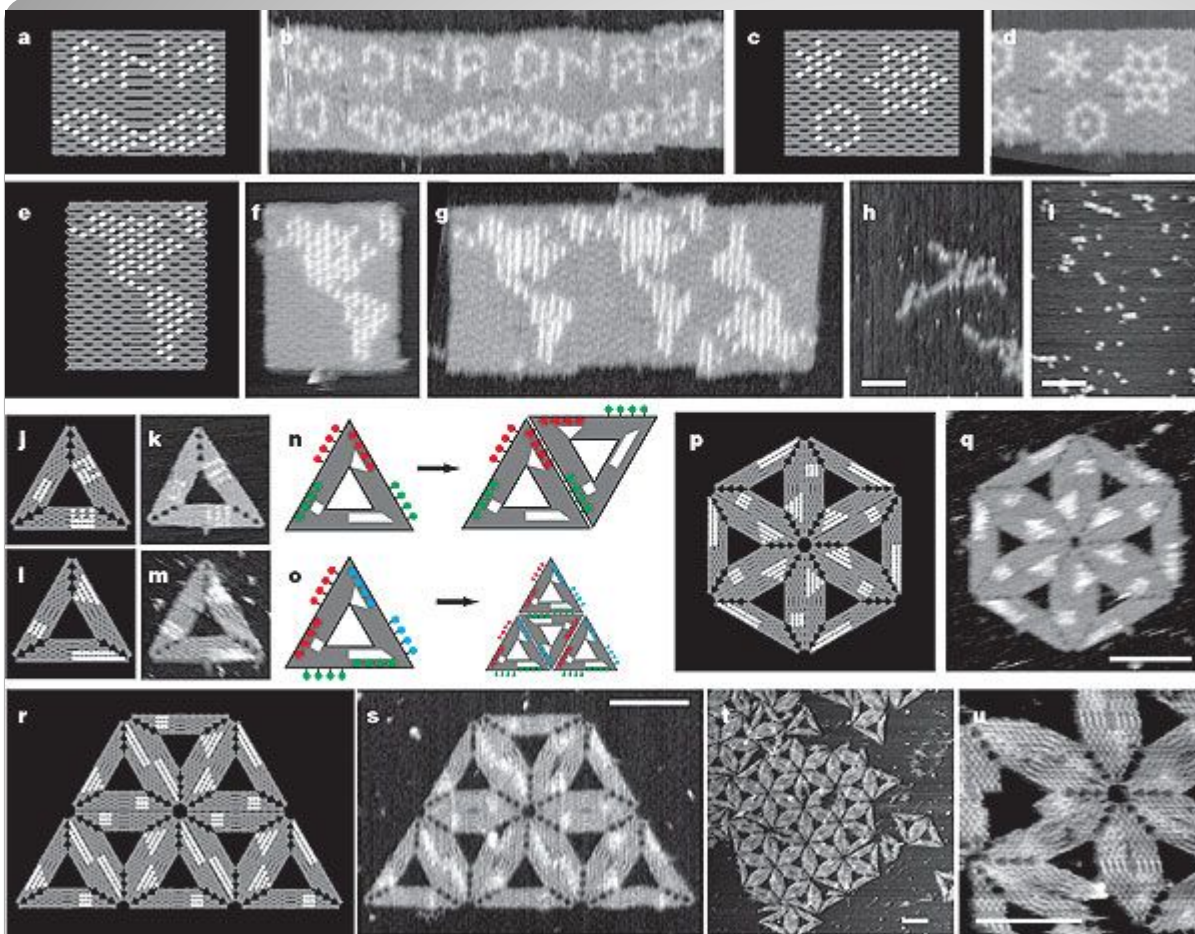




*Презентация лекции*  
**Геномика и  
психогенетика**

*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 — прочитать 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)

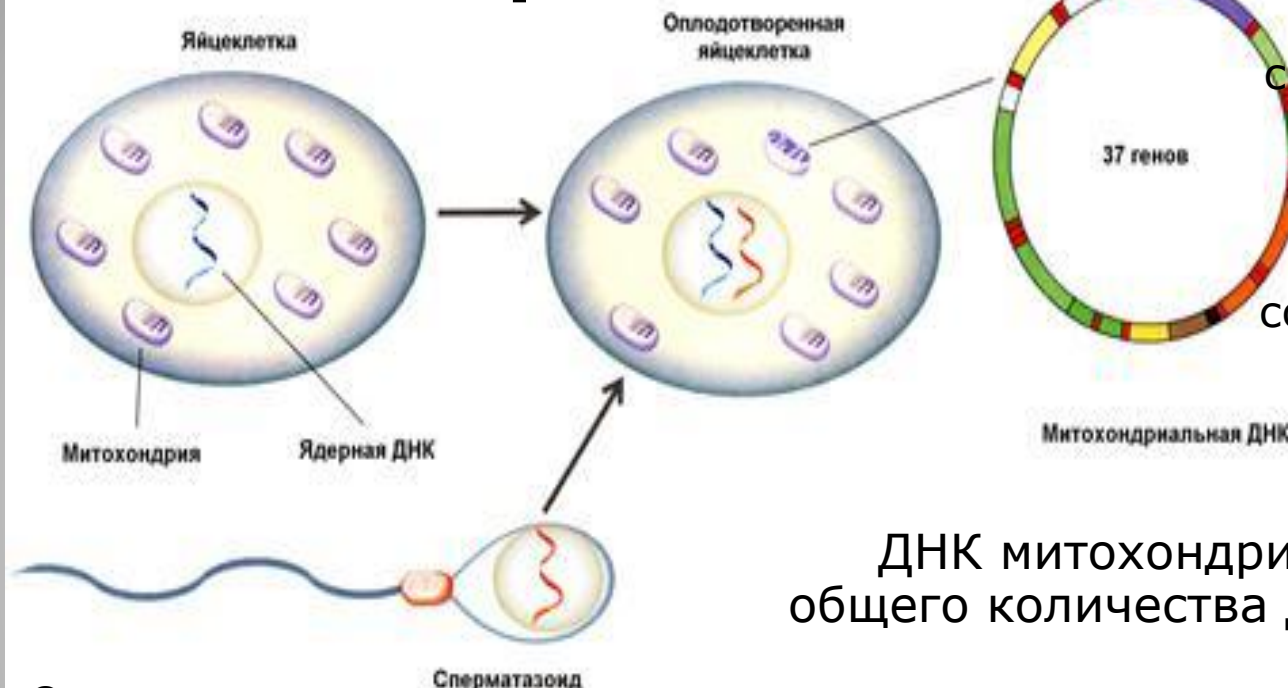
**Кодирующая белки часть ДНК**

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

Однако трудно предположить, что она не имеет функций

# Геном человека

# ● Митохондриальный геном



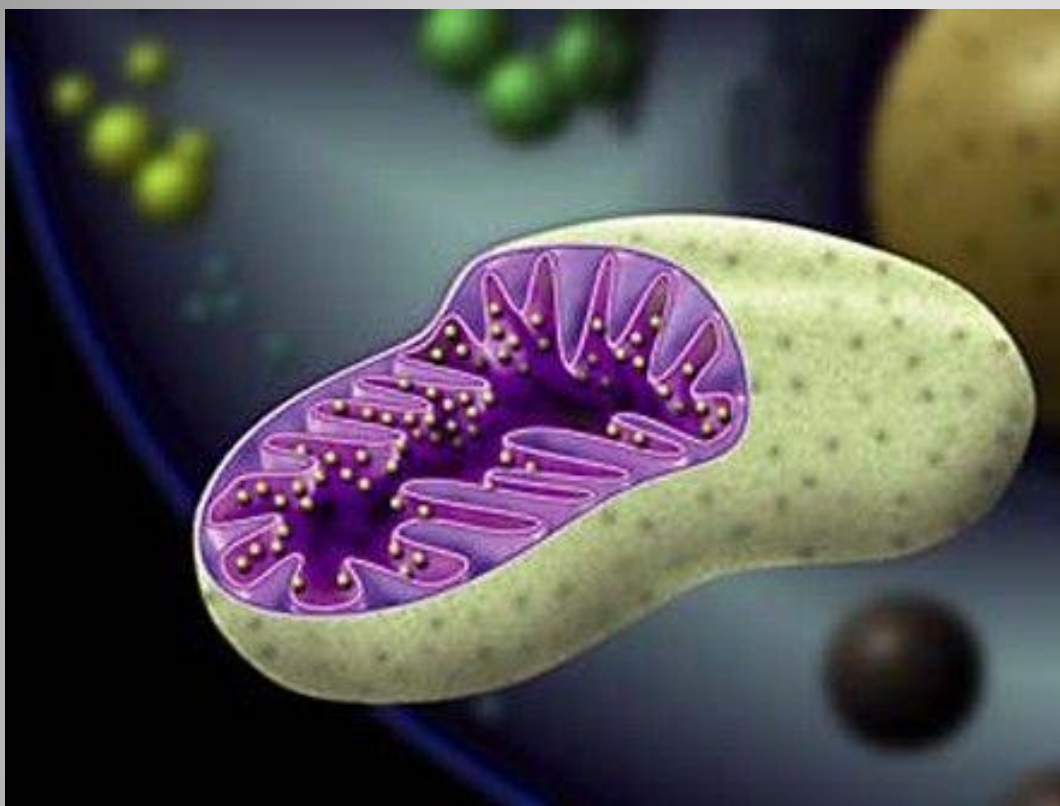
Митохондрии содержат кольцевую двухцепочечную ДНК (25-я хромосома). В каждой соматической клетке содержится около 1000 митохондрий.

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.

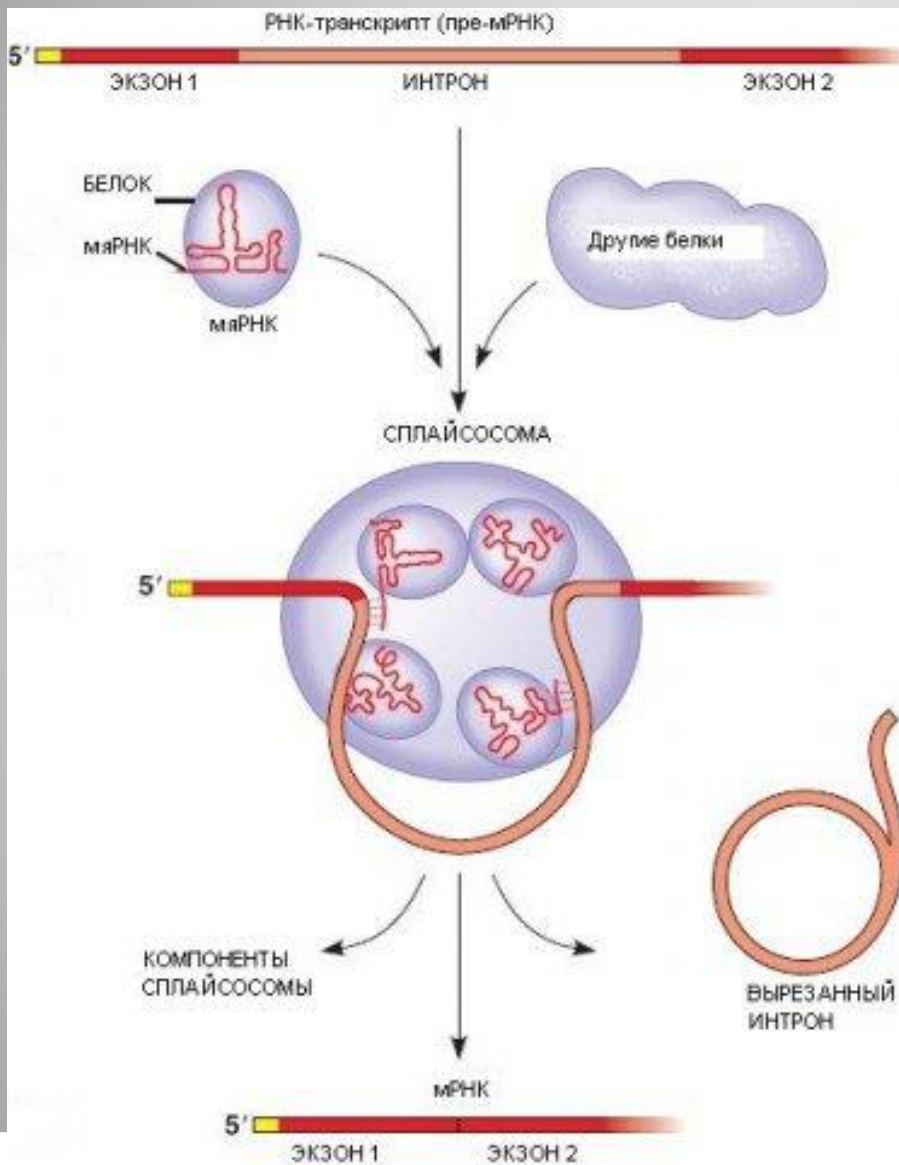
## Ген и модель его общей структуры



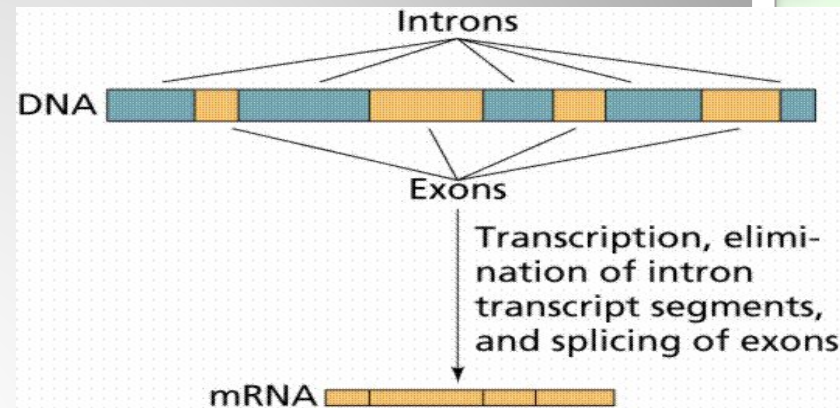
Открытие мозаичной структуры генов оказалось совершенно неожиданным и относится к разряду мини-революции в генетике. До сих пор не понятно зачем нужна прерывистость структуры генов.

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.



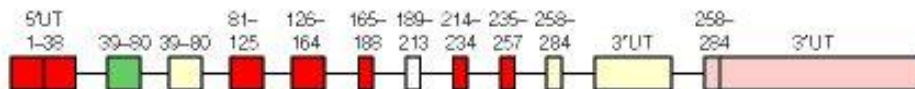


## Сплайсинг

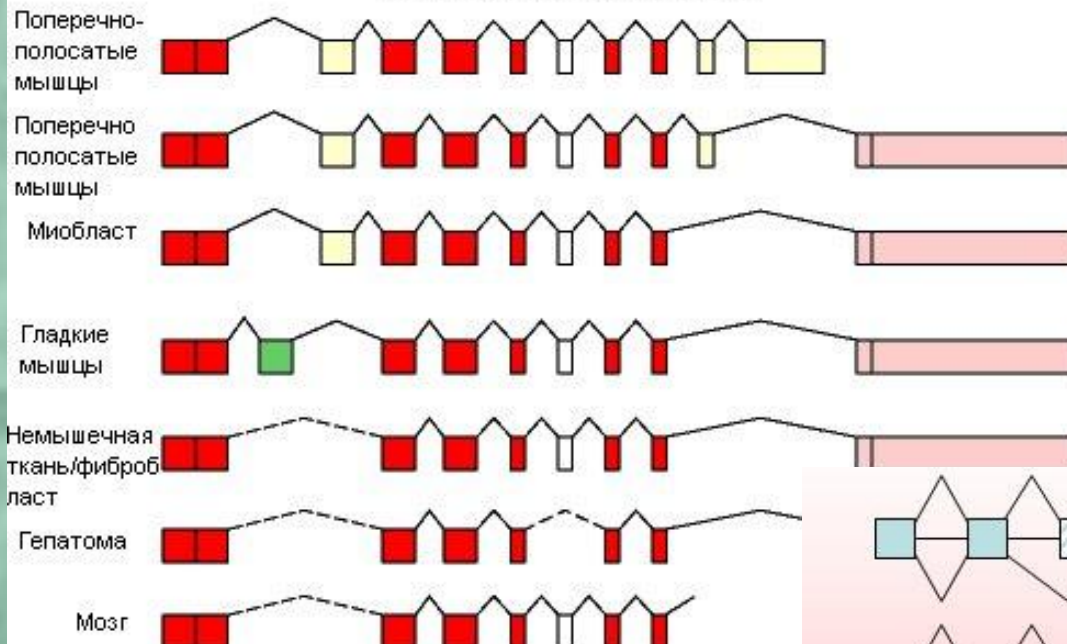


Из мРНК удаляются интроны и соединяются друг с другом экзоны. Таким образом незрелая пре-мРНК превращается в зрелую мРНК, с которой считываются (транслируются) белки клетки.

## α-TM EXON GENE ORGANIZATION



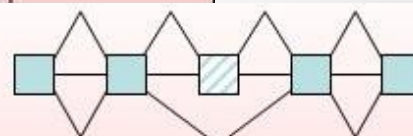
## α-TM mRNA TRANSCRIPTS



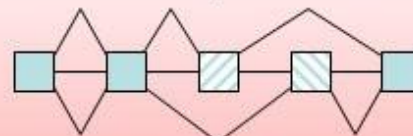
## Альтернативный сплайсинг

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.

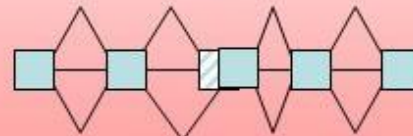
Типы альтернативного сплайсинга ⇒



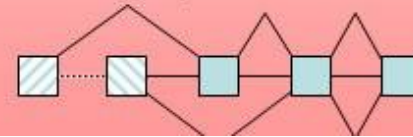
кассетный



взаимоисключающий



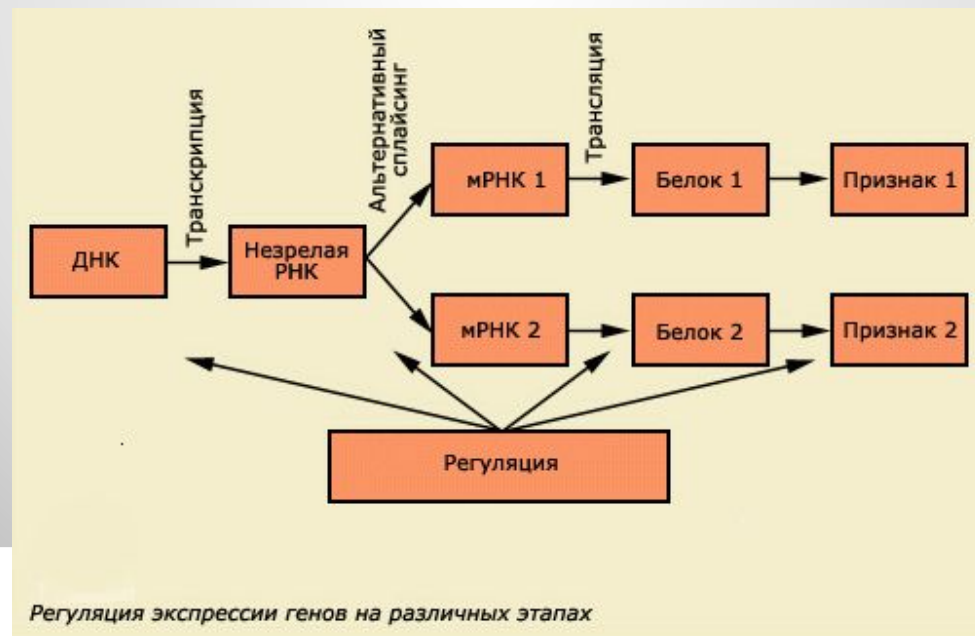
с внутренним акцепторным сайтом



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.

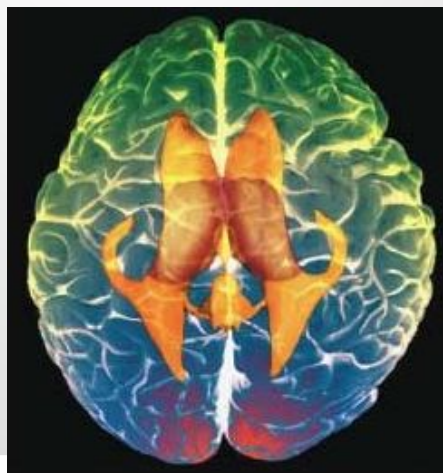
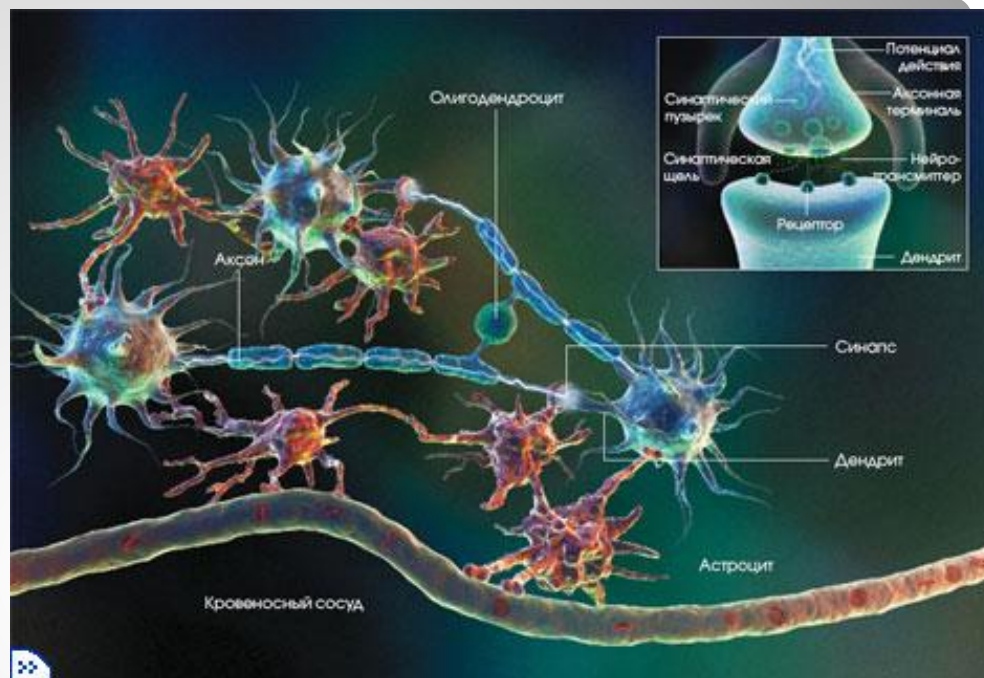
Примером альтернативно сплайсируемого гена является ген, который кодирует либо **кальцитонин** (пептид, включенный в регуляцию кальция), либо один из **нейрогормонов**. Если процессинг незрелой мРНК осуществляется в нейронах, то первичный транскрипт преобразуется в мРНК, кодирующую нейрогормон. А в клетках 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**.

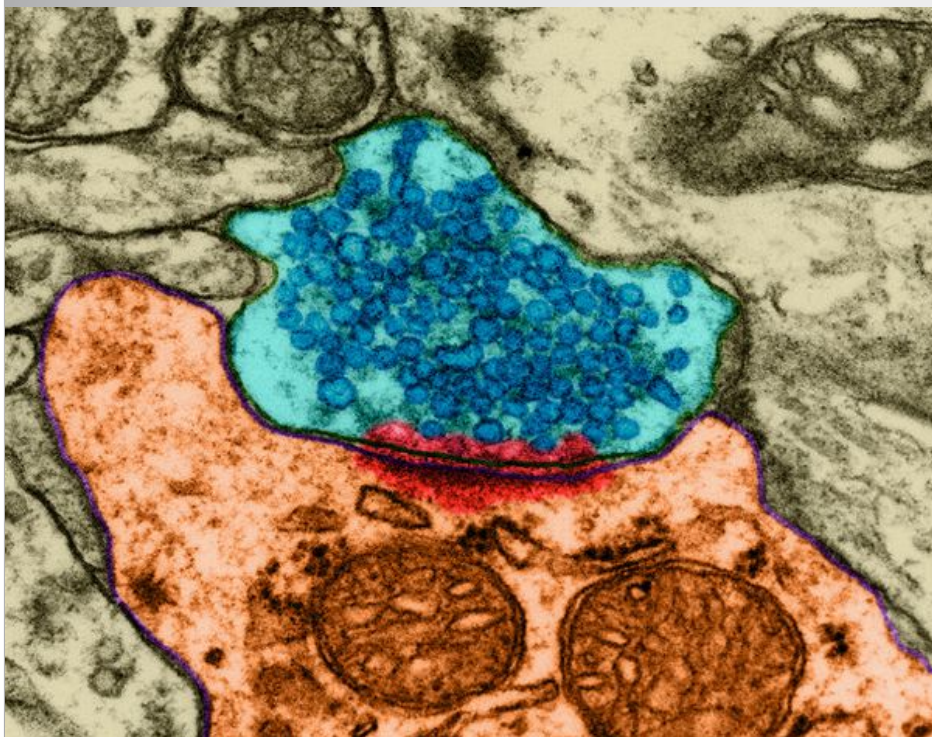
Было показано, что из приблизительно 100 000 генов, которые составляют весь геном крысы, около 60000 экспрессируются в клетках мозга, причем около половины этих генов транскрибируются только в мозге, а в других тканях эти гены "молчат".

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.

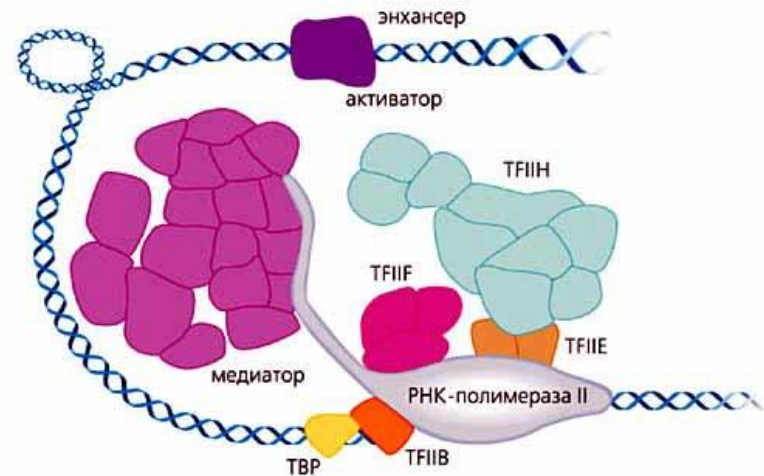
Между генотипом и фенотипом клетки не существует однозначного соответствия, а конечный результат зависит от динамических событий внутри и вне клетки.

**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



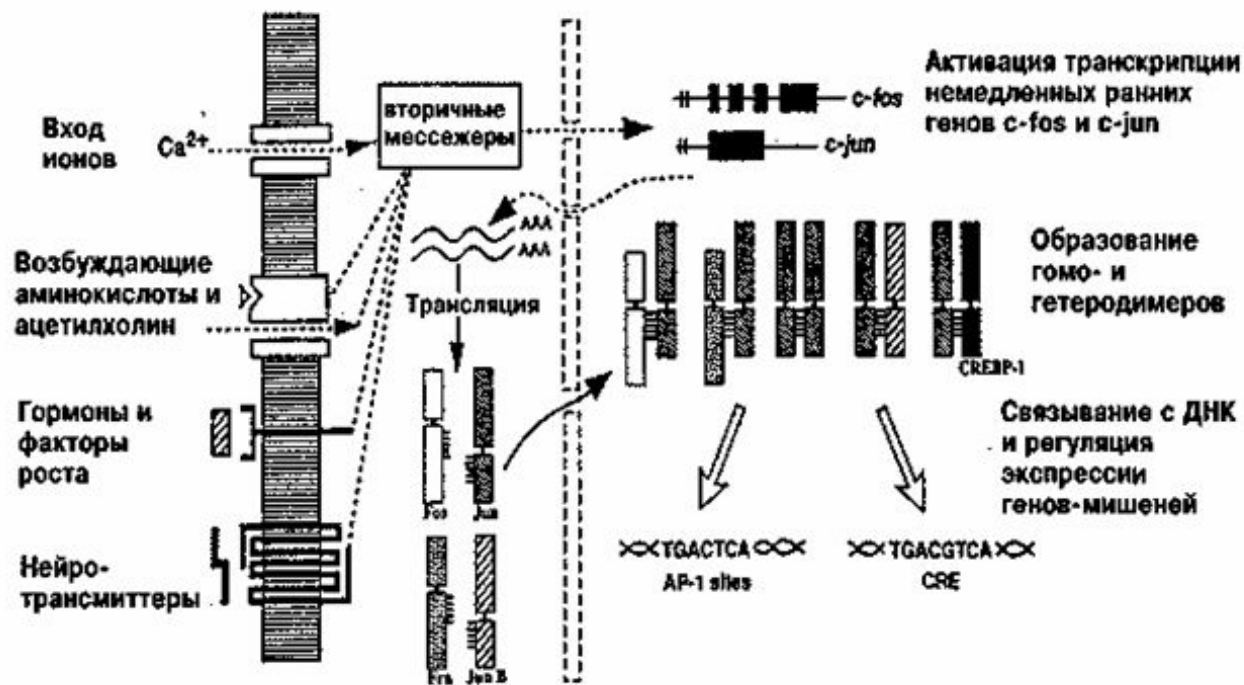


*Новости науки*

## Мастер-ген, регулирующий создание воспоминаний

Когда человек получает какой-либо новый опыт или знание, его мозг кодирует память изменяя связи между теми и другими 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.**

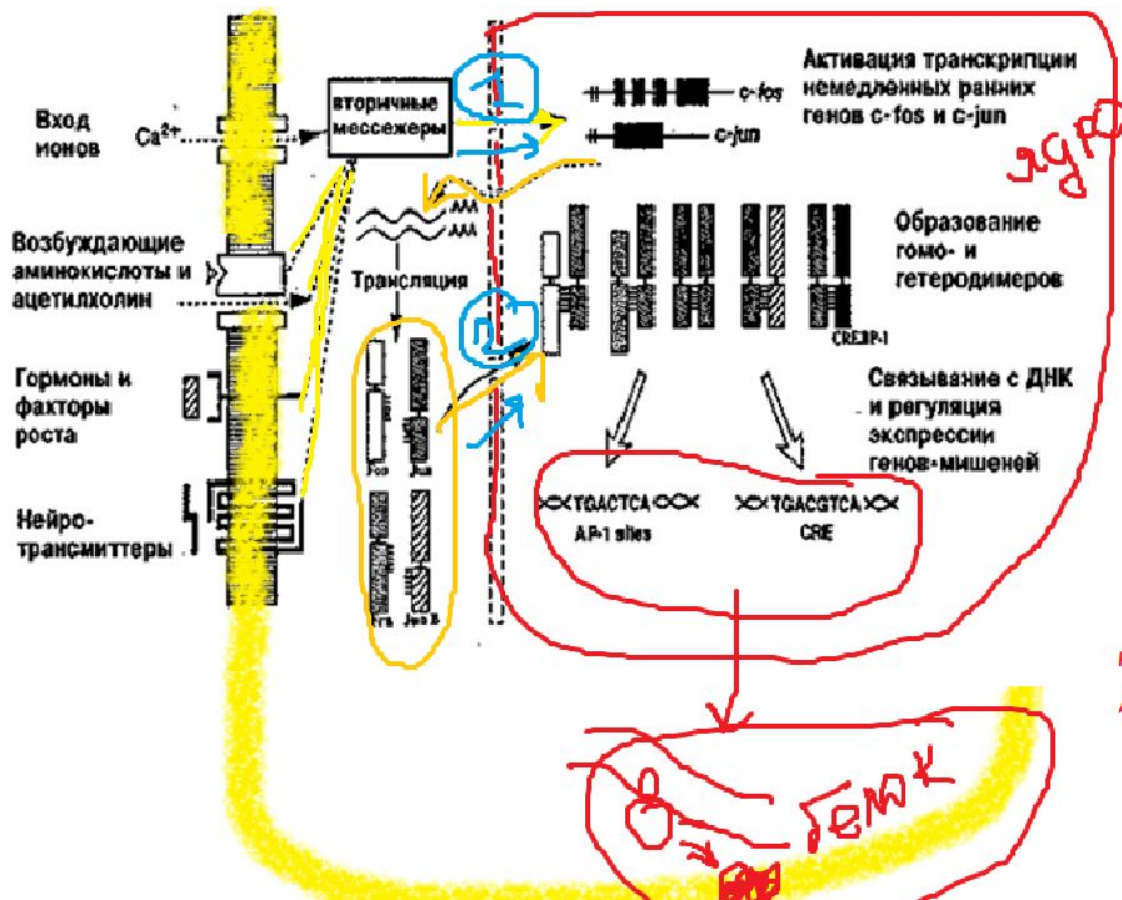
Активность данного гена была особенно высока в гиппокампе - отделе головного мозга, отвечающем за формирование долговременных воспоминаний. Специалисты установили, что Npas4 включает ряд других генов, которые изменяют внутренние мозговые соединения, регулируя работу синапсов и нейронов. Npas4 включался 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.



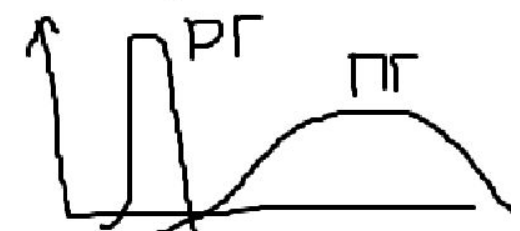
## Ранние гены и их роль в развитии

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

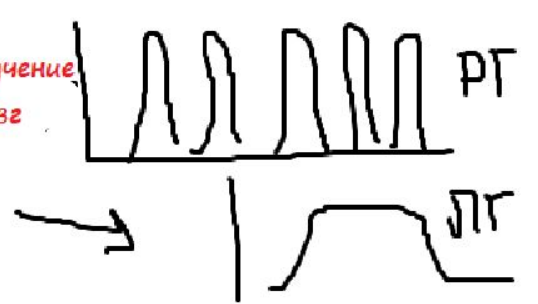
- **Ранние гены** (*c-fos* и *c-jun*) активируются в течение нескольких минут после воздействия на клетки факторов роста, эти гены кодируют ядерные белки, которые являются транскрипционными факторами и регулируют экспрессию других генов (**поздних генов**).
- **Ранние гены** способны реагировать на самые 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

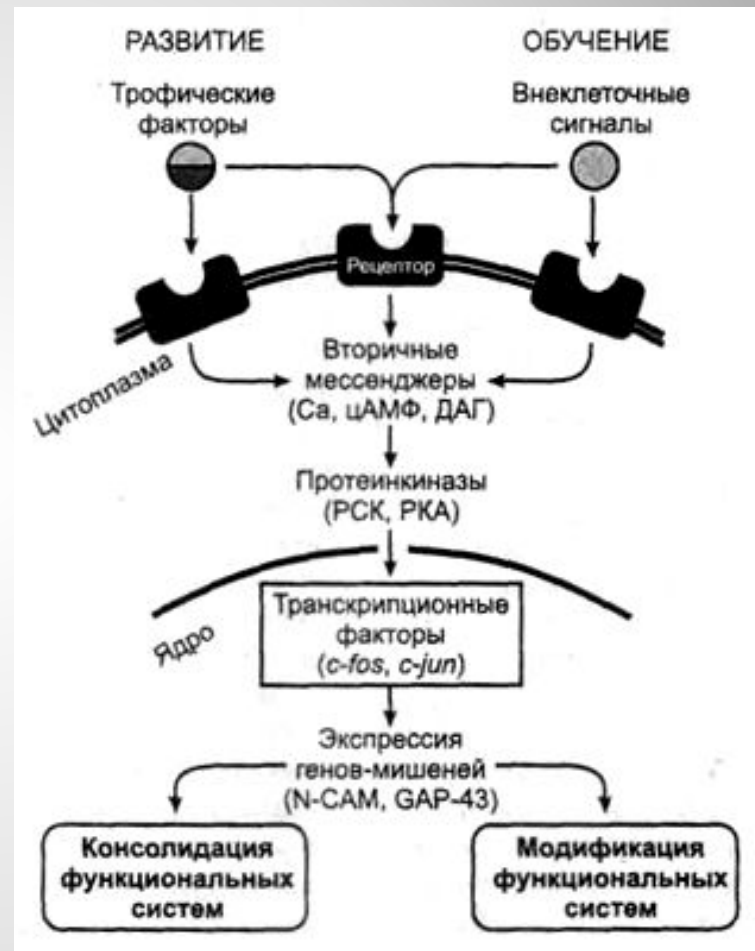


*На молекулярно-генетическом уровне научение составляет с развитием единый континуум.*

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.

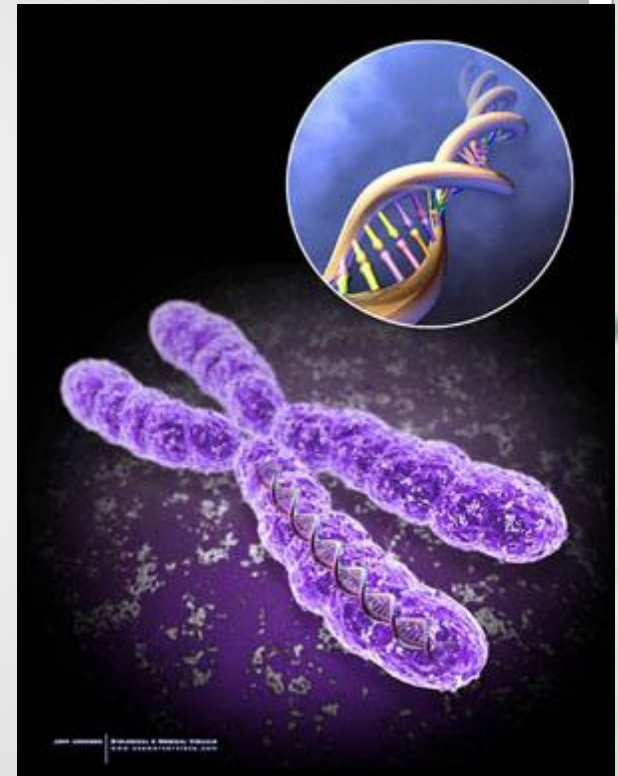
## Эксперимент



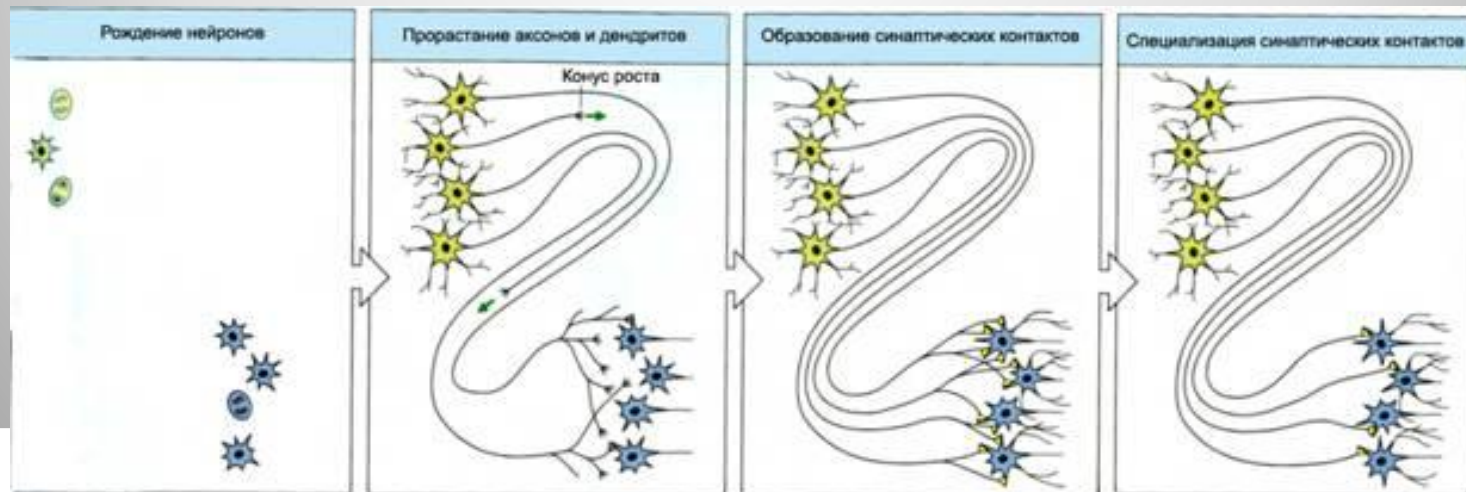
На уровне регуляции экспрессии генов научение составляет с развитием мозга единый континуум. В обоих случаях дифференцировка нервных клеток зависит от активации в них определенных транскрипционных факторов. Активация «ранних» генов и в развивающемся и обучающемся мозге осуществляется посредством факторов 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

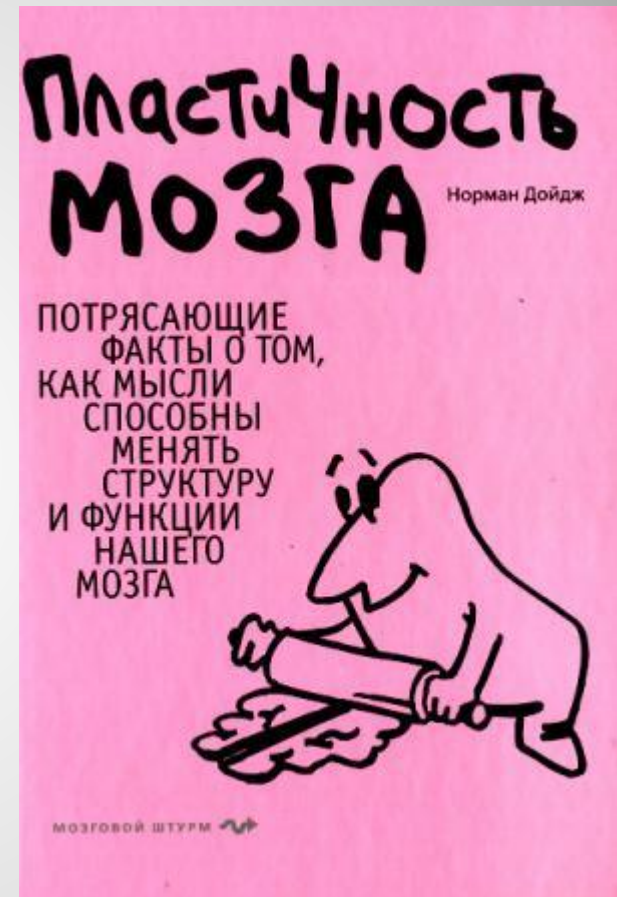


- За 200 миллионов лет эволюции мозг увеличил свою массу в три раза и сейчас она составляет почти 2,2 процента от общего веса человека.
- Мозг поглощает пятую часть кислорода, необходимого всему организму. Непоступление кислорода в мозг в течение одной минуты приводит к потере сознания, а перерыв в восемь 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.

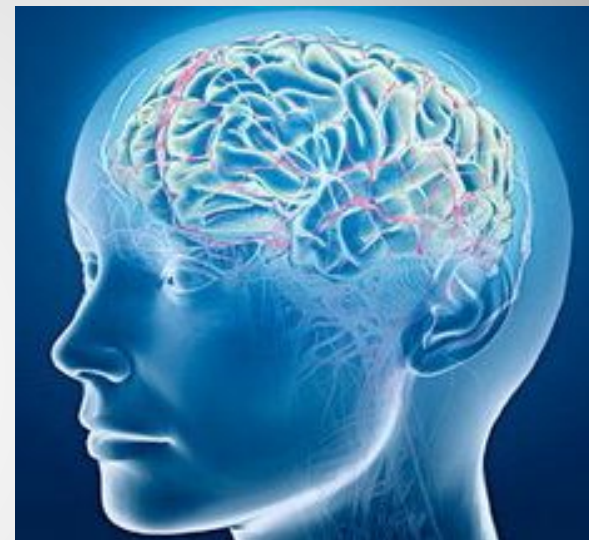
Норман Дойдж предлагает революционный взгляд на человеческий мозг. Он рассказывает о блестящих ученых, продвигающих пока еще новую науку о нейропластичности, и о поразительных успехах людей, жизнь которых они изменили, — примеры выздоровления пациентов, перенесших инсульт; случай женщины, имевшей от 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.

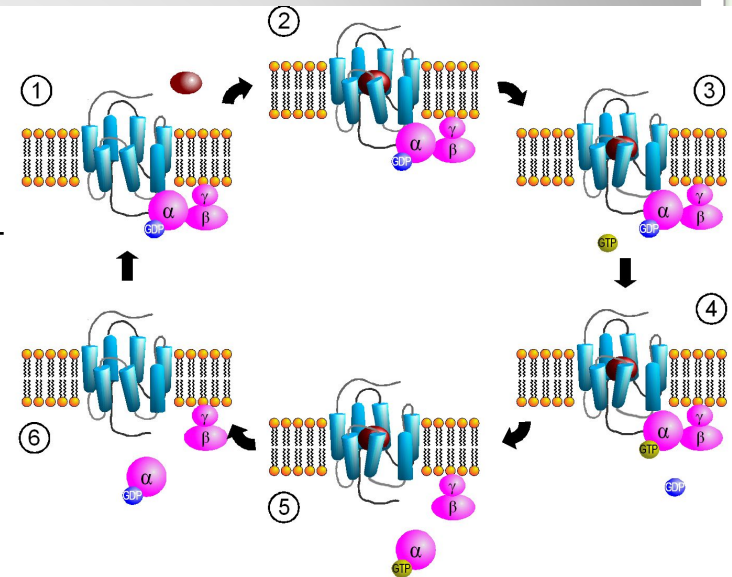
На продукцию и секрецию гормонов значительно влияет **средовая стимуляция**. Поэтому на генетическую активность в клетках-мишенях может влиять средовой опыт, который приводит к изменению содержания гормонов в организме. Это еще один путь влияния внешней среды на активность генов в развитии. Особенно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

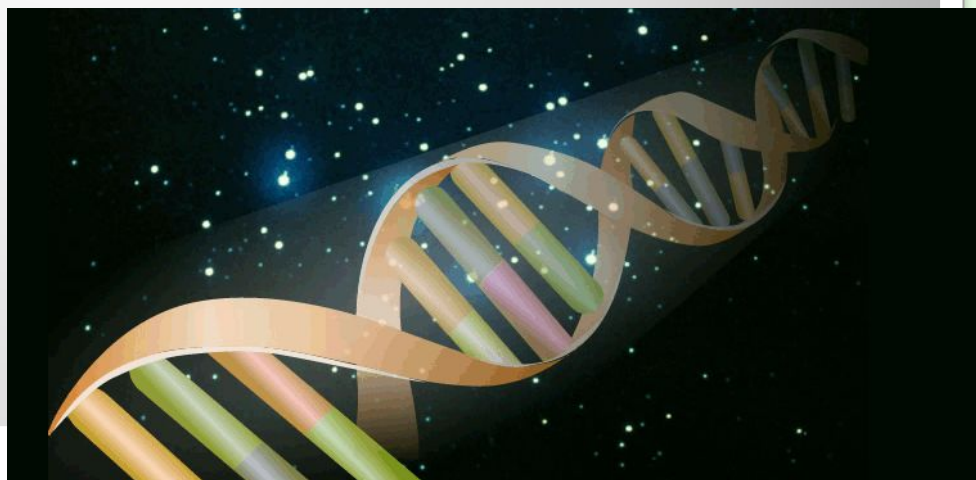
## Регуляторная роль G – белков.



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.

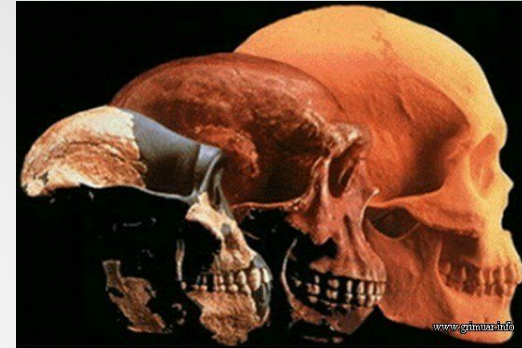
- Т.об., некоторые аспекты современной молекулярной генетики показывают насколько велики **возможности регуляции генетической активности нервных клеток**, причем не только со стороны внутриклеточных агентов, но и таких событий в межклеточных взаимодействиях, которые непосредственно связаны со средой 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 !**