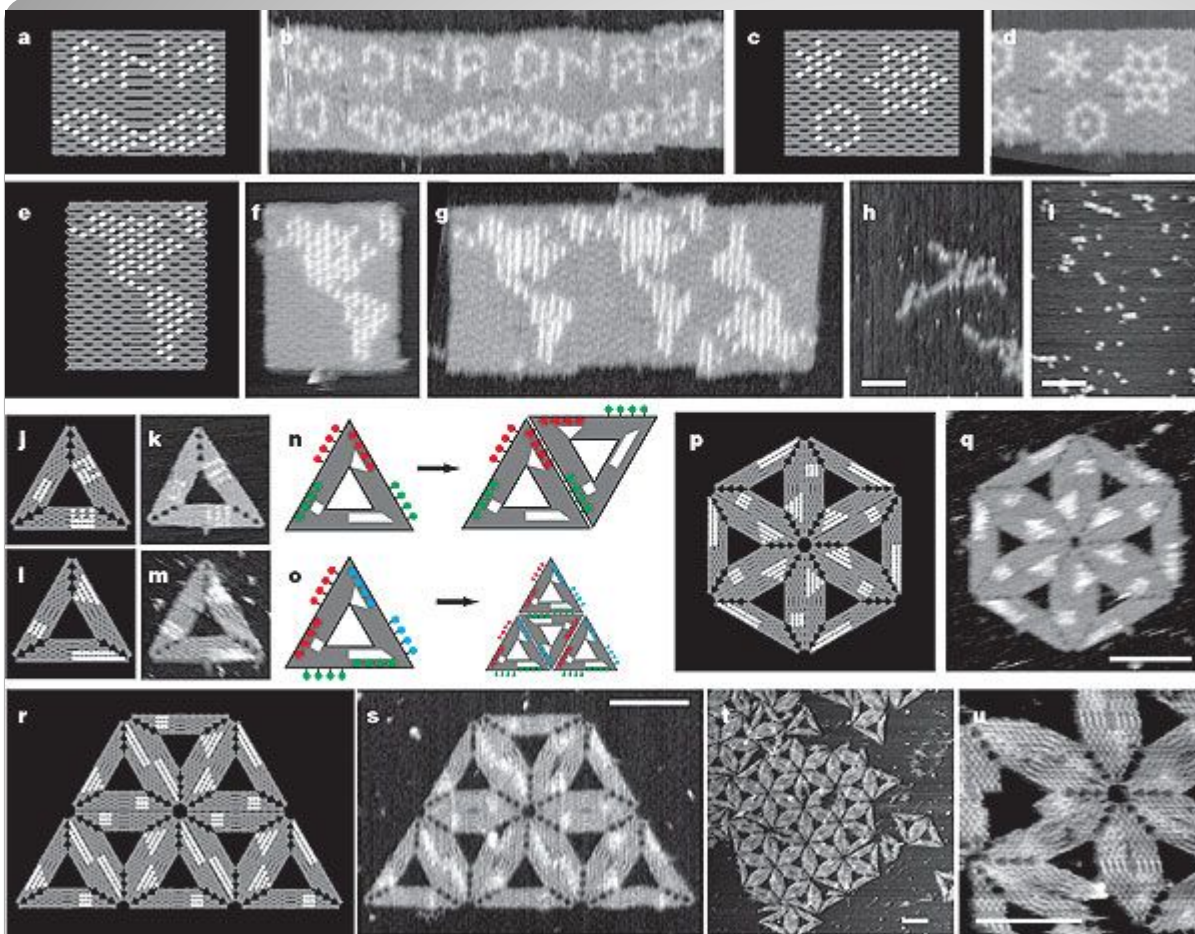




Презентация лекции
**Геномика и
психогенетика**

*к.м.н., доцент кафедры ФП и ПМ
Каштанова Т.В.*



Снежинка под
электронным
микроскопом

Снимки упорядоченных структур,
составленных из молекул ДНК, под
электронным микроскопом

Содержание

- Геномика. Виды геномики. Достижения геномики.
- Характеристика генома человека.
- Ген и модель его общей структуры
- Альтернативный сплайсинг.
- Особенности реализации наследственной программы. Семейство эмбриональных генов.
- Регуляция экспрессии генов. Транскрипционные факторы.
- Ранние гены и их роль в развитии.
- Гормоны и их роль в генетической регуляции. Регуляторная роль G – белков.
- Молекулярная генетика: контакт между развитием мозга и обучением.
- Активность генов и когнитивный контроль.
- Нейроэволюция: мозг, психика и эволюция генома.

История становления и развития психогенетики включает 5 этапов

- На первом этапе (1865-1900-е годы) Ф. Гальтоном и К.Пирсоном были разработаны основные **вариационно-статистические подходы** к изучению наследственности психологических признаков человека.
- На втором этапе (до конца 30-х годов XX столетия) сформировались такие методы психогенетики как **близнецовый, приемных детей, методы корреляционного и регрессионного анализа** и др.
- Третий этап (до конца 60-х годов) характеризуется накоплением фактического материала. Большое внимание уделяется **изучению роли наследственности и среды в индивидуальной вариативности интеллекта и психических заболеваний**.
- На четвертом этапе (до конца 80-х годов) в психогенетике большое внимание уделяется применению **методов компьютерного моделирования**. Доминирующими направлениями становятся изучение **роли наследственности и среды в развитии**.
 - Пятый этап (начиная с 90-х годов XX века по настоящий момент) совпадает с интенсивной разработкой проекта **"Геном человека"**. Преобладающим направлением исследований является **геномное**, включающее поиск конкретных генов, связанных с регуляцией поведенческих характеристик ("поведенческая геномика"). Большое внимание уделяется коррекции генетических нарушений с помощью средовых воздействий ("средовая инженерия").



- Проект «Геном человека» реализовался в результате напряженной работы большого сообщества ученых. (Международная организация по изучению генома человека (Human Genome Organization - HUGO)).
- Проект «Геном человека» стал одним из самых дорогостоящих из всех, когда-либо создаваемых на земле. На определение полной структуры генома человека было затрачено свыше **6 млрд. долларов**. Грандиозная работа проводилась одновременно в **20 странах мира**, включая США, Англию, Францию, Германию, Японию, Китай и Россию, за срок чуть более 10 лет.
- Как сказал профессор Майкл Декстер (руководитель британской части проекта), определение полной структуры генома человека представляет собой одно из величайших достижений человечества, которое превосходит по своему значению высадку человека на Луне.

Геномика – это наука, которая изучает общие принципы построения геномов и их структурно функциональную организацию; проводит секвенирование, картирование и идентификацию функций генов и внегенных элементов.

Виды геномики

Структурная геномика изучает последовательность нуклеотидов в геномах, определяет границы и строение генов, межгенных участков и других структурных генетических элементов т.е. составляет генетические, физические и транскриптные карты организма.

Функциональная геномика изучает идентификацию функций каждого гена и участка генома, их взаимодействие в клеточной системе. Включает изучение белковых ансамблей в разных клетках (**протеомику**).

Сравнительная геномика изучает сходства и различия в организации геномов разных организмов с целью выяснения общих закономерностей их строения и функционирования.

Эволюционная геномика объясняет пути эволюции геномов, происхождение генетического полиморфизма и биоразнообразия, роль горизонтального переноса генов.

Медицинская геномика решает прикладные вопросы клинической и профилактической медицины на основе знания геномов человека и патогенных организмов (например, диагностика наследственных болезней, генотерапия, причины вирулентности болезнетворных микроорганизмов и т.д.).

Методы геномики

- **Полимеразная цепная реакция (ПЦР)**, позволяющая получать достаточное количество ДНК для анализа.
- **Секвенирование ДНК** позволяет расшифровывать точную последовательность нуклеотидов. (автоматические приборы по секвенированию геномов – **геномотроны**).
- **Картирование генов** - это определение группы сцепления и положения картируемого гена относительно других генов данной хромосомы (анализ сцепления, анализ ассоциаций).

Генотипирование – это выборочное картирование генома.



Мелкомасштабная карта 4 хромосомы человека



**Схематическое
изображение 6
хромосомы и ее
областей,
имеющих
отношение к
наследственной
детерминации
шизофрении**

Достижения геномики

- Секвенирование генома человека привело к открытию огромного количества **однонуклеотидных полиморфизмов** (ОНП) - генетических вариантов последовательностей нуклеотидов одного и того же участка ДНК у разных людей. Распределенные по всему геному ОНП используются в качестве генетических маркеров.
- Люди оказываются идентичными по нуклеотидным последовательностям на 99,9%. Таким образом, **генетическая вариативность людей возникает за счет различий лишь в 0,1% генома.**
- По данным секвенирования в геноме человека чуть более 30000 генов. Большинство генов имеют размеры до 50000 пар нуклеотидов. **Число синтезируемых белковых продуктов превышает число генов в 1,5-2 раза** (в результате альтернативного сплайсинга).
- Геномика становится все более персональной – доступной каждому человеку. **Первое секвенирование генома стоило 3 млрд долл.,** а сегодня цена упала до 17 тыс. Дешевое секвенирование – лакомый кусочек, сегодня немало компаний участвуют в ожесточенной гонке к быстрому 1000-долларовому секвенированию.
- В современной генетике стал возможным обратный подход в анализе гена: выделение гена -> секвенирование -> первичный продукт («**обратная генетика**» или «генетика наоборот»)



Финансируемый Министерством энергетики США Объединенный институт генома — один из самых крупных участников программы «геном человека». Каждый из таких мониторов позволяет увидеть «буквы» небольшого участка молекулы ДНК, а все они вместе — прочесть всё «слово».



Для полной расшифровки генома необходима научная лаборатория размером с небольшой завод, полгода работы и химические реактивы, стоимость которых превышает стоимость полугодового содержания такого «заводика». Так выглядит один из цехов лаборатории секвенирования в Институте Эли и Юдит Броудов в Бостоне. Фото: The Broad Institute of MIT and Harvard

анекдот — девушка приходит устраиваться на должность секретаря, а работодатель спрашивает: «Вы с какой скоростью печатаете?», она отвечает: «Примерно 2000 знаков в минуту... Но такая ерунда получается!». То же и с секвенированием...

Проект «Геном человека»

● Хромосомная ДНК



подразделяется на две группы участков: с уникальной последовательностью пар нуклеотидов и с повторяющимися последовательностями (по 50% ДНК)

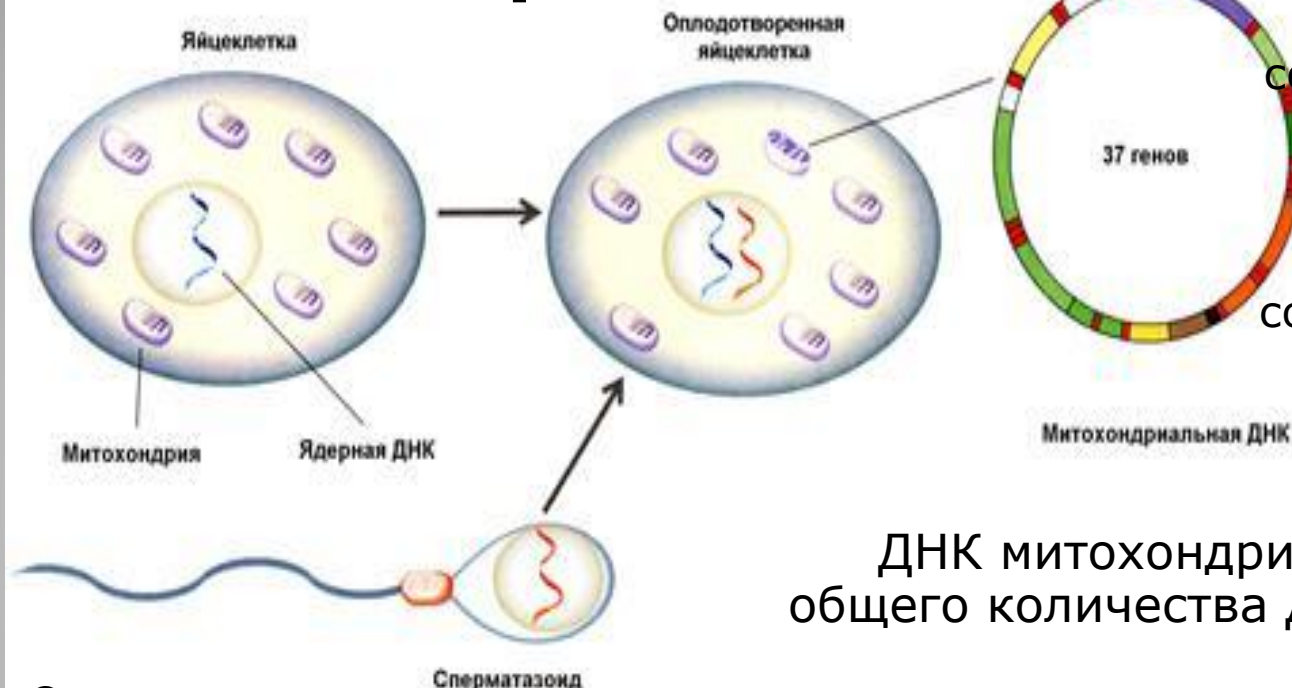
Кодирующая белки часть ДНК

составляет всего 3—5%.
Что делает «покоящаяся» часть генома, неизвестно.

Однако трудно предположить, что она не имеет функций

Геном человека

● Митохондриальный геном



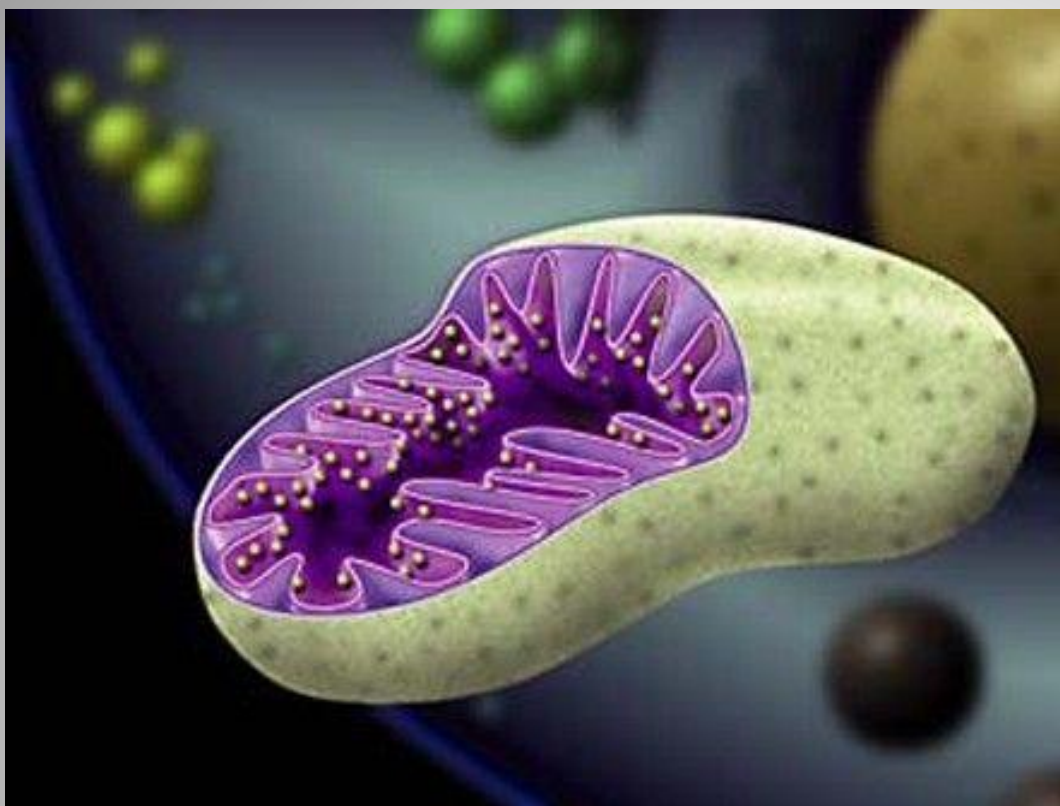
Митохондрии содержат кольцевую двухцепочечную ДНК (25-я хромосома). В каждой соматической клетке содержится около 1000 митохондрий.

ДНК митохондрий составляет **5%** общего количества ДНК в организме.

Отличия от ядерного генома:

- наследуется по материнскому типу.
- комбинативная изменчивость (мейоз) отсутствует.
- не содержит интронов, нет системы репарации ДНК (в 10 раз больше скорость мутирования).
- внутри одной клетки могут функционировать митохондрии с разными типами мтДНК (*гетероплазмия*).
- мутации генов лежат в основе митохондриальных болезней.

Геном человека



Новости науки

Где жила первобытная Ева?

Изучение митохондрии позволило заглянуть как бы внутрь эволюционного процесса. Митохондриальные ДНК передаются в новую яйцеклетку в неизменном виде по материнской линии, т.об., можно высчитать «праматерь человечества». Митохондрия содержит в себе в концентрированном виде всю историю человечества по женской линии. «обратный отсчет» способен привести к некой первоженщине, называемой «Евой», которая первая передала свою митохондрию потомству и которая теперь воспроизводится в десятках тысяч последующих поколений.

Американские ученые Ребекки Канн, Марк Стоункинг и Алан Уилсон из Калифорнийского университета в Беркли изучали географическое распределение генов митохондриальных ДНК, локализовали тот регион, где началось развитие Homo sapiens, а также указали на наиболее вероятное время начала этого процесса. Их исследования показали, что все ныне живущие люди могут происходить от единой женщины, некой «митохондриальной Евы», которая жила в Африке приблизительно 200 тыс. лет назад

Ген и модель его общей структуры



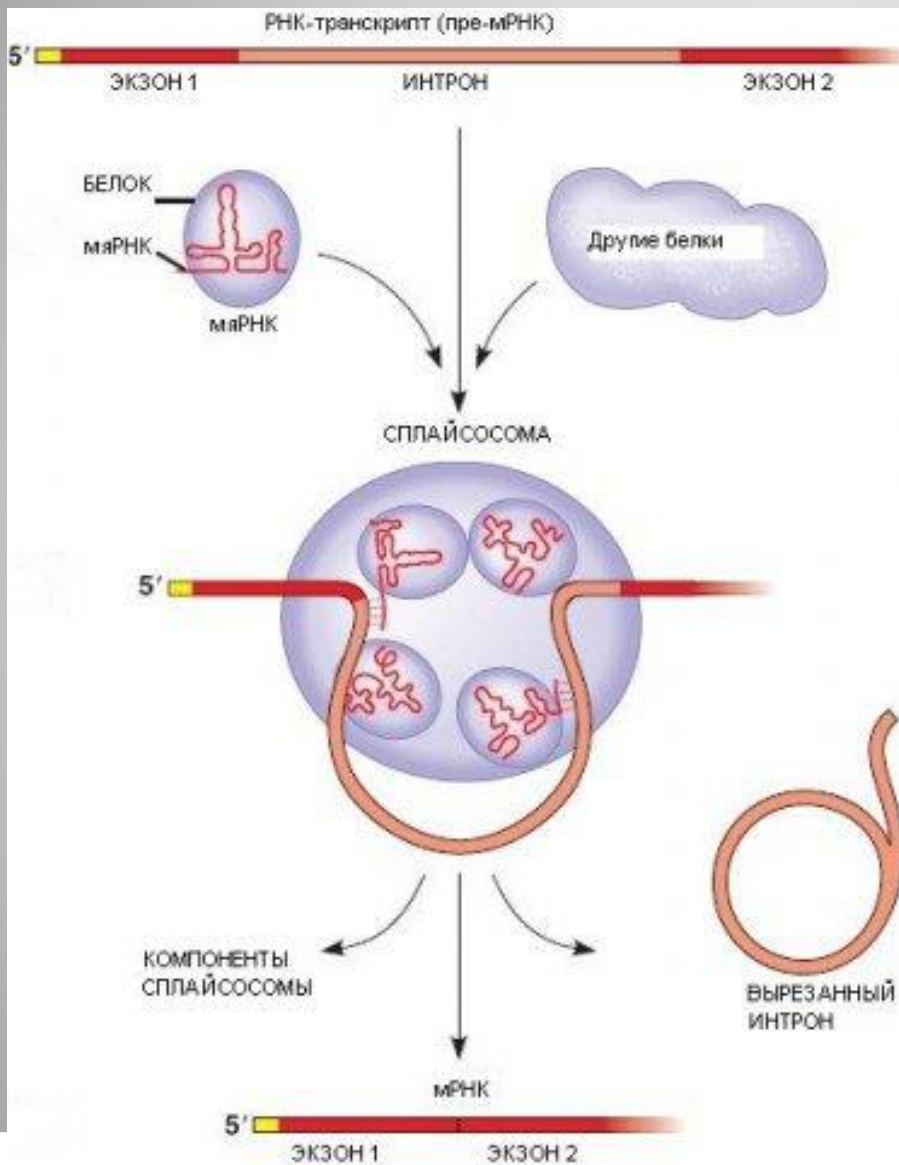
С точки зрения молекулярной генетики **гены** – это транскрибируемые участки молекулы ДНК. Гены имеют прерывистую структуру. Кодрующие участки гена (**смысловые**)- **экзоны**, соседствуют с протяженными некодирующими участками – **интронами**, которые вырезаются при процессинге преРНК и не участвуют в трансляции.

Ген и модель его общей структуры

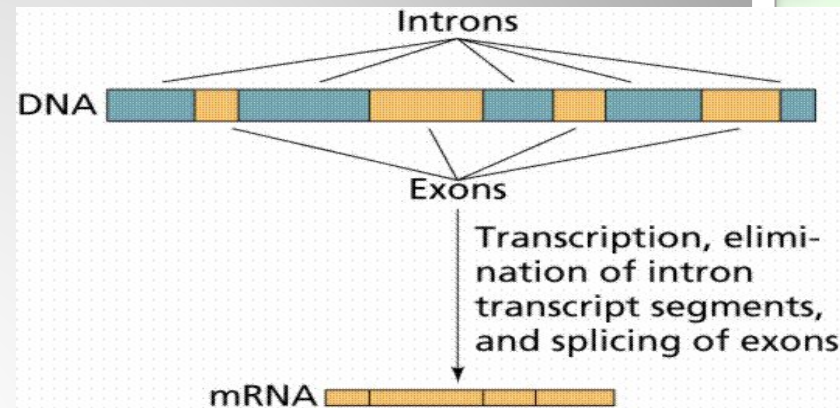


Открытие мозаичной структуры генов оказалось совершенно неожиданным и относится к разряду мини-революции в генетике. До сих пор не понятно зачем нужна прерывистость структуры генов.

Известно, что **численность и протяженность интронов прямо коррелируют со сложностью организации жизни**. У одноклеточных эукариот (дрожжи) интроны занимают от 10 до 20% преРНК, их средняя длина менее 100 нуклеотидов. В генах высших растений от 2 до 4 интронов они занимают до 50% пре-РНК. У животных средняя длина интронов увеличивается до 500 пар оснований. У человека 6-7 интронов на ген, средняя длина 3400 нуклеотидов и они занимают более 95% от общей длины первичного РНК-транскрипта.

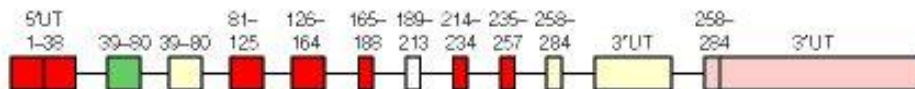


Сплайсинг

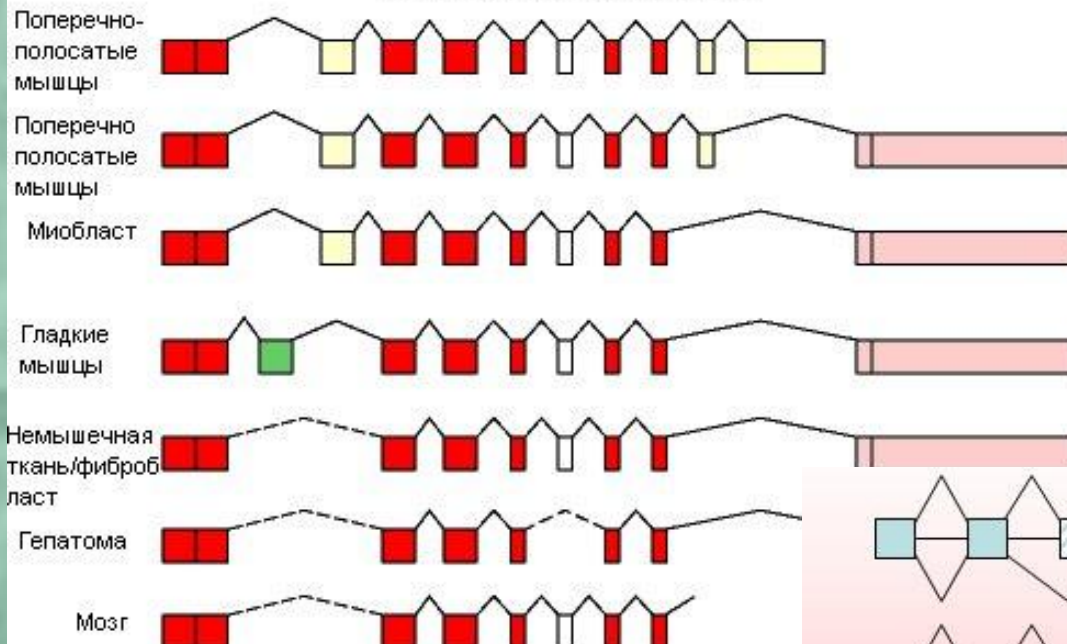


Из мРНК удаляются интроны и соединяются друг с другом экзоны. Таким образом незрелая пре-мРНК превращается в зрелую мРНК, с которой считываются (транслируются) белки клетки.

α-TM EXON GENE ORGANIZATION



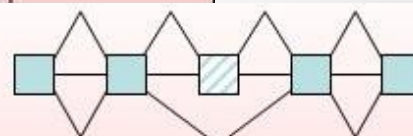
α-TM mRNA TRANSCRIPTS



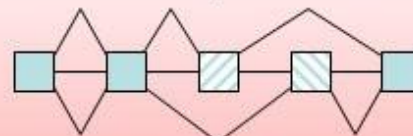
Альтернативный сплайсинг

Альтернативный сплайсинг - это образование разных мРНК из одной и той же пре-мРНК, синтезированной с одного гена. Это достигается благодаря комбинированию порядка и количества экзонов. С одного и того же гена синтезируются разные белки.

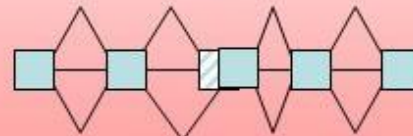
Типы альтернативного сплайсинга =>



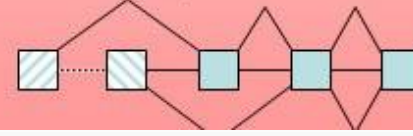
кассетный



взаимоисключающий



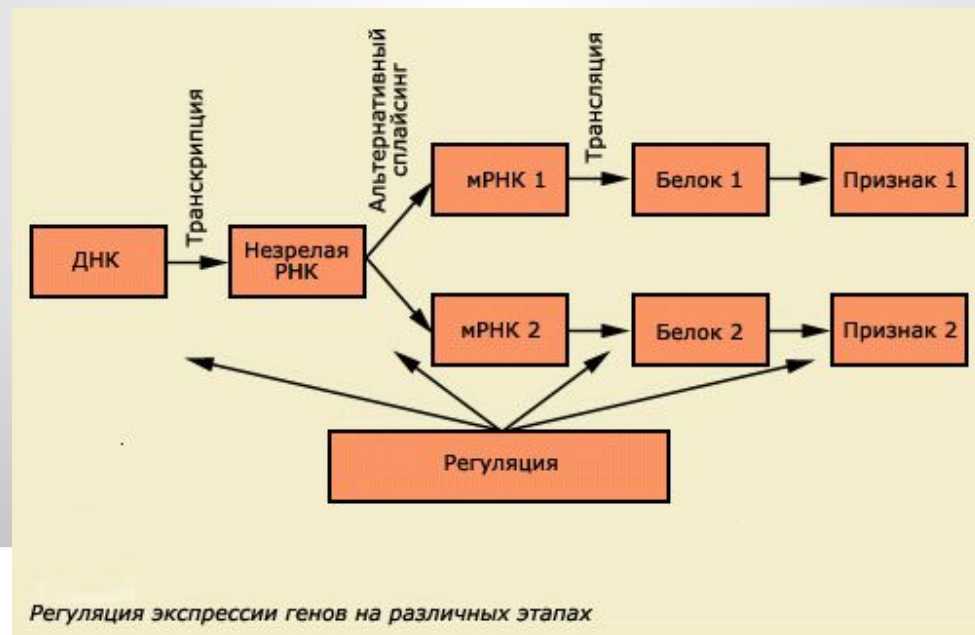
с внутренним акцепторным сайтом



альтернативные промоторы

Альтернативный сплайсинг регулируется факторами клеточной среды.

Среда для психолога включает различные факторы вне организма (физическая среда, социальная среда), которая для ДНК будет опосредована клеточной средой. В этом смысле среда в первую очередь включает различные химические субстанции, продуцируемые клеткой или ее окружением, а также продукты метаболизма. В свою очередь, понятие "фенотип" для молекулярной генетики ассоциируется с фенотипом клетки, а именно, ее белками.



Альтернативный сплайсинг регулируется факторами клеточной среды.

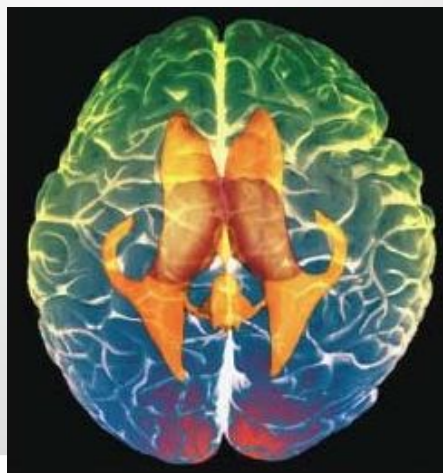
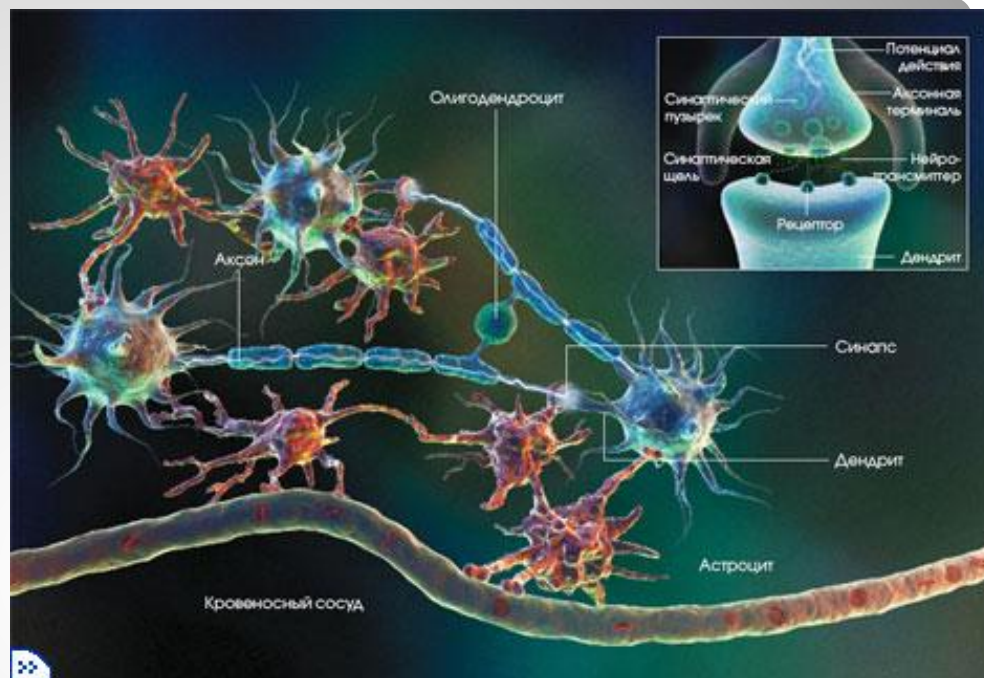
Примером альтернативно сплайсируемого гена является ген, который кодирует либо **кальцитонин** (пептид, включенный в регуляцию кальция), либо один из **нейрогормонов**. Если процессинг незрелой мРНК осуществляется в нейронах, то первичный транскрипт преобразуется в мРНК, кодирующую нейрогормон. А в клетках щитовидной железы альтернативный сплайсинг того же предшественника приводит к образованию молекулы мРНК, кодирующей пептид кальцитонин.

Т. об., специфика ткани регулирует тот конечный продукт, который синтезируется на основе одного и того же гена. Следовательно, возникающий в результате клеточный фенотип не определяется однозначно кодом ДНК, а складывается под влиянием многих частей клеточного механизма. Формула "один ген - один белок" для многоклеточных организмов оказалась неверной. **Альтернативный сплайсинг** приводит к увеличению разнообразия продуктов, которые могут быть закодированы в одном гене.

Среди всех органов тела мозг занимает первое место по числу активных генов. Число различных молекул мРНК, продуцируемых в мозге может быть около **150 000**.

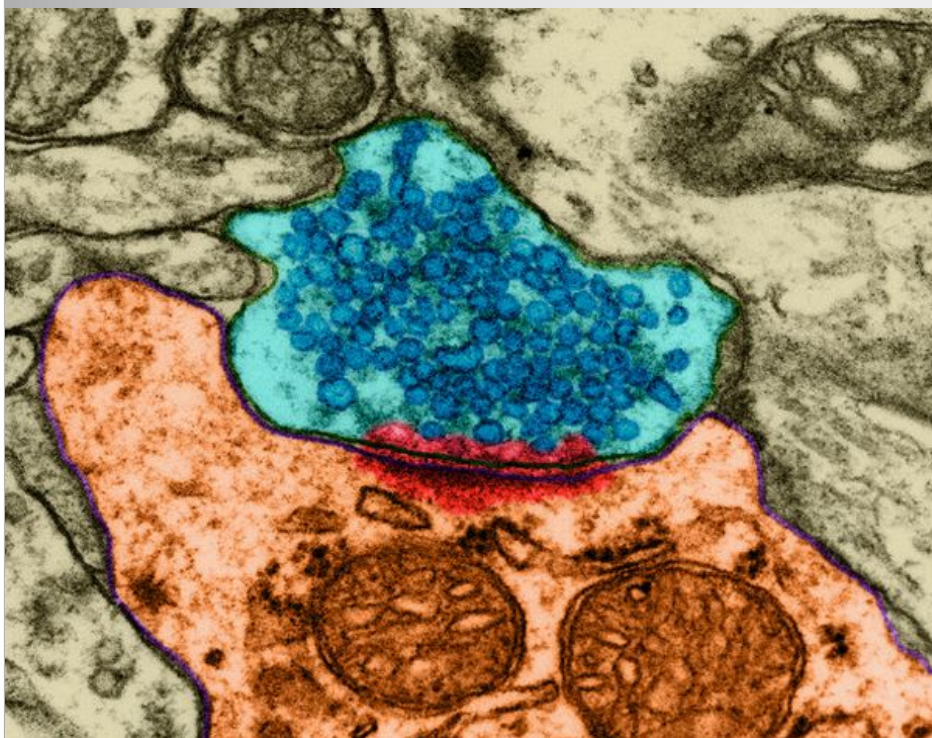
Было показано, что из приблизительно 100 000 генов, которые составляют весь геном крысы, около 60000 экспрессируются в клетках мозга, причем около половины этих генов транскрибируются только в мозге, а в других тканях эти гены "молчат".

При анализе кДНК-библиотеки мозга человека оказалось, что из 2505 случайно выбранных рекомбинантных клонов около половины имеют **мозгоспецифическую экспрессию**.



Если учесть, что в результате альтернативного сплайсинга количество мозгоспецифических транскриптов еще более увеличивается, то получается, что почти каждый второй ген в геноме человека связан с обеспечением функций нервной системы.

Найден ген, который препятствует образованию синапсов в коре мозга, уменьшает плотность нервных клеток и служит причиной депрессии.



Возможно, хронический стресс может стать причиной перепроизводства этого белка и, как следствие, уменьшения числа синапсов. Но и мутация вполне может повысить содержание этого белка в нейронах, и тогда депрессия возникнет безо всякого стресса, по сугубо генетическим обстоятельствам.

Новости науки Почему при депрессии мозг уменьшается

При депрессии наблюдается уменьшение количества и размеры нейронов дорсолатеральной префронтальной коры, которая отвечает за объединение сенсорной информации и памяти при планировании собственных действий. Исследователи из Йельского университета (США) показали, что причина этого — нарушение синаптической передачи. Было обнаружено пять генов, имеющих отношение к синапсам: **синапсин1, кальмодулин 2, Rab3A, Rab4B и TUBB4**. При этом все пять находятся под контролем транскрипционного фактора GATA1. Активность гена GATA1 в «депрессивных нейронах» была сильно повышена. Известно, что факторы транскрипции могут не только стимулировать синтез мРНК на тех или иных генах, но и подавлять его. GATA1 подавляет эти пять синапсных генов. Уменьшение плотности нервных клеток в случае депрессии начинается с синапсов, а главным игроком тут служит транскрипционный фактор GATA1.

Транскрипция и трансляция с образованием конечного продукта (белка или РНК) вместе называются **экспрессией** или работой гена. Во всех тканях организма содержится одинаковая молекула ДНК. Однако далеко не все гены экспрессируются в разных тканях.

Существует определенный набор генов, которые экспрессируются в любых типах клеток. Это **гены домашнего хозяйства**, которые обеспечивают энергетику, дыхание и другие жизненные процессы клетки.

Основная масса генов – это **тканеспецифические гены**, которые работают только в определенных клетках и на определенных стадиях их развития.

В среднем, в специализированных клетках **одновременно работают не более 20%** всех генов. Процесс дифференцировки зависит от набора экспрессирующихся генов.

Важную роль в этом играют **транскрипционные факторы** – регуляторные элементы, способные активировать или репрессировать целую группу других генов, так называемую **«генную сеть»**.

Многие гены транскрипционных факторов экспрессируются в раннем эмбриогенезе и активируют «генные сети», ответственные за морфогенез отдельных органов и тканей (**эмбриональные гены**)

Особенности реализации наследственной программы



Например, транскрипционные факторы семейства NFκB активируют экспрессию более чем 150 генов, многие из которых вовлечены в иммунные, воспалительные процессы и в апоптоз. Определены самые разнообразные внешние стимулы, в ответ на которые запускается NFκB-каскад.

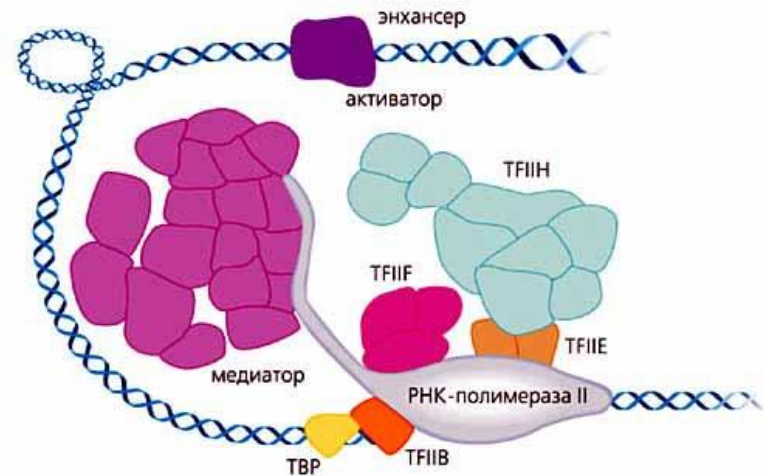
Между генотипом и фенотипом клетки не существует однозначного соответствия, а конечный результат зависит от динамических событий внутри и вне клетки.

Регуляция определяет, будет ли ген экспрессирован, когда, где и в какой степени, какой белок будет синтезирован на основе данного гена, как он будет модифицирован и где будет локализован.

Регуляция может происходить на любой степени экспрессии гена, но в основном она происходит при **процессах транскрипции**. Здесь определяется, будет ли вообще осуществляться транскрипция, и если да, то с какой скоростью она будет происходить и какова будет ее продолжительность.

Таким образом, большинство регуляторов - это **факторы транскрипции**.

Регуляция экспрессии генов. Транскрипционные факторы



Схематическое изображение комплекса инициации транскрипции ДНК

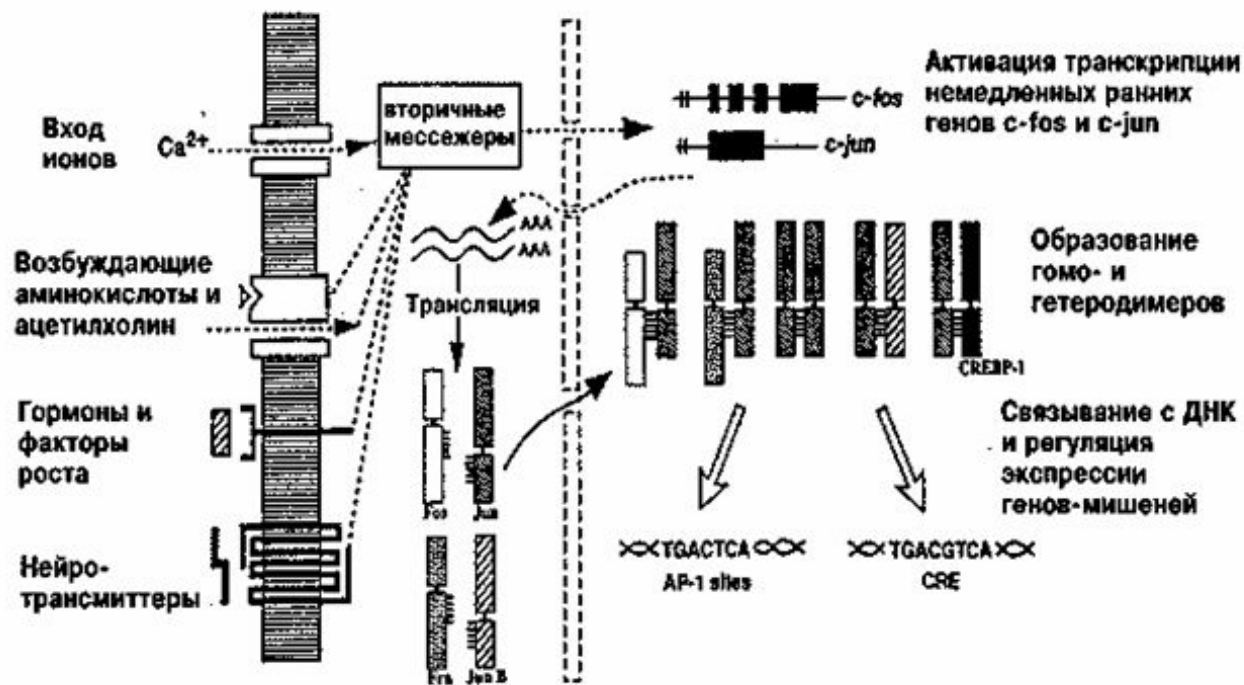


Новости науки

Мастер-ген, регулирующий создание воспоминаний

Когда человек получает какой-либо новый опыт или знание, его мозг кодирует память изменяя связи между теми ил иными нейронами. Этот процесс требует включения множества генов, но американские ученые их института неврологии при Массачусетском технологическом институте определили своеобразный мастер-ген (**ген Npas4**) который **управляет этим процессом.**

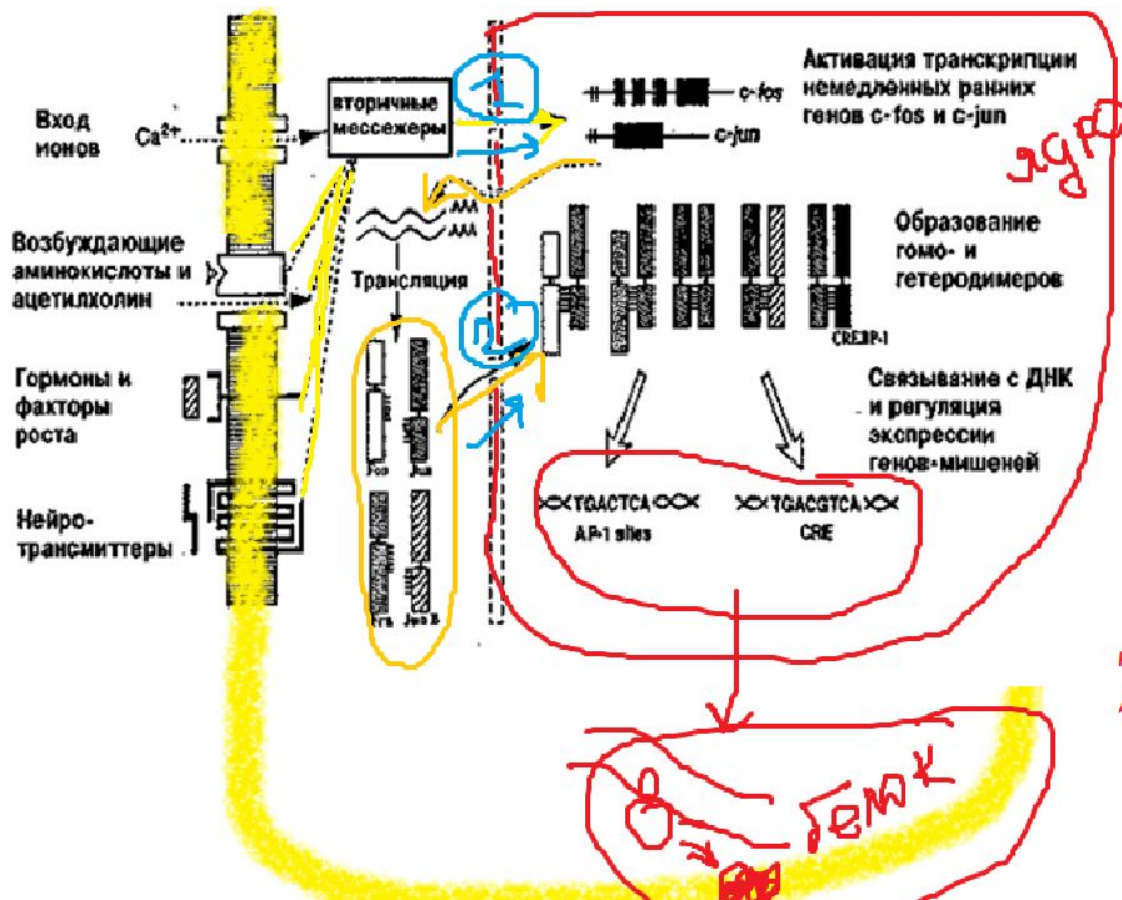
Активность данного гена была особенно высока в гиппокампе - отделе головного мозга, отвечающем за формирование долговременных воспоминаний. Специалисты установили, что Npas4 включает ряд других генов, которые изменяют внутренние мозговые соединения, регулируя работу синапсов и нейронов. Npas4 включался на самых первых этапах когнитивного процесса, а затем работает цепочка генов-транскрипторов для формирования памяти. **Ген Npas 4 одновременно является еще и фактором транскрипции**, то есть он контролирует копирование других генов.



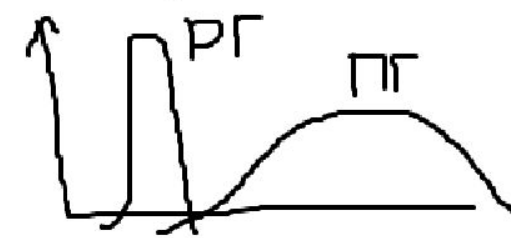
Ранние гены и их роль в развитии

«= Двухфазная регуляция транскрипции генов в клетке с помощью продуктов «ранних» генов

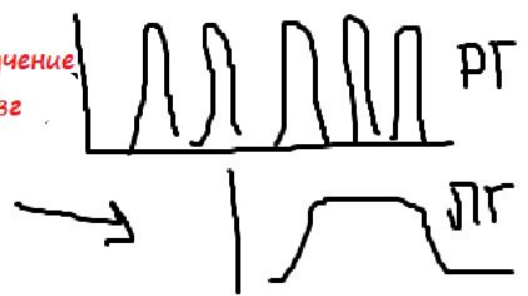
- **Ранние гены** (*c-fos* и *c-jun*) активируются в течение нескольких минут после воздействия на клетки факторов роста, эти гены кодируют ядерные белки, которые являются транскрипционными факторами и регулируют экспрессию других генов (**поздних генов**).
- **Ранние гены** способны реагировать на самые разнообразные экстраклеточные сигналы (нейротрансммиттеры, белковые факторы роста и др.)
- Через **ранние гены** и их продукты осуществляется координация между онтогенетическими событиями в нервной системе и во внешней среде.
- Показано, что ранний опыт может значительно влиять на экспрессию ранних генов в клетках коры головного мозга (т.об., **опыт может регулировать молекулярную генетическую активность**)



Эмбр развитие



научение мозга



На молекулярно-генетическом уровне научение составляет с развитием единый континуум.

При научении в нервных клетках наблюдается следующая последовательность молекулярно-генетических процессов. Вначале рассогласование текущей ситуации с имеющимся опытом запускает активацию каскада «ранних» регуляторных генов в группах клеток, опосредующих эти процессы. Продукты «ранних» генов индуцируют, в свою очередь, экспрессию «поздних» генов, в том числе генов морфорегуляторных молекул, являющихся ключевыми участниками процессов морфогенеза при эмбриональном развитии.

Эти и другие эффекторные гены стабилизируют участие нейронов в новой, сложившейся в результате обучения, функциональной системе. При этом основные молекулярно-генетические элементы и этапы молекулярного каскада дифференцировки клетки оказываются чрезвычайно сходными при научении и развитии.

Ранние гены при научении

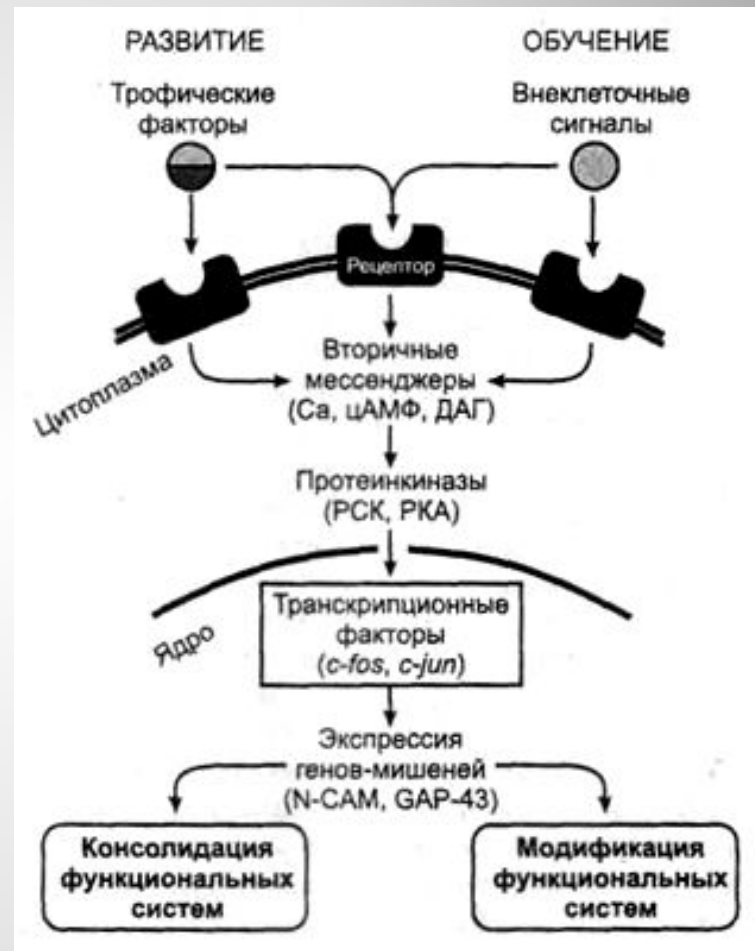


Рис. Общность молекулярных механизмов регуляции экспрессии генов при развитии нервной системы и научении (Анохин, 1996)

- Мышей помещали в камеру, где они получали серию неизбежных электрокожных раздражений.
- Это вызывало у них массивную активацию экспрессии гена *c-fos* в ряде структур головного мозга — коре, гиппокампе и мозжечке.
- Однако, после того как животных регулярно подвергали этому воздействию на протяжении 6 дней, в конце концов та же самая процедура переставала вызывать активацию *c-fos* в клетках мозга. Электрокожное воздействие утратило свою новизну и перешло в категорию ожидаемых событий в системах их индивидуального опыта.
- Т.об., экспрессия *c-fos* в данных условиях вызывается вовсе не внешними стимулами, действующими на мозг, а **их несоответствием материалу индивидуальной памяти.**
- Отсутствие стимуляции вызывало на первый взгляд парадоксальный эффект — животные данной группы демонстрировали значительную активацию экспрессии гена *c-fos* в мозге, особенно в гиппокампе (Anokhin et al., 1991).
- Активность «ранних» генов в поведении является производной от системных процессов сличения афферентации и содержания индивидуального опыта на нейронах головного мозга, процессов, которые определяются фактором новизны, то есть категорией субъективной оценки организмом среды и собственного поведения.

Эксперимент



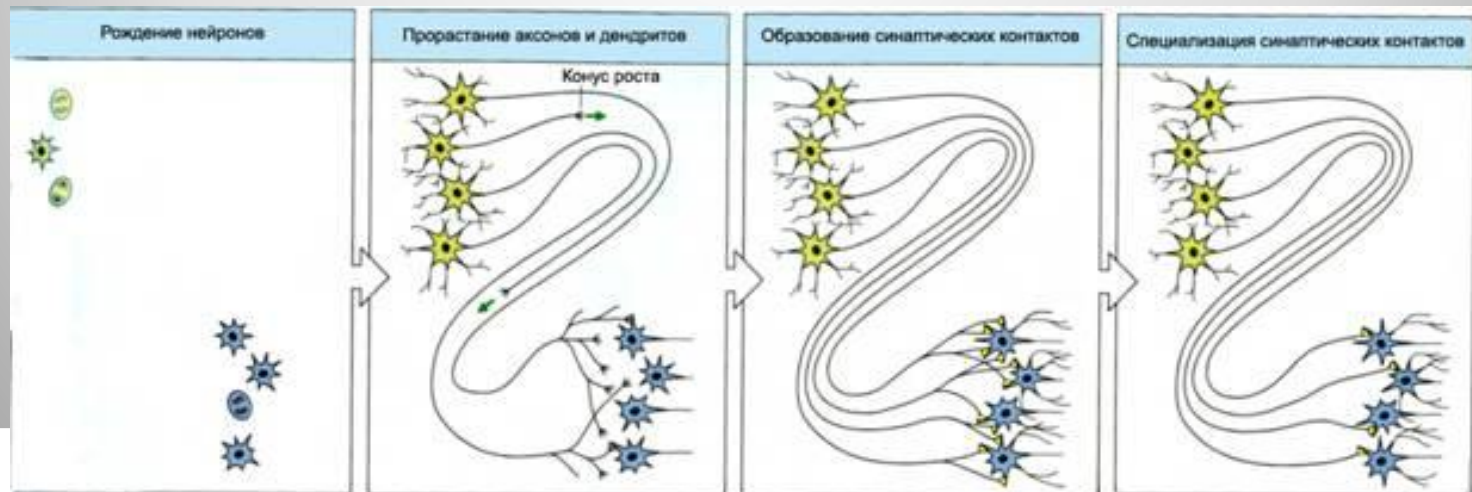
На уровне регуляции экспрессии генов научение составляет с развитием мозга единый континуум. В обоих случаях дифференцировка нервных клеток зависит от активации в них определенных транскрипционных факторов. Активация «ранних» генов и в развивающемся и обучающемся мозге осуществляется посредством факторов роста, медиаторов и гормонов. Вслед за экспрессией ТФ наступает вторая волна активации «поздних» или эффекторных генов. Белковые продукты этих генов выполняют разнообразные функции в нервных клетках. В частности, молекулы клеточной адгезии и другие синаптические белки изменяют связи нейрона, устанавливая функциональную специализацию клетки в системе межклеточных отношений.

- «Ранние» гены не только играют важную роль в развитии нервной системы, но связаны с такими важными процессами, как обучение и консолидация памяти (пластические изменения нервной ткани).
- При **новых и неожиданных воздействиях среды или исчезновении привычных и ожидаемых событий** — происходит быстрая активация транскрипции «ранних» генов в нервной системе.
- Паттерны распределения клеток, экспрессирующих «ранние» гены, имеют генерализованный характер и **охватывают обширные районы мозга**. Конкретная топография экспрессии определяется характером воздействия и задачами обучения.
- Активация ранних генов затухает по мере **потери новизны** воздействия или после завершения выработки и автоматизации нового навыка, при обыденной поведенческой активности животных.
- «Ранние» гены **очень чувствительно** реагируют на изменения во внешней среде и являют собой критическое звено в механизме воздействия среды на геном нервных клеток.
- Благодаря «ранним» генам даже краткие средовые сигналы могут быть преобразованы в каскад продолжительных событий, приводящих к **изменениям внутри клеток и к межклеточным взаимодействиям**.

Ранние гены при научении

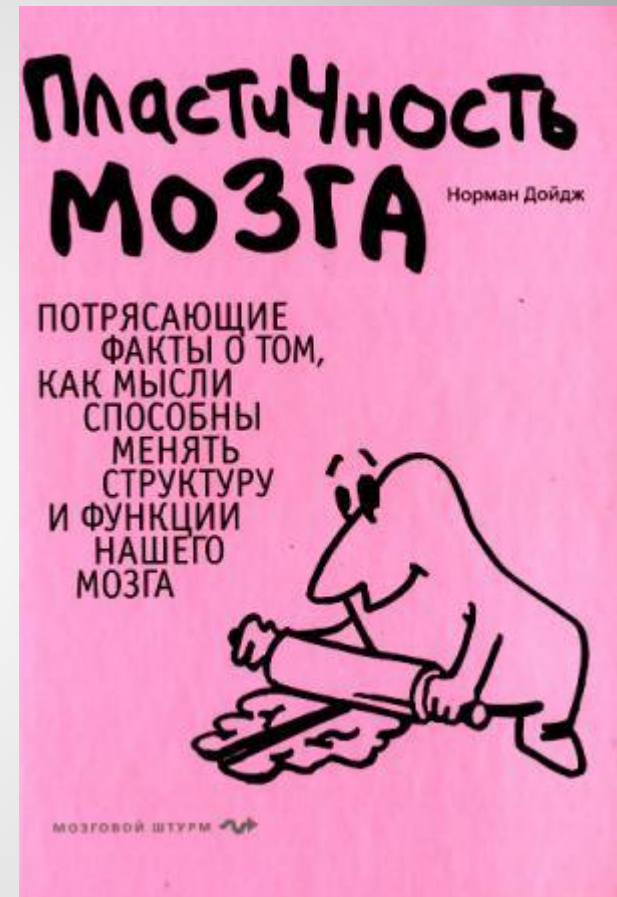


- За 200 миллионов лет эволюции мозг увеличил свою массу в три раза и сейчас она составляет почти 2,2 процента от общего веса человека.
- Мозг поглощает пятую часть кислорода, необходимого всему организму. Непоступление кислорода в мозг в течение одной минуты приводит к потере сознания, а перерыв в восемь минут – к прекращению жизни.
- В состав мозга входит 20 миллиардов клеток и около 300 миллиардов межклеточных соединений.
- Есть мнение, что люди используют серое вещество всего на 10 процентов и 90 процентов оказывается невостребованным на протяжении всей жизни.



Открытие того факта, что мысли способны — даже в пожилом возрасте — менять структуру и функции мозга, это важнейшее достижение в области неврологии за последние четыре столетия.

Норман Дойдж предлагает революционный взгляд на человеческий мозг. Он рассказывает о блестящих ученых, продвигающих пока еще новую науку о нейропластичности, и о поразительных успехах людей, жизнь которых они изменили, — примеры выздоровления пациентов, перенесших инсульт; случай женщины, имевшей от рождения половину мозга, который перепрограммировал сам себя для выполнения функций отсутствующей половины, истории преодоления необучаемости и эмоциональных нарушений, повышения уровня интеллекта и восстановления стареющего мозга.



- Вызовет ли какая-либо поведенческая ситуация экспрессию «ранних» генов в клетках мозга, зависит от содержания прошлого опыта и определяется **фактором субъективной новизны** данного события.
- Хотя на уровне молекулярно-генетических механизмов научение выступает как продолжающийся процесс развития, на системном уровне управление этим клеточным процессом **кардинально меняется** при переходе от развития к научению.
- Оно переходит из-под контроля **локальных клеточных и молекулярных взаимодействий** под контроль более высокого порядка – **общемозговых интегративных процессов**, которые составляют индивидуальный опыт организма.

Активность генов и когнитивный контроль



В терминах теории функциональных систем, можно сказать, что экспрессия «ранних» генов в клетках головного мозга наступает при условии рассогласования обстановочной, пусковой или мотивационной афферентации с акцептором результатов действий в какой-либо из врожденных или приобретенных функциональных систем организма.

Гормоны и их роль в генетической регуляции.

● **Гормоны** являются одним из биологически активных соединений, которые также способны принимать участие в регуляции дифференциации и активности нервных клеток на генетическом уровне.

● **Стероидные гормоны** (эстроген, тестостерон, прогестерон и некоторые другие) являются жирорастворимыми молекулами, благодаря чему могут свободно проникать через клеточные мембраны. Внутри клетки гормон связывается со специфическим **внутриклеточным рецептором**, который представляет собой молекулярный комплекс, имеющий область связывания с ДНК, область связывания с гормоном и область, отвечающую **за регуляцию транскрипции**. После связывания гормона со своим рецептором результирующий комплекс способен прикрепиться к акцепторным участкам на **хроматине** и регулировать **транскрипцию**. Регуляция может выражаться в том, будет ли происходить транскрипция, какова будет ее скорость и с какого участка, или сайта она начнется.

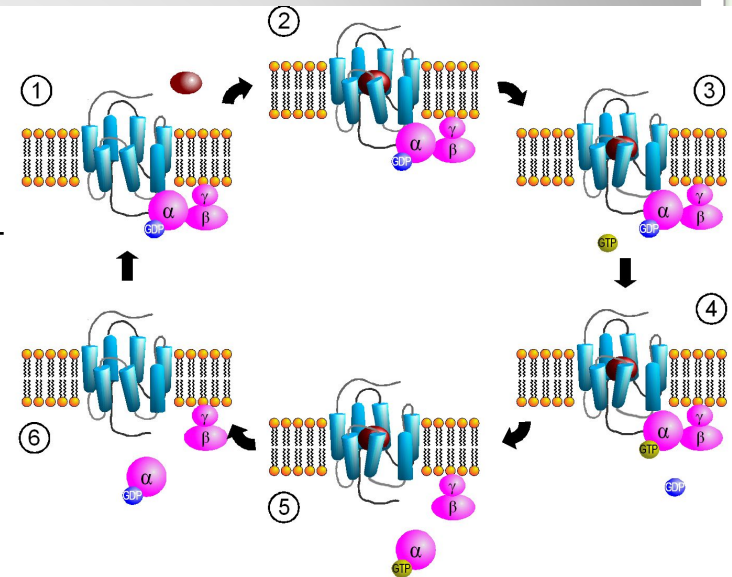
На продукцию и секрецию гормонов значительно влияет **средовая стимуляция**. Поэтому на генетическую активность в клетках-мишенях может влиять средовой опыт, который приводит к изменению содержания гормонов в организме. Это еще один путь влияния внешней среды на активность генов в развитии. Особенно интенсивно изучается влияние тестостерона на развитие нервной системы и поведения.

Схема восприятия и прохождения гормонального сигнала в клетке.



- Многие гормоны, нейротрансмиттеры и нейромодуляторы влияют на активность нейронов с помощью специальных белковых рецепторных комплексов - **G-белков**.
- G-белки состоят из трех связанных с мембраной белков, которые называются **альфа-, бета- и гамма-субкомпонентами**. Когда рецептор активируется, альфа-субкомпонент связывается с ГТФ и отделяется от остальных субкомпонентов.
- Как альфа, так и бета-, гамма-субкомпоненты могут служить триггерами (то есть пусковыми механизмами) целых каскадов клеточных событий.
- Активированные G-белки способны влиять на проницаемость мембранных каналов, стимулировать высвобождение Ca^{2+} из клеточных резервов, который, в свою очередь, может активировать Ca^{2+} -зависимые ферменты и запускать ряд других клеточных событий, которые могут непосредственно влиять на **транскрипцию, трансляцию и посттрансляционные клеточные события в нейроне**.
- Активированные **G-белки** имеют продолжительность жизни от секунд до минут. Затем происходит самоинактивация G-альфа, после чего он reaggregирует с бета- и гамма-субкомпонентами и возвращается в исходное состояние.

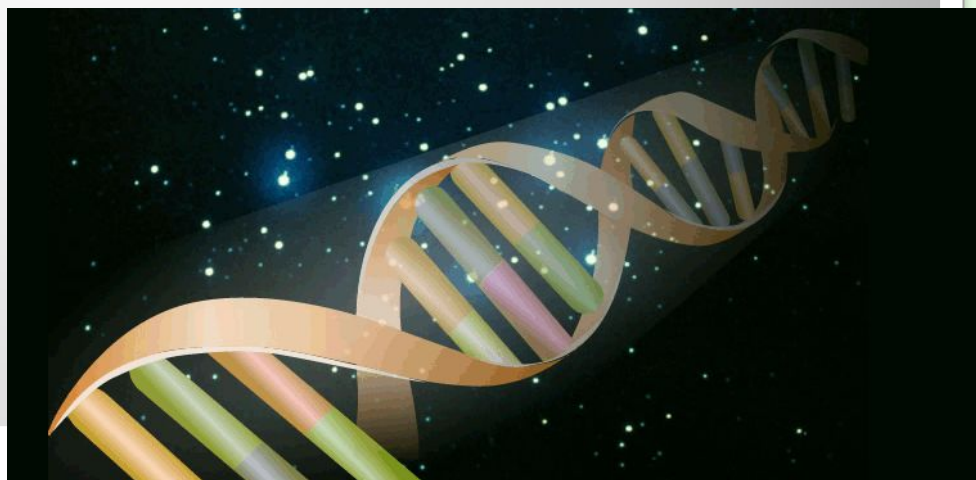
Регуляторная роль G – белков.



Т.об., G-белки - это еще один путь влияния средовых событий на транскрипцию, трансляцию и посттрансляционные изменения в нервной клетке, который открывает возможности для влияния раннего опыта на структуру и функции нервной ткани.

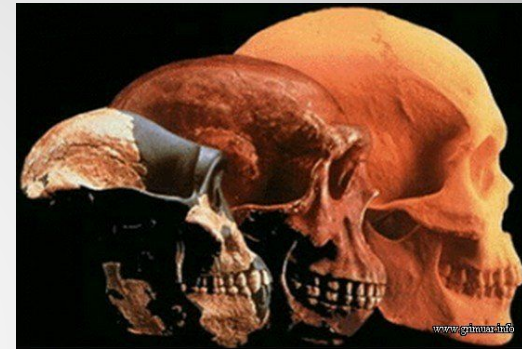
- Т.об., некоторые аспекты современной молекулярной генетики показывают насколько велики **возможности регуляции генетической активности нервных клеток**, причем не только со стороны внутриклеточных агентов, но и таких событий в межклеточных взаимодействиях, которые непосредственно связаны со средой вне организма.
- Внешние средовые факторы могут влиять на активность ДНК и клетки в целом только через внутреннюю химическую среду организма. Это происходит благодаря существованию специальных, созданных эволюцией приспособлений, которые способны трансформировать факторы внешней среды в биохимические субстанции. Это специальные биологические преобразователи, которые превращают энергию внешней среды в химические компоненты. **В нервной системе такие преобразователи представлены наиболее широко.** Вспомним рецепторы и те события, которые происходят при возникновении и передаче нервных импульсов.

Отсюда понятно, что говорить о какой-либо жесткой генетической запрограммированности развития нервной системы, а следовательно и поведения, не приходится. В различные периоды развития **события во внешней среде могут вмешиваться, изменяя работу генетического аппарата**, включая одни гены и выключая другие, или изменяя интенсивность их экспрессии.



- Проблема нейроэволюции — проблема, которая связывает системы мозга, опосредующие участие психики и сознания в процессах естественного отбора, с эмбриональным развитием нервной системы, генами и морфологической эволюцией.
- Сейчас ясно, что в эволюции мозга, как и других органов тела, критическую роль играли **регуляторные гены**, определяющие процессы эмбрионального развития. К таким генам относятся прежде всего гены различных транскрипционных факторов и морфорегуляторных молекул.
- Но, в отличие от других соматических органов, в созревшем мозге многие из этих генов **вновь активируются — в ситуациях новизны и научения**. Вследствие этой реактивации нейроны фиксируют свое участие во вновь образующихся функциональных системах за счет долговременного изменения своих синантических связей. **В результате в нервной системе морфогенез по сути никогда не прекращается.**
- Т.об., в отношении мозга две фазы эволюционного цикла — созревание (первичный системогенез) и адаптивные модификации (вторичный системогенез) функциональных систем, обеспечивающих дифференциальное выживание, — оказываются тесно связанными на уровне механизмов регуляции экспрессии генов.

Нейроэволюция: мозг, психика и эволюция генома



Именно на путях исследования этих взаимодействий может быть получен ответ на один из наиболее сложных и захватывающих вопросов современной науки — как в ходе филогенеза мозг стал органом, определяющим эволюцию генома?

В решении этого вопроса критическую роль играет то, что на стадии вторичного системогенеза экспрессия генов в мозге оказывается под контролем системных когнитивных процессов, эффективность которых постоянно оценивается естественным отбором.



**Благодарю за
внимание !**