

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук
Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
"Научный Центр Психического Здоровья" РАМН

ГЕНЕТИКА МОЗГА

Программа курса

Москва 2012

УДК 575.113; 611.811
ББК 28.04
Р 59

Программа курса «Генетика мозга»
для студентов, аспирантов, стажеров научно-образовательных центров

Программа курса подготовлена с использованием материалов, полученных в рамках проекта «Гены и транскрипция при болезни Альцгеймера», финансируемого Министерством образования и науки по Программе "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" (Госконтракт № 02.740.11.0854 от 28 июня 2010 г.)

Москва – Цифровичок – 2012. 14 с.

Составители:

доктор биол. наук, проф. Е.И. Рогаев

канд. биол. наук, С. С. Кунижева

ISBN 978-5-91587-064-1

1. ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Цели и задачи курса

Прошедший XX век стал в биологии веком ДНК, веком открытия молекулярных основ кодирования генетической информации. А что станет основной научной задачей в веке 21-м? По-видимому, понимание работы мозга. Мышление, обучение, память, творчество — это категории, о которых раньше рассуждали гуманитарии. Теперь это предмет исследования для биохимии и биофизики, молекулярной биологии и молекулярной генетики.

Мозг – орган, экспрессирующий наибольшее число генов в организме. Один из важнейших фактов, обнаруженный молекулярной генетикой мозга, состоит в том, что число генов, активных в мозге млекопитающих, значительно превосходит количество генов, экспрессирующихся во всех других органах и тканях. И сегодня, исходя из этого количественного преимущества, можно сказать, что молекулярная биология, наука, которая изучает работу и функцию генов, постепенно будет превращаться в молекулярную нейробиологию или генетику мозга.

Главная цель курса – познакомить студентов с основами одной из самых молодых и активно развивающихся фундаментальных естественнонаучных дисциплин биологии - генетики мозга. Генетика мозга объединила в себе методические подходы генетики, молекулярной биологии, психологии, нейробиологии и других наук.

Цикл лекций отражает генетические и молекулярно-биологические направления в изучении деятельности работы мозга человека, их методологию и историю развития, а также новейшие исследования в данной области.

Знакомство с методологией и фактологией изучения генетики мозга человека способствует формированию у студентов адекватного мировоззрения в отношении наследственных и средовых причин развития и функционирования

мозга человека, межиндивидуальных различий поведения, молекулярно-генетических причин возникновения и развития психических заболеваний и нейропатологий, и перспектив в их диагностики и терапии.

Задачи курса:

— Познакомить студентов с основными положениями современной генетики мозга; дать конкретные знания о методологии и методах данной отрасли знаний, об основных результатах исследований; обеспечить их грамотную интерпретацию.

— Показать перспективные направления исследований, социальную и медицинскую значимость молекулярно-генетических исследований нормы и патологии развития и функционирования мозга человека.

Требования к уровню освоения содержания курса

Для успешного изучения курса студенту необходимо знать основы генетики, биохимии, молекулярной биологии.

По окончании изучения указанной дисциплины студент должен:

- иметь представление о генетических механизмах развития и функционирования мозга в норме, а также при нейро-психических и нейро-дегенеративных заболеваниях;
- ориентироваться в специальной и справочной литературе по курсу.

Формы контроля

В течение семестра студенты готовят рефераты по отдельным разделам курса генетики мозга, включая обзоры по молекулярно-генетическим механизмам развития нейропатологий и психических заболеваний, изучаемых в рамках курса. Оценка знаний студентов проводится в форме экзамена в конце семестра.

Программа курса состоит из шести разделов, включающих семнадцать тем:

Раздел 1. Структура и физиология мозга. Развитие мозга: роль генетических факторов и факторов среды.

Раздел 2. Гены и поведение. Психогенетика. Генетические методы для исследования психических функций и поведения.

Раздел 3. Проект «Геном человека». Профилактическая медицина.

Раздел 4. Генетические механизмы нейропатологий. Нейро-дегенеративные заболевания. Болезнь Альцгеймера. Молекулярно-генетические факторы болезни Альцгеймера: достижения и перспективы. Регуляторные РНК при развитии нейропатологий.

Раздел 5. Молекулярно-генетические механизмы развития психических заболеваний. Шизофрения. Поиск генетических факторов шизофрении.

Раздел 6. Фармакогенетика. Перспективы диагностики и терапии нейро-психических заболеваний.

2. СОДЕРЖАНИЕ КУРСА

РАЗДЕЛ 1. Структура и физиология мозга.

Развитие мозга: роль генетических факторов и факторов среды.

Строение головного мозга: продолговатый мозг, задний (мост и мозжечек), средний, промежуточный и передний мозг (большие полушария).

Оболочки головного мозга (мягкая, паутинная, твердая).

Краткая характеристика структурных частей мозга.

Физиология и функции головного мозга. Высшая нервная деятельность человека.

Физиология продолговатого мозга (функции - рефлекторная и проводниковая). Функции и физиология мозжечка. Физиология промежуточного мозга (таламус, гипоталамус). Физиология конечного мозга (полушарий головного мозга). Структурно-функциональная организация коры головного мозга. Двигательные зоны коры. Сенсорные зоны коры. Лимбическая система. Ассоциативные зоны коры.

Развитие мозга: роль генетических факторов и факторов среды.

Онтогенез мозга, как процесс реализации наследственной программы развития организма в определенных условиях внешней и внутренней среды.

Нейроэволюция - эволюция генома в сторону накопления генов, экспрессирующихся в мозге.

РАЗДЕЛ 2. Гены и поведение. Психогенетика.

Генетические методы для исследования психических функций и поведения.

Генетика поведения человека — психогенетика как самостоятельная научная дисциплина.

Психогенетика — междисциплинарная область знаний, пограничная между психологией (точнее, дифференциальной психологией) и генетикой; предметом ее исследований являются относительная роль и взаимодействие факторов наследственности и среды в формировании индивидуальных различий по психологическим и психофизиологическим признакам. В последние годы в сферу психогенетических исследований включается и индивидуальное развитие: и механизмы перехода с этапа на этап, и индивидуальные траектории развития.

В западной литературе для обозначения этой научной дисциплины обычно используется термин «генетика поведения» (behavioral genetics).

История развития психогенетики (генетики поведения). Зарождение генетики поведения человека (1865 — 1900). Работы Ф. Гальтона и В.М. Флоринского, возникновение евгеники. Становление генетики поведения как самостоятельной научной дисциплины (1900-1924). Концепция множественных факторов Р. Фишера. Разработка методов количественной генетики. Развитие евгеники. Период накопления эмпирического материала в исследовании генетики поведения (1924 — 1960). Разработка Г.Сименсом метода полисимптомного сходства близнецов. Работы К.Кордон по разработке метода приемных детей. Современный этап развития психогенетики (1960 по настоящее время). Создание научного общества «Ассоциация генетики поведения» (Behavior Genetics Association) с собственным журналом «Генетика поведения» (Behavior Genetics). Появления современных методов в исследовании генетики поведения (метод анализа сцепления, метод многомерного генетического анализа, теория латентных переменных, метод

конфирматорного факторного анализа, метод модели линейных структурных соотношений К. Йорескога).

История развития психогенетики в России. Русское евгеническое общество. Труды Н.К. Кольцова, Ю.А. Филипченко. История близнецовых исследований в России (работы С.Г. Левита и А.Р. Лурия в Медико-биологическом институте). Работы Б.М. Теплова - В.Д. Небылицына, в области психогенетических исследований. Организация первого в России лонгитюдного исследования близнецов.

Основные направления психогенетики: генетическая психофизиология, исследование средовых детерминант биоэлектрической активности мозга и генетика индивидуального развития.

Генотип и среда в изменчивости психологических признаков. Факторы, опосредствующие фенотип развивающегося организма. Выделение типов средовых влияний. Генотип — средовое взаимодействие. Генотип — средовая корреляция. Опосредование генотипом восприятия средовых условий. Опосредование генотипом взаимосвязи между признаками.

РАЗДЕЛ 3. Проект «Геном человека». Профилактическая медицина.

Геном человека - международная программа, конечной целью которой является определение нуклеотидной последовательности (**секвенирование**) всей геномной ДНК человека, а также идентификация генов и их локализация в геноме (**картирование**).

История возникновения проекта. Зарождение идеи проекта секвенирования генома человека (1984-1988 г.). Образование HUGO. Организация российской программы «Геном человека» в 1988 г. Работы по расшифровке генома корпорацией «Celera». Завершение расшифровки генома человека (2001 г.). Расшифровка последней 1-й хромосомы (2006 г.).

Общебиологическое значение исследований, проведенных в рамках Проекта. Изучение и расшифровка геномов других организмов. Возникновение новых научных направлений: сравнительная геномика, функциональная геномика (functional genomics), генетическое разнообразие (human genome diversity), этические, правовые и социальные аспекты исследований генома человека (ethical, legal and social implications — ELSI). Эволюция органического мира в свете результатов проекта «Геном человека».

Практические приложения проекта «Геном человека»: ДНК-идентификация личности, этногеномика, палеогеномика.

«Геном Человека» как научная основа профилактической медицины. Развитие нового направления медицинской науки – молекулярной (предиктивной) медицины. Профилактическая направленность, индивидуальность лечения, геновая терапия, фармакогенетика.

Перспективы геномных исследований на ближайшие 40 лет.

РАЗДЕЛ 4. Генетические механизмы нейропатологий.

Нейро-дегенеративные заболевания. Болезнь Альцгеймера. Молекулярно-генетические факторы болезни Альцгеймера: достижения и перспективы.

Регуляторные РНК при развитии нейропатологий.

Нейродегенеративные заболевания – это заболевания, возникающие в результате прогрессирующей дегенерации и гибели нейронов, входящих в определенные структуры ЦНС, приводящие к разрыву связей между отделами ЦНС и дисбалансу в синтезе и выделении соответствующих нейромедиаторов и, как следствие, вызывающие нарушение памяти, координации движений и мыслительных способностей человека.

Нейродегенеративные заболевания. Определение, общие признаки, краткое описание основных нейродегенеративных заболеваний человека.

Болезнь Альцгеймера. Этиология, патогенез, принципы патогенетической терапии. Роль генетических факторов при болезни Альцгеймера. Гены, мутации в которых ведут к развитию болезни Альцгеймера. Функции генов болезни Альцгеймера в норме и патологии. Биологическая модель. Перспективы генной диагностики и терапии.

Регуляторные РНК, участие в развитии нейропатологий у человека.

МикроРНК (microRNA, miRNA) — класс некодирующих РНК, длина составляет 21-25 нуклеотидов, основной функцией является подавление трансляции мРНК, что приводит к остановке синтеза белка. Роль регуляторных РНК в регуляции экспрессии генов. Биогенез и механизмы действия микроРНК. Современные представления о роли регуляторных РНК (микроРНК) в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона).

РАЗДЕЛ 5. Молекулярно-генетические механизмы развития психических заболеваний. Шизофрения. Поиск генетических факторов шизофрении

Генетические аномалии вносят значительный вклад в патогенез различных нарушений психики, включая такие заболевания, как умственная отсталость, аутизм, шизофрения.

Классификация психических заболеваний. Генетические механизмы нарушения психики. Основные направления молекулярно-генетических исследований психических заболеваний: обнаружение сцепления ответственных за заболевание генов с генетическими маркерами; установление ассоциаций молекулярно-генетических маркеров (генов-кандидатов) с заболеванием или его отдельными проявлениями; поиск мутаций, ответственных за заболевание.

Шизофрения. Клинические особенности шизофрении. Классификации шизофрении. Позитивные и негативные симптомы при шизофрении. Роль эпигенетических факторов. Роль генетических факторов: семейный и близнецовый анализ шизофрении. Некоторые результаты анализа генетического сцепления при шизофрении. Гипотезы и молекулярные механизмы развития шизофрении. Современное состояние поиска молекулярно-генетических факторов шизофрении.

РАЗДЕЛ 6. Фармакогенетика. Перспективы диагностики и терапии нейро-психических заболеваний.

Фармакогенетика - раздел медицинской генетики и фармакологии, изучающий зависимость реакций организма на лекарственные средства от наследственных факторов. Фармакогенетика- современный раздел медицинской науки, изучающий роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства

Предмет и задачи фармакогенетики. Парадигма современной фармакогенетики. Генетические особенности пациентов с различным фармакологическим ответом. Клиническое значение фармакогенетики.

Разработка ДНК-чипов, которые позволяют определять последовательности всех известных генов, определяющих фармакологический ответ на различные лекарственные средства.

Поиск новых генов и мутаций, которые обуславливают предрасположенность к тем или иным нейропсихическим заболеваниям. Возможные пути применения генной терапии нейропсихических заболеваний.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М.. Нормальная физиология. М., 2012.
2. Анохин К.В.. Психофизиология и молекулярная генетика мозга. // Основы психофизиологии. / Под. ред. Ю.И.Александрова. СПб., 2001.
3. Бабков В. В. Заря генетики человека. Русское евгеническое движение и начало генетики человека. М., 2008.
4. Балашов А.М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия Том 08/N 6/2006.
5. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены "предрасположенности": Введение в предиктивную медицину. СПб.: 2000.
6. Бочков Н.П. Генетика человека и клиническая медицина // Вестн. РАМН. 2001. №1.
7. Генная терапия - медицина будущего / Под ред. А.В.Зеленина. М.: 2000.
8. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Новосибирск: 2002.
9. Малых С.Б., Егорова М.С., Мешкова Т.А. Основы психогенетики. М.: 1998.
10. Перова Е. Н. Русское Евгеническое Общество и история отечественной психогенетики - М.: Издательство Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова
11. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. Т.3, М.: 1990.
12. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. М.: Аспект Пресс. – 2004.
13. Рогаев Е.И., Боринская С.А., Исламгулов Д.В., Григоренко А.П. МикроРНК человека в норме и патологии. Молекулярная биология, 2008, том 42, № 5, с. 751-764.
14. Савельев С.В., Негашева М.А. Практикум по анатомии человека. М.: 2005.
15. Янковский Н.К., Боринская С.А. Геном человека: научные и практические достижения и перспективы: Аналитический обзор // Вестник РФФИ. 2003. № 2.
16. Barbato C, Ruberti F, Cogoni C. Searching for MIND: microRNAs in neurodegenerative diseases. J Biomed Biotechnol. 2009; 2009:871313.
17. Bertram L, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer's disease. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012; 107:79-100.
18. Collins F.S., Green E.D., Guttmacher A.E., Guyer M.S. A vision for the future of genomics research. 2003. Nature. 422.
19. Mungenast AE, Tsai LH. Cognitive function in health and disease: the role of epigenetic mechanisms. Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):191-194.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Булаева К.Б. Генетические основы психофизиологии человека. М. – 1991.
2. Allis, C.D., Jenuwein, T., Reinberg, D. (eds.), Caparros, M.L. (assoc. ed.) Epigenetics Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, NY, 2006.
3. Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravarti A, Gesteland R, Walters L. New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science*. 1998;282(5389):682-9.
4. Costa E Silva JA. Personalized medicine in psychiatry: New technologies and approaches. *Metabolism*. 2012. pii: S0026-0495(12)00321-6.
5. Duan J., Sanders A.R., Gejman P.V.. Genome-wide approaches to schizophrenia. *Brain Res Bull*. 2010; 83(3-4):93-102.
6. Gaur R., Rossi J. Regulation of Gene Expression by Small RNAs CRC Press; 2009.
7. Gebicke-Haerter PJ. Epigenetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45 Suppl 1:S42-8.
8. Ha TY.. MicroRNAs in Human Diseases: From Autoimmune Diseases to Skin, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Immune Netw*. 2011; 11(5):227-44.
9. Kamboh MI, Demirci FY, Wang X, Minster RL, Carrasquillo MM, Pankratz VS, Younkin SG, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Jun G, et al.. Genome-wide association study of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2012; 2:e117
10. Kleinman J., Law A., Lipska B. et al.. Genetic neuropathology of schizophrenia: new approaches to an old question and new uses for postmortem human brains. *Biol Psychiatry*. 2011;69(2):140-5.
11. Möller H.J., Rujescu D. Pharmacogenetics - genomics and personalized psychiatry. *Eur Psychiatry*. 2010; 25(5):291-3.
12. Newman W.G. Pharmacogenetics: transforming clinical medicine. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(3):244-7.
13. Satoh J.. Molecular network of microRNA targets in Alzheimer's disease brains. *Exp Neurol*. 2012;235(2):436-46.
14. Schellenberg G. D., Montine T.J.. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):305-23.
15. Sun J., Han L., Zhao Z.. Gene- and evidence-based candidate gene selection for schizophrenia and gene feature analysis. *Artif Intell Med*. 2010;48(2-3):99-106.
16. The Human Genome // *Nature*. 2003. № 421
17. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W. et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001; 291.