

Для чого еволюція зберігає протоонкогени? Пам'ять у нервовій та імунній системах

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет МОЗ України, Лиман, Україна

Ключові слова: протоонкогени, метилювання ДНК, реаранжування геному, імунологічна відповідь, гіпокамп, пам'ять, молекулярні механізми вищої нервової діяльності.

Вступ

Савці загалом і людина як вид у тому числі мають три пов'язані між собою регуляторні системи: нервову, імунну й ендокринну. Ендокринна система розмальовує наше життя барвами веселки або темними кольорами залежно від спектру гормонів. Імунна система охороняє нас від самих себе, не даючи розвинути автоімунним відповідям, вступає у боротьбу з патогенами, які потрапляють до організму із зовнішнього світу, та підтримує мікроорганізми-симбіонти. Нервова система є вмістилищем свідомості і у людини реалізує тільки їй притаманну здатність до творчості. Нервова система взагалі і зокрема головний мозок є унікальними, не до кінця вивченими структурами світу тварин та людини. Ще в роботах Ж. Доссе доведено наявність великої кількості спільних мембранних антигенів між нервовою та імунною системами. Обидві системи мають таку властивість, як пам'ять.

Пам'ять у системі імунітету

Імунологічна пам'ять характеризується трьома властивостями. Специфічність — це здатність антитіла або клітинного рецептора зв'язуватися в просторі з дзеркально подібним лігандом. Довговічність — «міцність» імунітету, спроможність існувати впродовж тривалого періоду часу. Ефективність — здатність до швидкого виведення інфекційного агента в разі вторинного інфікування [8].

Одна з функцій імунної системи полягає в знешкодженні чужорідної інформації та підтриманні антигенного гомеостазу організму. Імунологічна пам'ять потрібна для скорочення часу відповіді на антиген у разі повторної зустрічі з ним. Скорочення часу відбувається за рахунок відсутності фази генетичної перебудови лімфоцита. Нагадаємо, що аби забезпечити різноманіття антитіл до безлічі потенційних антигенів, еволюція скористалася принципом комбінаторики. З відокремлених одне від одного константних (С) та варіабельних (V) часточок генів за допомогою системи рекомбінації ДНК з'являються зрілі імуноглобулінові гени. Ланцюг ДНК, що знаходиться між С та J (з'єднувальним) сегментами, вирізається та може видалитися

з клітини у вигляді кільцевої ДНК. Цікаво, що в одному лімфоциті з'являються антитіла тільки однієї специфічності. Продукція антитіл різноманітних специфічностей в одній клітині підвищила б ризик виникнення злоякісних новоутворень. Таке еволюційне надбання з'явилося для обмеження соматичного мутагенезу. Можливо, таким чином обмежується можливість злоякісної трансформації лімфоїдних клітин. Якщо брати до уваги, що лімфоцити за допомогою екзосом скидають ДНК соматичним клітинам, то вірогідність появи соматичних неоплазій зростає. Трансформувальну властивість ДНК було відкрито українським вченим С. М. Гершензоном (1939) задовго до появи моделі подвійної спіралі [3]. Після вдалої перебудови подальша рекомбінація припиняється і починається інтенсивна транскрипція. Транскрибується тільки перебудована послідовність, не перебудовані ланцюги не транскрибуються. Таким чином один лімфоцит продукує численних нащадків шляхом експоненційної проліферації, утворюючи клон. Далі лімфоцити виконують свої функції. Т4+-лімфоцити виробляють цитокіни, В — білокрівці — набувають фенотипу плазматичних клітин та виробляють антитіла. Деякі з клітин клону стають клітинами імунологічної пам'яті, які знаходяться в різних компартментах організму.

Припускають, що в селезінці накопичуються та зберігаються як В-, так і Т-клітини пам'яті. Також відомо, що клітини пам'яті можуть знаходитися в стромі тих органів, де відбувалася первинна імунна відповідь [8]. Плазматичні В-клітини після закінчення первинної імунної відповіді мігрують до кісткового мозку і здатні виходити до кровообігу у разі повторного потрапляння антигену до організму [17].

Пам'ять у центральній нервовій системі

У головному мозку пам'ять, крім іншого, пов'язана з новою інформацією, яка зберігається доволі довго. Людина пам'ятає речі, які відбувалися багато десятиріч тому. Але з чого складається матеріальний субстрат пам'яті? Відомо, що після навчальної події в гіпокампі тварини активується транскрипція залежних від c-Fos та c-Jun генів. Інформація про навчання записується на РНК. Щоб зберегти пам'ять

про цю подію, треба, щоб матеріальний субстрат залишився незмінним, застиг на десятки років. Це з'являється завдяки епігенетичним змінам. Епігенетичні модифікації — це зміни в ландшафті геному, які регулюють генну активність та виникають без зміни послідовності первісної структури ДНК, але можуть передаватися у спадок. Найбільш поширеною епігенетичною модифікацією в людини є метилювання цитозину (приєднання CH_3 -групи в 5-му положенні). Метилювання регулює активність генів. У промоторних регіонах більшості генів знаходяться так звані CpG-острівці. Якщо вони неметилювані, полімераза має просторове місце для зв'язування з ДНК та індукує транскрипцію. Якщо відрізок ДНК метилюваний, то це переводить її в неактивну, гетерохроматинову форму [2]. Постійне геноспецифічне кортикальне гіперметилювання індукується у щурів поодиноким, залежним від гіпокампу асоціативним досвідом навчання. Вчені продемонстрували, що метилювання ДНК гіпокампу має важливе значення для формування пам'яті. Однак зміни в гіпокампі не є постійними, вони повертаються до базальних рівнів протягом одного дня після навчання. Метилювання ДНК кори ініціюється досвідом навчання та є сигналом, який використовується мозком для збереження віддалених спогадів. Метилювання ДНК забезпечує мозок механізмом, що дозволяє вищій нервовій діяльності демонструвати динамічність під час формування пам'яті і стабільність у прийдешньому часі для підтримання цих спогадів [13]. Нейрони характеризуються пластичністю. Ця здатність пов'язана зі зміною транскрипційного профілю клітини залежно від зовнішніх обставин і передбачає складну та точну регуляцію.

Ще одна відмінність між імунною та нервовою системами полягає в тому, що лімфоцит після зустрічі з антигеном, генетичної перебудови дає клон клітин шляхом експоненційних послідовних поділів. Водночас кількість нейронів практично не змінюється від народження до смерті, вони не проліферують. Що заважає проліферації нейронів? Обмеження проліферації може бути обумовлене метилюванням. Відомо, що ДНК в хромосомі складається з двох хроматид. Якщо малюнок метилювання є симетричним, то ця клітина допускається до мітотичного поділу. Якщо наявна асиметрія, клітина продовжує знаходитися в фазі спокою [2]. Цікаво, що гинуть переважно ті нейрони, які не задіяні в нервових мережах. Нейрони, що не функціонують, видаляються за допомогою мікроглії. Клітини мікроглії «викусують» і непотрібні дендритні синапси, завдяки чому формується пластичність нейронів. Мікроглія походить з моноцитів, що в ембріональний період з жовткового мішка мігрували в центральну нервову систему. Резидентні макрофаги є невід'ємною частиною високоспеціалізованих тканин: остеокласти в кістках, клітини Купфера в печінці, альвеолярні макрофаги в легенях, мікроглія в центральній нервовій системі. Макрофаги є професійними фагоцитами, які підтримують тканинний гомеостаз, видаляючи як померлі клітини та їх частки, так і патогени. Крім того, мікроглія здатна виробляти фактори росту, які

підтримують нейрони протягом усього життя. До таких факторів належать трансформувальний фактор росту β (transforming growth factor β — TGF β), інсуліноподібний фактор росту 1 (insulin-like growth factor — IGF-1), фактор росту нервів (nerve growth factor — NGF) та нейротрофічний фактор мозку (brain derived neurotrophic factor — BDNF) [20].

Трансформувальний фактор росту β_1 належить до цитокінів і характеризується багатьма властивостями, найбільш цікавою з яких є участь в індукуванні периферійної імунологічної толерантності. Переважно він діє на Т-клітини, пригнічує секрецію інтерлейкіну-2, диференціювання Т-хелперів першого та другого типів, а також стимулює Трег-клітини, яким притаманні супресорні властивості [4]. TGF- β_1 сприяє накопиченню колагену в тканині після пошкодження, що прискорює загоєння рани, зміцнює тканину за рахунок збільшення кількості строми [11]. Водночас зсув відношення паренхіма / строма в бік строми призводить до фіброзу і далі — появи раку на тлі фіброзу [9]. Дія TGF- β_1 залежить від контексту: він може як підсилювати, так і пригнічувати проліферацію клітин. TGF- β_1 може бути виробленим мікрогліальними клітинами в головному мозку, тим самим перешкоджаючи виникненню автоімунного запалення шляхом надання мікрогліальним клітинам фенотипу M2.

Інсуліноподібний фактор росту (IGF1) є нейротрофічним фактором, що впливає на генерацію, диференціювання та дозрівання нейронів. На поверхні нейронів зафіксовано дуже багато рецепторів до IGF1. Сукупність IGF1-IGF1R на пряму модулює нейронну активацію та синаптичну передачу [21].

Нейротрофічний фактор мозку (BDNF) обумовлює пластичність синапсів нейронів, покращує когнітивну функцію мозку та пам'ять. Найчастіше він виробляється гліальними клітинами — астроцитами, які своєю формою нагадують зірочки та становлять 50% клітин головного мозку. Астроцити залучені до формування гематоенцефалічного бар'єру. Крім того, вони огортають синапси і можуть регулювати активність нейронів шляхом дії на виникнення та елімінацію синапсів. Таким чином вони передають нейронам трофічні речовини (гранули глікогену) та перешкоджають дії оксидативного стресу [5]. BDNF індукує синтез позаклітинних везикул, які приносять до нейронів окремі види мікроРНК. Локальна регуляція трансляції за допомогою мікроРНК є важливою для швидких модифікацій нейронального протеома, що важливо для дозрівання дендритів та синаптичної пластичності [6]. Крім того, для когнітивних функцій та пам'яті необхідно вибудувати низку нейронів з однаковими «застиглими» внутрішньоклітинними транскриптомами та протеомами, що досягається за допомогою метилювання та мікроРНК.

Фактор росту нервів (NGF) є васалом двох королів — імунної та нервової систем. У нервовій системі він відомий як трофічний фактор більш ніж 60 років. Крім того, діє на мікроглію, власну імунну систему мозку, і його ефект залежить від контексту подій [19].

Протоонкогени Jun (c-Jun, JunB, JunD) та **Fos** (c-Fos, FosB, Fra-1, Fra-2) є компонентами димерного комплексу факторів транскрипції AP-1. У той час, як білки Jun можуть утворювати гомо- або гетеродимери, білки Fos формують гетеродимери тільки з протеїном Jun. Кількість утворених гетеродимерів контролюється цитокінами, факторами росту та окиснювальним стресом. На мишачих моделях було показано, що AP-1 відіграє вирішальну роль у регенерації печінки та патогенезі злоякісних новоутворень [7]. Протеїн c-Fos формує гетеродимер з білком c-Jun, який є справжнім транскрипційним фактором. Ген *c-Fos* кодує протеїн з 380 амінокислот вагою в 62 кілоДальтон. Протоонкоген c-Fos має відношення до таких процесів, як канцерогенез та прогресування солідних ракових пухлин.

Родина Jun включає наступні білки: c-Jun (*JUN*), JunB (*JUNB*) та JunD (*JUND*). Ген *c-Jun* розташований на 1-й хромосомі (1p32-p31) і є гомологом вірусного протеїну v-Jun. [12]. JunB та JunD локалізовані на 19-й хромосомі (19p13). Цікавим є те, що ген *c-Jun* не має інтронів [18]. Це свідчить про те, що він утворений з кінцевого РНК-транскрипту за допомогою зворотної транскриптази.

Повною несподіванкою була ідентифікація активності протоонкогенів c-Fos та c-Jun у гіпокампі щурів при активації нейронів. Це відбувалося під час індукції та тренування просторової пам'яті тварин. Утворивши гетеродимери, ці протоонкогени запускали транскрипцію підпорядкованих генів. Через деякий час транскрипційна активність зникала, але виникала в нейронах когнітому і в остаточному вигляді залишалася в нейронах лобної кори.

Вивчення позаклітинних нуклеїнових кислот продемонструвало, що вони здатні долати гематоенцефалічний бар'єр. Позаклітинні нуклеїнові кислоти можуть існувати неушкодженими завдяки зв'язку з білками надродини AGO та як вантаж всередині екзосом. Екзосоми — це малі (40–120 або 150 нм) позаклітинні структури, які виконують як адресну міжтканинну комунікацію в межах макроорганізму, так і міжвидовий обмін інформацією в межах біосфери Землі [1]. Всередині цих часток знаходяться білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти [10]. З нуклеїнових кислот частіше зустрічаються РНК, оскільки

мікроРНК та довга некодуюча РНК мають регуляторні властивості, а інформаційна РНК є готовою матрицею, яка в скрутні для життя часи збереже або подовжить життя клітині-реципієнту, тканині та організму. Зовні екзосоми відгороджені від міжтканинного середовища, як і клітини, бішаровою ліпідною оболонкою. У цю оболонку «вмонтовані» протеїни, необхідні для функціональної діяльності екзосом. Наприклад, інтегрини обумовлюють адресну доставку екзосом у тканину-мішень, білки теплового шоку сигналізують про небезпеку, а мозаїка антигенів гістосумісності інформує систему імунітету про вірусну навалу або мутаційні пошкодження. Маркерами екзосом є CD9, CD63, CD81. Цікаво, що екзосоми можуть перетинати гематоенцефалічний бар'єр в обох напрямках [14]. Екзосоми, вироблені пухлинами головного мозку, виявляють не тільки в спинномозковій рідині, але й в плазмі крові [15]. У хворих з менінгіомою кількість позаклітинних везикул у плазмі крові корелювала з розміром пухлини, наявністю набряку та ступенем злоякісності пухлини. Автори вважають, що саме набряк дає змогу більшій кількості екзосом перетнути гематоенцефалічний бар'єр [16]. Таким чином здійснюється двосторонній вплив мозку на структури організму та макроорганізму на мозок.

У наш час людина продовжує еволюціонувати або деградувати залежно від притаманних їй етики та звичок. Субстратом еволюції людини є мозок, який неможливо відділити від інших частин тіла (соми, за Р. Вірховим). Антигенний гомеостаз тіла людини підтримується імунною системою. Для вищої нервової діяльності потрібні протоонкогени, які причетні до такої функції мозку, як пам'ять. Можна згадати, що хворим онкологічного профілю притаманний ясний розум до *temento more*. Раніше нами висловлювалася думка про залучення еволюцією злоякісних новоутворень в якості полігонів для випробування нових регуляторних РНК та протеїнів, які згодом розповсюджуються по біосфері [1]. Наявність ясного розуму є еволюційним надбанням старої онкохворої людини. Вона передає нащадкам свій досвід за допомогою другої сигнальної системи, в такий спосіб протидіючи неблаганному часу.

Список літератури

1. Бондарь Г. В., Седаков И. Е., Кайряк О. В. Опухолевая болезнь — элемент эволюции органического мира. Онкология. 2010; 12(3): 213–218.
2. Ванюшин Б. Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика. Генетика. 2006; 42(9): 1186–1199.
3. Гершензон С. М. Доклады А. Н. СССР. 1939; 25: 224–227.
4. Кузьменко Е. В., Кулинич Е. В., Сорочан П. П., Савченко А. С. Роль трансформирующего ростового фактора TGFβ1 в патогенезе злокачественных новообразований. Український радіологічний журнал. 2015; 23(1): 30–33.
5. Albin M., Krawczun-Rygmazewska A., Cesca F. Astrocytes and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Neuroscience Research. 2023; 197: 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2023.02.001>.
6. Antoniou A., Auderset L., Kaurani L. et al. Neuronal extracellular vesicles and associated microRNAs induce circuit connectivity downstream BDNF. Cell Rep. 2023; 42(2): 112063. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112063>.
7. Bakiri L., Hasenfuss S.C., Guío-Carrión A. et al. Liver cancer development driven by the AP-1/c-Jun~Fra-2 dimer through c-Myc. Proc Natl Acad Sci USA. 2024; 121(18): e2404188121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2404188121>.
8. Grimsholm O. CD27 on human memory B cells—more than just a surface marker. Clin Exp Immunol.

- 2022; 213(2): 164–172. <https://doi.org/10.1093/cei/uxac114>.
9. Hosui A., Kimura A., Yamaji D. et al. Loss of STAT5 causes liver fibrosis and cancer development through increased TGF- β and STAT3 activation. *J Exp Med.* 2009; 206(4): 819–31. <https://doi.org/10.1084/jem.20080003>.
 10. Kalluri R., LeBleu V. S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020; 367: eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>.
 11. Kim K., Sheppard D., Chapman H. A. TGF- β 1 signaling and tissue fibrosis cold spring. *Harb Perspect Biol.* 2018; 10(4): a022293. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.022293>.
 12. Manios K., Tsiambas E., Stavrakis I. et al. c-Fos / c-Jun transcription factors in non-small cell lung carcinoma. *JBUON.* 2020; 25(5): 2141–2143.
 13. Miller C. A., Gavin C. F., White J. A. et al. Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nat Neurosci.* 2010; 13(6): 664–666. <https://doi.org/10.1038/nn.2560>.
 14. Osaid Z., Haider M., Hamoudi R. et al. Exosomes interactions with the blood–brain barrier: Implications for cerebral disorders and therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(21): 15635. <https://doi.org/10.3390/ijms242115635>.
 15. Rennert R. C., Hochberg F. H., Carter B. S. ExRNA in biofluids as biomarkers for brain tumors. *Cell Mol Neurobiol.* 2016; 36(3): 353–360. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0284-5>.
 16. Ricklefs F. L., Maire C. L., Wollmann K. et al. Diagnostic potential of extracellular vesicles in meningioma patients. *Neuro-Oncology.* 2022; 24(12): 20782090. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac127>.
 17. Slamanig S. A., Nolte M. A. The bone marrow as sanctuary for plasma cells and memory T-cells: Implications for adaptive immunity and vaccinology. *Cells.* 2021; 10(6): 1508. <https://doi.org/10.3390/cells10061508>.
 18. Song D., Lian Y., Zhang L. The potential of activator protein 1 (AP-1) in cancer targeted therapy. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1224892. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1224892>.
 19. Tiberi A., Capsoni S., Cattaneo A. A microglial function for the nerve growth factor: Predictions of the unpredictable. *Cells.* 2022; 11(11): 1835. <https://doi.org/10.3390/cells11111835>.
 20. Yin J., Valin K. L., Michael L. et al. The role of microglia and macrophages in CNS homeostasis, autoimmunity, and cancer. *J Immunol Res.* 2017; 2017: 510678. <https://doi.org/10.1155/2017/510678>.
 21. Yue Sh., Wang Y., Wang Zi-Y. Insulin-like growth factor 1 regulates excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons from adult prefrontal cortex. *Neuropharmacology.* 2022; 217: 109204. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109204>.

УДК:575.113+575.2:612.017:616.8

doi: 10.33149/vkp.2025.04.10

UA Для чого еволюція зберігає протоонкогени? Пам'ять у нервовій та імунній системах

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет МОЗ України, Лиман, Україна

Ключові слова: протоонкогени, метилювання ДНК, реаранжування геному, імунологічна відповідь, гіпокамп, пам'ять, молекулярні механізми вищої нервової діяльності.

Імунній та нервовій системам притаманна така властивість, як пам'ять. Одна з функцій імунної системи полягає в знешкодженні чужорідної інформації та підтриманні антигенного гомеостазу організму. Імунологічна пам'ять потрібна для скорочення часу відповіді на антиген у разі повторної зустрічі з ним. Водночас кількість нейронів практично не змінюється від народження до смерті, вони не проліферують. Обмеження проліферації обумовлено метилюванням. Відомо, що ДНК у хромосомі складається з двох хроматид. Якщо малюнок метилювання є симетричним, то ця клітина допускається до мітотичного поділу. Якщо наявна асиметрія, клітина продовжує знаходитися в фазі спокою.

Повною несподіванкою була ідентифікація активності протоонкогенів c-Fos та c-Jun у гіпокампі шурів при

активації нейронів. Це відбувалося під час індукції та тренування просторової пам'яті тварин. Утворивши гетеродимери, ці протоонкогени запускали транскрипцію підпорядкованих генів. Через деякий час транскрипційна активність зникла, але виникла в нейронах когнітому і в остаточному вигляді залишалася в нейронах лобної кори. Зв'язок між головним мозком та тканинами макроорганізму і мікробіомом здійснюється завдяки трансферу малих міжклітинних везикул, які долають гематоенцефалічний бар'єр в обох напрямках і можуть корегувати як роботу головного мозку, так і таргетну тканину макроорганізму.

В наш час людина продовжує еволюціонувати або деградувати залежно від притаманних їй етики та звичок. Субстратом еволюції людини є мозок, який неможливо відділити від інших частин тіла (соми, за Р. Вірховим). Антигенний гомеостаз тіла людини підтримується імунною системою. Для вищої нервової діяльності потрібні протоонкогени, які причетні до такої функції мозку, як пам'ять. Можна згадати, що хворим онкологічного профілю притаманний ясний розум до *temento more*. Раніше нами висловлювалася думка про залучення еволюцією злоякісних новоутворень у якості полігонів для випробування нових регуляторних РНК та протеїнів, які згодом розповсюджуються по біосфері. Наявність ясного розуму є еволюційним надбанням старої онкохворої людини. Вона передає нащадкам свій досвід за допомогою другої сигнальної системи, в такий спосіб протидіючи неблаганному часу.

EN Why does evolution preserve proto-oncogenes? Memory in the nervous and immune systems

O. V. Kayryak

Donetsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Liman, Ukraine

Key words: proto-oncogenes, DNA methylation, genome re-arrangement, immunological response, hippocampus, memory, molecular mechanisms of higher nervous activity.

The immune and nervous systems are characterized by such a property as memory. One of the functions of the immune system is to neutralize foreign information and maintain antigenic homeostasis of the body. Immunological memory is needed to reduce the time of response to an antigen in case of a repeated encounter with it. At the same time, the number of neurons practically does not change from birth to death, they do not proliferate. The limitation of proliferation is due to methylation. It is known that DNA in a chromosome consists of two chromatids. If the methylation pattern is symmetrical, then this cell is allowed to undergo mitotic division. If asymmetry is present, the cell continues to be in the resting phase.

A complete surprise was the identification of the activity of the proto-oncogenes c-Fos and c-Jun in the hippocampus of rats during neuronal activation. This occurred during

the induction and training of spatial memory in animals. Having formed heterodimers, these proto-oncogenes triggered the transcription of subordinate genes. After some time, the transcriptional activity disappeared, but arose in the neurons of the cognitome and ultimately remained in neurons of the frontal cortex. The connection between the brain and tissues of the macroorganism and the microbiome is carried out through the transfer of small intercellular vesicles that overcome the blood-brain barrier in both directions and can correct the work of both the brain and the target tissue of the macroorganism.

Nowadays, a person continues to evolve or degrade depending on his inherent ethics and habits. The substrate of human evolution is the brain, which cannot be separated from other parts of the body (soma, according to R. Virkhov). Antigenic homeostasis of the human body is maintained by the immune system. For higher nervous activity, proto-oncogenes are required, which are involved in such a brain function as memory. It can be recalled that cancer patients are characterized by a clear mind to memento more. We have previously expressed the idea that evolution involves malignant neoplasms as testing grounds for new regulatory RNAs and proteins, which are subsequently distributed throughout the biosphere. The presence of a clear mind is an evolutionary asset of an old cancer patient. He passes on his experience to descendants using a second signaling system, thus counteracting the inexorable passage of time.