитие нейрональных прогениторных клеток коры. Этот ген претерпел еще две дубликации, и современный человек в результате имеет три копии этого гена. Результат в очередной раз подтвердил роль дубликаций в эволюции позвоночных (Bayatov et al., 2021). Повышение экспрессии *notch2nl* ведет к замедлению дифференцировки прогениторных клеток и увеличению числа нейронов, как показано в экспериментах на культуре клеток и мозговых органоидах (Fiddles et al., 2018). Интересно, что эта область генома отличается нестабильностью и у современных людей, встречаются геномы с числом копий *notch2nl* две и четыре, в первом случае развивается микроцефалия, во втором – макроцефалия (Fiddles et al., 2018). Есть еще один ген, существенно изменивший клеточный паттерн и уровень экспрессии за счет изменений в последовательности регуляторных участков генома, специфичных для человека. Это ген белка PPP1R17, вызывающего замедление клеточного цикла нейрональных предшественников, наблюдаемое в онтогенезе приматов и в еще большей степени человека, существенно изменил клеточный паттерн и уровень экспрессии у человека за счет изменений в последовательности регулирующих участков генома, специфичных для человека (Girskis et al., 2021).

Недавним открытием стала также демонстрация экспрессии серотонинового рецептора HTR2A базальными предшественниками нейронов радиальной глии у человека как одного из факторов замедления дифференцировки базальных предшественников и увеличения числа нейронов (Xing et al., 2020). Однако эти различия определили отличие не только человека, но и других позвоночных, обладающих выраженной складчатостью коры по сравнению с теми, у которых кора более гладкая (что отражает меньшее число нейронов и меньшую площадь коры). Экспрессия этого рецептора определяет зависимость числа нейронов от концентрации серотонина в онтогенезе, и участвует в механизме формирования контекст-зависимых индивидуальных различий.

Громким последним событием в этой области, можно считать две статьи, вышедшие в октябре в Nature (Shibata et al., 2021a, 2021b), сообщившие об определяющем участии ретиноевой кислоты (производного витамина А) в нейрогенезе префронтальной коры (ПФК) человека. Авторы занимались поиском эволюционных механизмов расширения ПФК и ее связей с медио-дорсальным таламусом у

приматов и человека. Считается, что ПФК отвечает за познавательную деятельность, когнитивную пластичность, самоконтроль, рабочую память, социальные взаимодействия. Морфологическими маркерами ПФК приматов и человека является латеральное расширение и увеличение четвертого зернистого (гранулярного) слоя. Онтогенетические механизмы, определяющие эти особенности оставались до последнего времени неизвестными.

Используя данные секвенирования РНК BrainSpan человека (RNA-seq), авторы провели скрининг генов, которые дифференциально активируются в средней части лобной доли плода на 16–22 нед. после зачатия. Исследованные области включали четыре предполагаемых области ПФК (медиальная, орбитальная, дорсолатеральная, вентролатеральная) и первичную моторную кору. Экспрессия генов в этих лобных областях сравнивалась с областями теменной (первичная сенсорная кора, S1C; нижняя теменная кора, IPC) и височных долей (первичная зрительная кора, V1C) и височных долей (первичная слуховая кора, A1C). Анализ геной онтологии (GO) генов, дифференциально активированных во фронтальных областях, выявил следующие категории генов: “чувствительные к ретиноевой кислоте”, “связанные с образованием синапсов” и “отвечающие за развитие аксонов”. Используя иммуноферментный анализ (ELISA), авторы оценили концентрацию ретиноевой кислоты в развивающемся мозге, и обнаружили выраженный градиент в передне-заднем направлении с максимальными значениями в лобных отделах. Экспрессия ферментов синтеза ретиноевой кислоты была также выше в лобных отделах, и значительно отличалась у приматов (человек и макака) от уровня экспрессии в лобных отделах грызунов (мышей). Концентрация ретиноевой кислоты регулируется также ферментом CYP26B1, катаболизирующим ретиноевую кислоту и тем самым ограничивающим ее сигнализацию. Экспрессия этого фермента, напротив, выше в каудальных областях по сравнению с префронтальными, что также может служить формированию передне-заднего градиента ретиноевой кислоты. Лактоза-зависимое нокаутирование соответствующего гена в перинатальной лобной коре у мышей привело к росту концентрации ретиноевой кислоты, умеренному увеличению передних отделов, повышенной экспрессии гена *rorb*, характерного для четвертого гранулярного слоя ПФК антропоидных приматов, но экспрессирующегося в норме у мышей, и расширению медиальной таламокортикальной иннервации.

Было изучено развитие мозга у мышей линии, несущей делецию гена фермента CYP26B1, участвующего в деградации ретиноевой кислоты. Оказалось, что сигнальный каскад ретиноевой кис-

лоты (работающий через рецепторы RXRG и RARB) необходим для корректной предразметки префронтальной и моторной областей мозга, а также для формирования связи между ПФК и медуллярным таламусом. Эти данные впервые свидетельствуют о том, что каскад ретиноевой кислоты играет критическую роль в развитии ПФК и в ее расширении в ходе эволюции головного мозга позвоночных.

Интересно, что градиент концентрации ретиноевой кислоты сходен с градиентом плотности дендритных шипиков, которая также уменьшается в передне-заднем направлении, и особенно высока в префронтальной коре человека по сравнению с другими млекопитающими. Сравнив транскриптомы человека и макаки на стадии среднего плода, совпадающей с началом синаптогенеза, авторы обнаружили достоверное увеличение экспрессии церебеллина 2 (*CBLN2*), нейрексина (*NRXN*) и белка-синаптического организатора, связанного с GRID/GluD-рецептором глутамата (Shibata et al., 2021b). Видовые различия в уровне экспрессии и распределении в коре церебеллина, по крайней мере частично, оказались обусловленными делециями, содержащими сайты связывания SOX5 в энхансере *cbln2*, реагирующем на ретиноевую кислоту. “Генетическое очеловечивание” энхансера мышиногено *cbln2 in situ* (т.е. его замена на человеческий) вызывает повышенную экспрессию *cbln2* и способствует образованию дендритных шипиков в ПФК.

Таким образом, выяснилось, что изменение не только концентрации ретиноевой кислоты, но и чувствительности к ней энхансера церебеллина, может отвечать за специфичное развитие ПФК человека и выраженный передне-задний градиент плотности дендритных шипиков. Вопрос же о причинах различий в концентрации и распределении ретиноевой кислоты у приматов остается открытым.

КО-ТРАНСМИССИЯ – ПРАВИЛО ИЛИ ИСКЛЮЧЕНИЕ?

Еще одним хорошим примером возвращения к старым вопросам на новом уровне развития науки является работа, опубликованная журналом *Frontiers in Molecular Neuroscience* в феврале 2021 г. (Brunet, Sprecher, 2021). Статья полностью лишена экспериментальной составляющей, она выполнена на основе данных, опубликованных другими исследователями. Быстро набирающее скорость секвенирование транскриптомов единичных клеток привело к тому, что в свободном доступе находятся данные о понейронно отсекуемых нервных системах уже многих видов животных. Этими данными воспользовались швейцарские исследователи, чтобы окончательно разобраться с тем, как часто в нервной системе наблюдается ко-

трансмиссия (использование одним нейроном нескольких нейротрансмиттеров) на широкой эволюционной шкале. Кроме того, на некоторых видах им удалось проверить, может ли в ходе онтогенеза изменяться число нейронов с колокализацией нескольких нейротрансмиттеров. Были использованы данные по транскриптомам нейронов гидры (*Hydra vulgaris*), головного ганглия планарии (*Schmidtea mediterranea*), нервной системы нематоды (*Caenorhabditis elegans*), головного мозга личинки и взрослой мухи (*Drosophila melanogaster*), головного мозга представителя туникат (низшие хордовые, с подвижной личинкой и сидячим образом жизни у взрослых особей) асцидии (*Ciona intestinalis*), костистой рыбы (*Danio rerio*), конечного мозга рептилий (черепахи *Trachemys scripta* и ящерицы *Pogona vitticeps*) и, наконец, головного мозга представителя млекопитающих мыши (*Mus musculus*). Изучали случаи колокализации только классических нейротрансмиттеров (глутамат, ацетилхолин, ГАМК, глицин, моноамины), используя наличие в транскриптомах нейронов мРНК генов — маркеров определенного трансмиссионного фенотипа. Продукты этих генов-маркеров, как правило, отвечают за синтез и/или везикулярный перенос соответствующих сигнальных молекул.

Часто ко-трансмиссию рассматривают как нарушение принципа Дейла, сформулированного в пятидесятые годы прошлого века. Тогда оно имело значение, сходное по значимости с выводом Рамона Кахаля о том, нервная система — это не синцитий, а совокупность отдельных нервных клеток. Принцип Дейла усиливал представление о независимой сущности нейрона. Однако у самого принципа Дейла существует два разных прочтения. Согласно упрощенному варианту этого принципа, один нейрон может использовать только один нейротрансмиттер, который секретируется всеми его окончаниями. Часть исследователей интерпретирует этот принцип иначе: набор нейротрансмиттеров для всех секретирующих областей одного нейрона постоянен. О том, что принцип Дейла в упрощенном варианте нарушается, было известно давно. Существуют примеры колокализации классических нейротрансмиттеров с нейропептидами, газообразными сигнальными молекулами и у первично-, и у вторичноротых животных. Функциональное значение такой колокализации также изучалось и обсуждалось. Но вот то, насколько это явление характерно для классических нейротрансмиттеров, оставалось не совсем ясным. Ко-трансмиссия — это экзотика или правило для нервной системы?

Сторонники химической организации мозга рассматривали колокализацию нейротрансмиттеров, скорее, как исключение из правила. Предполагалось, что она либо нужна в редких случаях для специальных целей, либо отражает случайное “недоформирование” трансмиссионной специфич-

ности. Эта точка зрения вполне понятна, если исходить из того, что разные нейротрансмиттеры имеют разные функции, несут разную смысловую нагрузку. В этом случае колокализация не может быть правилом для нервной системы.

Итак, что же выяснилось благодаря клеточной транскриптомике? Перечислим коротко основные результаты этой работы.

Большинство нейронов у всех исследованных видов экспрессирует маркеры только одного нейротрансмиттера.

Нейротрансмиссионный профиль нервной системы существенно отличается у разных видов. Например, у гидры классические нейротрансмиттеры представлены ацетилхолином и ГАМК; у рептилий основным нейротрансмиттером является глутамат, и, в меньшей степени, ГАМК; у мышей это соотношение меняется на обратное (ГАМК преобладает над глутаматом), и к тому же существенно возрастает доля моноаминергических нервных клеток.

Для всех исследованных видов колокализация классических нейротрансмиттеров неизменно выявляется примерно у 10–25% нейронов. При этом в 50% случаев (и больше) минорные нейротрансмиссионные фенотипы (более редкие) могут быть представлены нейронами, синтезирующими еще один или даже несколько классических нейротрансмиттеров.

Зависимость частоты колокализации от филогенетического расстояния между организмами не выявлена.

В онтогенезе число мультитрансмиссионных нейронов может меняться. Например, в нервной системе взрослых дрозофил значимо снижается доля мультитрансмиссионных клеток по сравнению с нервной системой личинки. С другой стороны, у старых мышей она существенно не меняется по сравнению с молодыми.

Кластерный анализ транскриптомов отдельных нейронов (методом Uniform manifold approximation and projection, UMAP) не выделяет клетки с колокализацией нейротрансмиттеров в отдельные группы, как правило, они входят в кластеры нейронов, секретирующих один из ко-трансмиссионных нейротрансмиттеров. С другой стороны, не у всех видов проявляется и четкая кластеризация монотрансмиссионных клеток.

Таким образом, оказалось, что с одной стороны, большинство нейронов у всех исследованных видов использует только один классический нейротрансмиттер, а нейроны с ко-трансмиссией принадлежит к кластерам нейронов, вырабатывающих один из ко-трансмиссионных, что согласуется скорее со случайным появлением этих клеток. Уменьшение доли колокализаций при переходе от личиночного к взрослому мозгу также согласуется с представлениями о ко-трансмиссии клас-

сических медиаторов как о случайном недоформировании транзиттерной специфичности. С другой стороны, доля нейронов с колокализацией все-таки велика для случайной, и оказалось, что даже 30% таких нейронов у личинки дрозофилы не мешает работе нервной системы.

В заключение подведем основные итоги этого насыщенного новыми результатами и идеями года эволюционной нейробиологии. Нейроны с большой вероятностью появлялись в эволюции несколько раз. Необходимой преадаптацией к их появлению было наличие развитой системы межклеточной химической сигнализации, включающей элементы везикулярной секреции, рецепторы и мембранные каналы, образованные паннексинами. Транзиттерная гетерогенность секретирующих клеток и первых нервных систем была необходимым условием координации поведения организма на основе объемной несинаптической секреции транзиттеров (volume transmission). Эти древние черты сохранились и в нервной системе современных млекопитающих, характеризующейся большим разнообразием химической межнейрональной сигнализации. Большинство нейронов у всех исследованных животных, представителей типов кишечнополостных, хордовые, насекомые, моллюски, аннелиды, использует только один из классических нейротранзиттеров. Однако нейроны с ко-трансмиссией также неизменно выявляются у всех исследованных видов и составляют примерно 10–25% от всех нейронов организма. Глутамат, будучи самым распространенным клеточным метаболитом, по-видимому, является одним из первых сигнальных факторов повреждения или гибели клетки. Для узнавания этого биологически-значимого сигнала могли сформироваться первые глутаматные рецепторы. Простота и энергетическая дешевизна формирования глутаматергической сигнализации, по-видимому, определила использование глутамата как основного транзиттера при быстром увеличении числа нейронов в эволюции мозга позвоночных. Донервные или неканонические функции нейротранзиттеров могли определить их разнообразные функции в нервной системе. Так, прямое или опосредованное влияние возбуждающих рецепторов глутамата на состояние хроматина, по-видимому, было использовано для повышения не только физиологической, но и генетической пластичности мозга позвоночных.

Судя по темпам текущих исследований, 2022 г. принесет не менее значимые и интересные результаты в области эволюционной нейробиологии. Анонсы некоторых из них уже прозвучали в личных сообщениях.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках ГЗ 0108-2019-0002 и поддержана РФФИ 19-04-00628.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет, что какой-либо конфликт интересов отсутствует.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю благодарность Ю.А. Краус за ценные советы и редактирование рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бродский В.Я.* Околочасовые сигналы, метаболизм, функции. Прямые межклеточные взаимодействия / Отв. ред. Васильев А.В. М.: Научный мир, 2021. 368 с. ISBN: 978-5-91522-505-2.
- Дьяконова В.Е., Сахаров Д.А.* Пострефлекторная нейробиология поведения. М.: Издательский дом ЯСК, 2019. 589 с. (Разумное поведение и язык). После­словие проф. А.Г. Асмолова. ISBN 978-5 907117-52-5.
- Крушинский А.Л.* Плата за решение задачи: биофизические предпосылки и возможные эволюционные последствия // Российский журн. когнитивной науки. 2015. Т. 2. № 1. С. 52–61.
- Сахаров Д.А.* Генеалогия нейронов. М.: Наука, 1974. 184 с.
- Bayramov A.V., Ermakova G.V., Kuchryavyy A.V. et al.* Genome duplications as the basis of vertebrates' evolutionary success // Russ. J. Dev. Biol. 2021. V. 52. P. 141–163. <https://doi.org/10.1134/S1062360421030024>
- Brodsky V.Y.* Direct cell-cell communications and social behavior of cells in mammals, protists, and bacteria. Possible causes of multicellularity // Russ. J. Dev. Biol. 2009. V. 40. P. 69–82. <https://doi.org/10.1134/S1062360409020027>
- Brunet C., Sprecher S.G.* Single-cell transcriptomic reveals dual and multi-transmitter use in neurons across metazoans // Front. Mol. Neurosci. 2021. 14:623148. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.623148>
- Buznikov G.A.* Preneuronal transmitters as regulators of embryogenesis. Current state of problem // Russ. J. Dev. Biol. 2007. V. 38. P. 213–220. <https://doi.org/10.1134/S1062360407040042>
- D'iaconova T.L., D'iaconova V.E.* Participation of receptors of the NMDA type in regulation by glutamate of alimentary motor program of the freshwater mollusc *Lymnaea stagnalis* // Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 2010. V. 46. № 1. P. 45–51.

- Dyakonova T.L.* Rearrangement of neuronal interactions upon activation of different glutamate receptors // *Dokl. Biol. Sci.* 2003. V. 388. P. 21–27.
<https://doi.org/10.1023/a:1022435607789>
- Dyakonova V.E.* Neuronal counter of the life span: does it exist? // *Russ. J. Dev. Biol.* 2020. V. 51. P. 197–200.
<https://doi.org/10.1134/S1062360420030066>
- Evrony G.D., Cai X., Lee E. et al.* Single-neuron sequencing analysis of L1 retrotransposition and somatic mutation in the human brain // *Cell.* 2012. V. 151. № 3. P. 483–496.
- Fiddes I.T., Lodewijk G.A., Mooring M., Bosworth C.M., Ewing A.D. et al.* Human-specific NOTCH2NL genes affect notch signaling and cortical neurogenesis // *Cell.* 2018. V. 173. № 6. P. 1356–1369.e22.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.051>
- Girskis K.M., Stergachis A.B., DeGennaro E.M., Doan R.N., Qian X. et al.* Rewiring of human neurodevelopmental gene regulatory programs by human accelerated regions // *Neuron.* 2021. S0896-6273(21)00580-8.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.005>
- Grassi D., Franz H., Vezzali R. et al.* Neuronal activity, TGF β -signaling and unpredictable chronic stress modulate transcription of Gadd45 family members and DNA methylation in the hippocampus // *Cereb. Cortex.* 2017. V. 27. № 8. P. 4166–4181.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhx095>
- Hazen J.L., Faust G.G., Rodriguez A.R. et al.* The complete genome sequences, unique mutational spectra, and developmental potency of adult neurons revealed by cloning // *Neuron.* 2016. V. 89. № 6. P. 1223–1236.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.004>
- Jékely G.* The chemical brain hypothesis for the origin of nervous systems // *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2021. 376: 20190761.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0761>
- Moroz L.L.* Multiple origins of neurons from secretory cells // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021. 9:669087.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.669087>
- Moroz L.L., Nikitin M.A., Poliřar P.G., Kohn A.B., Romanova D.Y.* Evolution of glutamatergic signaling and synapses // *Neuropharmacology.* 2021. 108740.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108740>
- Moroz L.L., Romanova D.Y., Kohn A.B.* Neural versus alternative integrative systems: molecular insights into origins of neurotransmitters // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2021. V. 376. № 1821:20190762.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0762>
- Moroz L.L., Romanova D.Y.* Selective advantages of synapses in evolution // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.726563>
- Nezlin L.P., Voronezhskaya E.E.* Early peripheral sensory neurons in the development of trochozoan animals // *Russ. J. Dev. Biol.* 2017. V. 48. P. 130–143.
<https://doi.org/10.1134/S1062360417020060>
- Romanova D.Y., Heyland A., Sohn D., Kohn A.B., Fasshauer D., Varoqueaux F., Moroz L.L.* Glycine as a signaling molecule and chemoattractant in Trichoplax (Placozoa): insights into the early evolution of neurotransmitters // *Neuroreport.* 2020. V. 31. № 6. P. 490–497.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001436>
- Romanova D.Y., Varoqueaux F., Daraspe J., Nikitin M.A., Eitel M., Fasshauer D., Moroz L.L.* Hidden cell diversity in Placozoa: ultrastructural insights from *Hoilungia hongkongensis* // *Cell Tissue Res.* 2021. Epub ahead of print. PMID: 33876313.
<https://doi.org/10.1007/s00441-021-03459-y>
- Rosenegger D., Lukowiak K.* The participation of NMDA receptors, PKC, and MAPK in the formation of memory following operant conditioning in *Lymnaea* // *Mol. Brain.* 2010. V. 3.
<https://doi.org/10.1186/1756-6606-3-24>
- Ryan J.F., Pang K., Schnitzler C.E., Nguyen A.D. et al.* The genome of the ctenophore *Mnemiopsis leidyi* and its implications for cell type evolution // *Science.* 2013. V. 342. 6164:1242592.
<https://doi.org/10.1126/science.1242592>
- Sakharov D.A.* Evolutionary aspects of transmitter heterogeneity // *J. Neural. Transm.* 1974. Suppl. 11. P. 43–59.
- Shibata M., Pattabiraman K., Lorente-Galdos B. et al.* Regulation of prefrontal patterning and connectivity by retinoic acid // *Nature.* 2021.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03953-x>
- Shibata M. et al.* Hominini-specific regulation of CBLN2 increases prefrontal spinogenesis // *Nature.* 2021.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03952-y>
- Sukhinich K.K., Shakirova K.M., Dashinimaev E.B. et al.* Development of 3D cerebral aggregates in the brain ventricles of adult mice // *Russ. J. Dev. Biol.* 2021. V. 52. P. 164–175.
<https://doi.org/10.1134/S1062360421030061>
- Sultan F.A., Sweatt J.D.* The role of the gadd45 family in the nervous system: a focus on neurodevelopment, neuronal injury, and cognitive neuroepigenetics // *Gadd45. Stress Sensor Genes* / Eds. Liebermann D.A., Hoffman B. Springer. 2013. P. 81–121.
- Wu W., Hill S.E., Nathan W.J. et al.* Neuronal enhancers are hotspots for DNA single-strand break repair // *Nature.* 2021. V. 593. P. 440–444.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03468-5>
- Xing L., Kalebic N., Namba T., Vaid S., Wimberger P., Hutter W.B.* Serotonin receptor 2A activation promotes evolutionarily relevant basal progenitor proliferation in the developing *Neocortex* // *Neuron.* 2020. S0896-6273(20)30758-3.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.034>
- Zullo J.M., Drake D., Aron L. et al.* Regulation of lifespan by neural excitation and REST // *Nature.* 2019. V. 574. № 7778. P. 359–364.
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1647-8>

Origin and Evolution of Nervous System: New Data from Comparative Whole-Genome Studies of Metazoa

V. E. Dyakonova*

*Koltzov Institute of Developmental Biology RAS, ul. Vavilova 26, Moscow, 119334 Russia *e-mail: dyakonova.varvara@gmail.com*

In the very recent years, comparative studies, based on genome and transcriptome sequencing techniques, have made great advances in evolutionary neuroscience. Several intriguing questions were addressed in these investigations with combination of field observations, laboratory experiments and genomics approaches. How and when could the first neurons have appeared in animal evolution? What could the first nervous systems of basal metazoans look like, and what could have been adopted by the modern vertebrate brain from an ancient organization? Why has glutamate become a neurotransmitter, and why does glutamate excitatory signalization dominate in the mammalian brain now? How often does co-transmission occur in the neurons of different metazoans? What are the genes that make us human and control development of the human brain? This review considers recent insights in evolutionary neurobiology, which are associated with comparative whole-genome and whole-transcriptome sequences studies on a large evolutionary scale.

Keywords: origin of neurons, neurotransmitters, glutamate, cotransmission, evolution of the nervous system, somatic mutations of the neuron genome, glutamate receptors