

GENES AND BEHAVIOR

L. I. KOROCHKIN

It has been demonstrated that behavioral traits are genetically determined like any other. This determination is realized during ontogenesis, when due to functioning of the corresponding genetic systems, neural networks or neural ensembles, responsible for the behavioral reactions, are formed. Differences in the learning and memorization abilities are caused by different efficiencies of neural networks.

Показано, что поведенческие признаки так же генетически детерминированы, как и все остальные. Генетическая детерминация осуществляется в процессе индивидуального развития, когда в результате функционирования соответствующих генетических систем формируются нейральные сети, выполняющие соответствующие поведенческие реакции. Различия в способностях к обучению и запоминанию связаны с различиями в эффективности функционирования нервных сетей.

ГЕНЫ И ПОВЕДЕНИЕ

Л. И. КОРОЧКИН

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

В наше время многие знают, что дети внешне похожи на своих родителей, потому что существует такое явление, как наследственность, суть которого заключается в том, что родители передают потомкам свои гены, контролирующие различные признаки, такие, например, как цвет глаз, волос, кожи, форма носа, лица, рост, вес и др. А между тем еще в IV веке великий христианский мыслитель Блаженный Августин заметил, что у рыбок не только внешность, но и поведение потомков напоминает родительское. В сущности, его наблюдения можно было бы считать датой рождения генетики поведения. Однако в действительности дискуссии о наследовании поведенческих признаков до сих пор продолжают сотрясать научный мир. В 1923 году вышла в свет известная работа И.П. Павлова "Новые исследования по условным рефлексам", в которой автор высказал мнение, будто приобретенные в течение жизни условные рефлексы могут передаваться по наследству потомкам, превращаясь со временем во врожденные, безусловные рефлексы. Другой русский ученый, Н.К. Кольцов, выступил с резкой критикой представлений И.П. Павлова о наследственной передаче благоприобретенных признаков, в данном случае условных рефлексов. Н.К. Кольцов отметил, что И.П. Павлов никогда не работал в области генетики и не представляет себе всей сложности генетических проблем. И.П. Павлов был вынужден согласиться с критикой и отказался от своего предположения. Это была, пожалуй, первая серьезная полемика по вопросам наследования поведенческих навыков, что можно понять, поскольку экспериментальные исследования по генетике поведенческих признаков, включая обучение, были начаты лишь на заре XX века, при этом именно российские ученые кольцовской школы были в числе первопроходцев.

В 1925 году появилась статья М.П. Садовниковой-Кольцовой "Генетический анализ психических особенностей крыс". Оказалось, что в пределах одного и того же вида разные особи обнаруживают различные способности к обучению (рис. 1). Среди крыс, мышей и других животных удается выделить различные наследственные типы психических способностей, очистить их путем отбора в течение нескольких поколений и затем перейти к установлению законов наследования этих способностей.

В период моей работы в новосибирском Институте цитологии и генетики Сибирского отделения

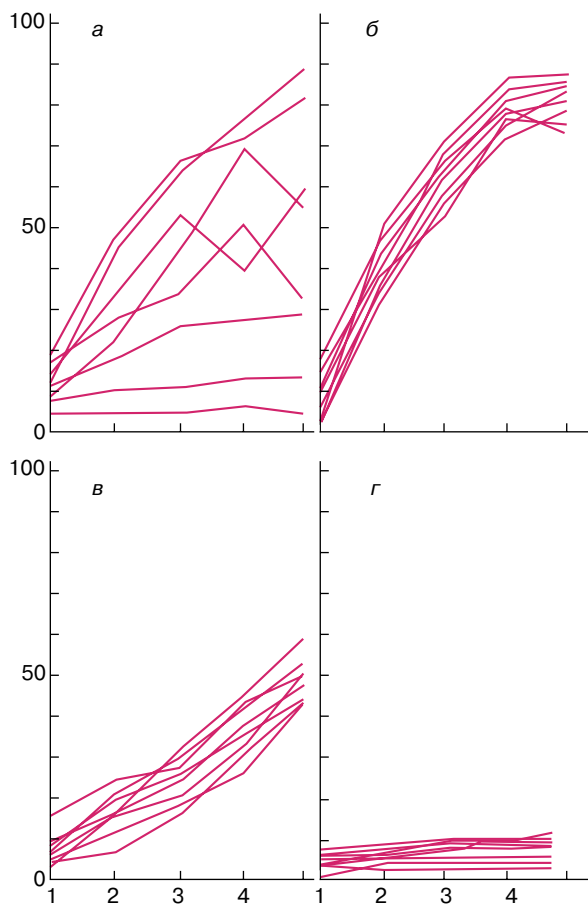


Рис. 1. Обучение избеганию электрического удара в популяции мышей (а), а также в селекционированных лабораторных линиях Swiss (б), DBA/2J (в) и CBA (г) по данным французских ученых. Видно, что в обычной популяции мышей велик индивидуальный разброс по способности к обучению, а в лабораторных линиях, прошедших процесс селективного отбора, мыши реагируют единообразно, обнаруживая либо высокую, либо низкую способность к обучению. Каждая кривая представляет собой поведение отдельной мыши в течение пяти опытов избегания (ось абсцисс) из 100 проб каждый. По оси ординат отмечен процент избегания в каждом опыте

Академии наук мы провели вместе с И.А. Шумской тщательное исследование довольно сложной поведенческой реакции — выработки пищедобывательного двигательного условного рефлекса. Крыса должна была в ответ на звуковой и световой условные раздражители прыгать на разные полочки и только после успешного выполнения этих “упражнений” получала пищевое подкрепление. Оказалось, что лабораторные крысы обнаруживают разнообразие по скорости выработки этого условного рефлекса: показатель скорости колеблется от 3 сочетаний до 93. Следовательно, налицо значительная индивидуальная вариабельность животных по их

способности к обучению. Можно отбирать быстро обучающихся крыс и скрещивать их друг с другом и то же проделывать с плохо обучающимися крысами. Через несколько поколений (рис. 2) мы получили две линии животных: представители одной обучались хорошо, а другой — плохо. Это свидетельствует о том, что способности к обучению зависят в данном случае, во-первых, от определенных генов и, во-вторых, от многих генов. Если бы этот признак определялся одним геном, то разделение на две четкие группы было бы выражено уже в первом поколении, но на рис. 2 видно, что понадобилось несколько поколений для достижения данной цели.

В некоторых случаях установлены физиологические основы генетических различий в поведении. Так, Скотт в 1966 году нашел большие различия между породами собак по наследованию реакции лая. Так, коккер-спаниели лают очень часто, а африканские охотничьи собаки бейсенджи почти не лают. Объясняются эти различия разным генетически детерминированным порогом реакции собак на внешние раздражители. У спаниеля он очень низок, а у бейсенджи высок. Гибриды первого поколения близки по реакции лая к спаниелям, следовательно, реакция эта является доминантным признаком.

Наконец, ярким свидетельством генетической детерминации форм поведения являются наблюдения над осами *Nabrobracon*, проведенные сначала в 30-е годы, а затем более подробно в 70–80-е. Известно, что самки этих ос парализуют жалами личинки огневки мельничной, самцы же не нападают на эти личинки, а ухаживают за самками *Nabrobracon*. У половых мозаиков, у которых в ткани мозга осы участки клеток самцового типа перемешаны с участками генетически отличных клеток самок, поведение

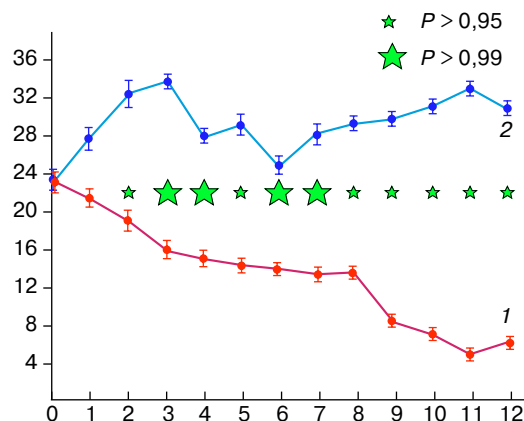


Рис. 2. Скорость образования трехчленного пищедобывательного условного рефлекса у крыс с высокой (1) и низкой (2) способностью к обучению. По оси абсцисс отложены дни обучения, по оси ординат — количество проб, необходимых для освоения навыка

нарушается: они пытаются ухаживать за личинками огневки и жалить самок *Nabrobracon*.

НОРМА РЕАКЦИИ И ПОВЕДЕНИЕ

Возникает вопрос, обрекают ли “плохие” гены своего обладателя на тяжелую жизнь с “испорченным” поведением или можно как-то модифицировать, смягчить те невзгоды, которые несут “плохие” гены. Оказывается, можно. Ведь способности к обучению формируются в ходе индивидуального развития организма, которое осуществляется не только в соответствии с сигналами генов, но и на фоне воздействий внешней среды, могущих как благоприятствовать реализации наследственной информации, так и блокировать ее на определенных этапах становления организма. Американские нейробиологи провели любопытный эксперимент. Мышат одного помета делили на две группы: одну помещали в светлую просторную клетку с множеством разнообразных игрушек, а другую — в темную, тесную и пустую клетку. Авторы обнаружили различия в развитии мозга испытуемых животных: у первых толщина коры головного мозга была больше, чем у контрольных мышей, у вторых — меньше. Соответственно потомки одной и той же пары родителей в зависимости от условий их содержания обнаружили разные способности к обучению: те, которые росли в особо благоприятных условиях, оказались более способными учениками. Однако толщина коры головного мозга и уровень способностей к обучению изменялись только в ограниченных пределах, они не могли подняться выше и опуститься ниже некоторой планки, заданной принадлежностью к той или иной линии, породе, виду. Эти границы изменчивости признака носят название *нормы реакции*. Их существование принято связывать с тем, что развитие различных признаков определяется действием многих генов и мутация каждого из них, если они функционируют в мозге, отражается на характеристике высшей нервной деятельности исследуемого объекта (см.: *Корочкин Л.И.* Как гены контролируют развитие // *Соросовский Образовательный Журнал*. 1996. № 1. С. 17–22).

В связи с полученными данными возникает вопрос о роли воспитания в развитии различных поведенческих признаков. Иными словами, “хорошие” наследственные структурно-функциональные задатки мозга сами по себе еще не обеспечивают правильной их реализации в фенотипе — необходимы соответствующие условия, чтобы эта реализация осуществилась сполна. Точно так же “плохие” наследственные структурно-функциональные задатки нервной системы еще не означают, что она будет безнадежно испорчена: соответствующие благоприятные условия могут ее “подправить” в пределах нормы реакции. Но с помощью каких механизмов гены контролируют поведение и какова роль в этом процессов, протекающих на молекулярном уровне?

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА И ПРОБЛЕМЫ ПОВЕДЕНИЯ

В 60-е годы благодаря работам шведского цитолога Хольгера Хидена возникло и широко распространилось представление о так называемых молекулах памяти. Х. Хиден разработал изящный и тонкий метод, позволяющий анализировать количество РНК и даже ее качественный состав в отдельных изолированных нервных клетках. В опытах по обучению крыс (рис. 3) Х. Хиден и его сотрудники обнаружили, что количество РНК в тех нейронах крыс, которые предположительно имеют отношение к данной форме обучения, увеличивается, а ее качественный состав (содержание разных нуклеотидов)



Рис. 3. Иллюстрация к концепции Х. Хидена о роли РНК в процессах запоминания. Автор предполагал, что молекулы памяти — информационные РНК — синтезируют белок, ответственный за ее хранение (его назвали S-100). На рисунке представлены результаты опытов шведских ученых по разделению методом микроэлектрофореза водорастворимых белков нервной клетки из гиппокампа контрольных крыс, пользующихся одной лапой (а), и крыс, натренированных пользоваться неpreferred лапой (б). Представлены результаты количественной регистрации фракций белка S-100, обнаруженного в первом и втором случаях. Видно, что в контроле обнаруживается одна фракция белка, в опыте количество его возрастает и обнаруживаются две фракции. Х. Хиден предполагал, что данный белок локализован в ядре нейронов и регулирует функции генов. В дальнейшем было установлено, что в действительности он располагается в цитоплазме глиальных клеток и, по всей вероятности, не имеет отношения к процессам обучения

изменяется. Ученые пришли к выводу, что в ходе обучения активируются новые, ранее “молчавшие” гены, которые синтезируют новую информационную РНК (мРНК), являющуюся носителем памяти — молекулами памяти. Благодаря их образованию, то есть функционированию в соответствующих нейронах неких новых участков ДНК, определенные поведенческие навыки запечатлеваются в мозгу животных.

Затем последовало множество публикаций, в которых описывали опыты по влиянию торможения синтеза РНК и белков в мозгу с помощью антибиотиков актиномицина, пурамицина и циклогексимида на процессы обучения разных видов животных (крысы, мыши, рыбы, птицы) и демонстрировалось, что такое вмешательство препятствует овладению разными навыками, в частности мешает нахождению правильного пути при обучении в лабиринте. Результаты этих опытов как будто подтверждали гипотезу Х. Хидена. Дальше — больше: группа американских исследователей выделила из мозга обученных крыс РНК и инъецировала ее в мозг необученных животных. Получалось, будто подопытные животные обучались быстрее контрольных. Наконец, стали кормить необученных плоских червей — планарий обученными и, регистрируя скорость обучения, обнаружили ее возрастание. Американский медик Камерон написал статью, в которой утверждал, что кормление больных с потерей памяти препаратами РНК способствует частичному ее восстановлению.

Гипотеза, которой не откажешь в красоте, тем не менее не подтвердилась. Методика определения качественного состава РНК, разработанная Х. Хиденом и в свое время наделавшая много шума, оказалась слишком грубой и не отражала реальной ситуации, наблюдавшейся в клетке. Когда появилась более точная методика, оказалось, что качественных изменений РНК в нейронах при обучении не происходит, могут иметь место лишь изменения количественного соотношения разных фракций мРНК, уже существовавших в клетке. Шведский биолог А. Эдсрем обнаружил, что торможение синтеза РНК актиномицином в нейроне рецептора натяжения рака никак не сказывается на функции этой клетки. А недавно проведенные опыты сотрудника Института молекулярной биологии РАН Е. Белявского показали, что при обучении улиток не происходит включения новых генов, но возрастает активность уже работающих зон ДНК, что можно наблюдать не только при обучении, но и при обычных функциональных нагрузках. Иными словами, наблюдаемые в процессе обучения количественные изменения транскрипции в клетках мозга отражают изменение функционального состояния нейронов и не являются чем-то специфическим для процессов обучения.

Что же касается эффекта антибиотиков на процессы обучения, то мы исследовали их влияние на

морфологию клеток мозга в месте их введения в самых малых дозах, гораздо меньших, чем использовали в опытах по обучению, и показали, что даже эти малые дозы вызывали патологические изменения в нервных клетках, в том числе и их гибель. Американцы нашли также, что антибиотики могут блокировать процессы синаптической передачи импульсов от нейрона к нейрону, то есть вызывать физиологические нарушения в функционировании мозга независимо от того, каково состояние работы генетического аппарата клеток. Таким образом, введение антибиотиков в мозг препятствует обучению потому, что выводит из строя целые функциональные ансамбли нервных клеток в зоне введения препарата. Регистрация скорости обучения в опытах по введению РНК обученных животных в мозг необученным оказалась дефектной. В письме крупнейших американских нейробиологов в журнал “Science” эти данные были опровергнуты. В моей лаборатории в Новосибирске также проводили эксперименты по проверке подобного рода опытов с внутримозговыми инъекциями РНК, результаты во всех случаях были отрицательными. Что касается кормления планарий, то оказалось, что в теле обученных животных образуются стимуляторы нервных клеток, ускоряющие синаптическую передачу импульсов от нейрона к нейрону, именно это обстоятельство и обусловило поразительный эффект в экспериментах с каннибализмом.

Правда, американский генетик Тим Тули пытался обнаружить активацию генов в процессе обучения дрозофилы, используя те же антибиотики — актиномицин и пурамицин. Его эксперименты отличались тем, что были применены два способа обучения: массированный и растянутый во времени. В первом случае животных обучали непрерывно, во втором делали перерыв после опыта, а потом его возобновляли. Оказалось, что в первом случае антибиотики, подавлявшие синтез РНК и белка, не влияли на ход обучения, во втором тормозили приобретение новых навыков. Однако не показано, что для успешного обучения требуется активация новых генов. Вполне возможно, что в связи с возросшей функциональной нагрузкой в нервных клетках начинают более интенсивно транскрибироваться ранее уже “работавшие” гены. Кроме того, не был проведен адекватный морфологический и физиологический контроль, так что и в этом случае нельзя говорить о вовлечении генетического аппарата нейронов в процессы обучения и памяти.

Приходится констатировать, что генетические механизмы регуляции поведения заложены, как и предполагал в начале века великий испанский нейробиолог, лауреат Нобелевской премии Рамон-и-Кахал, в структуре нейронных ансамблей, особенностями формирования которых в онтогенезе и управляют гены. Действительно, с морфолого-физиологической точки зрения тот или иной поведенческий акт или процесс обучения обусловлен

формированием и замыканием новых нервных связей. При этом, поскольку запоминание часто происходит мгновенно, по всей вероятности, физиологической основой этого события является прорыв не функционировавших ранее синаптических контактов между нейронами, включенными в выполнение данной поведенческой реакции. Синапсы эти являются предсуществующими: они формируются в результате химического взаимодействия дифференцирующихся в онтогенезе нервных клеток и как бы ждут, когда придет их черед, когда возникшие в ходе жизни функциональные нагрузки “включат” их в общую, активно работающую в определенных условиях нервную сеть.

Раньше постулировали, что образование новых нервных связей и соответственно их включение в функционирование нейронных ансамблей связаны с ростом новых отростков, соединявших до того изолированные друг от друга нейроны. Однако скорость этого роста слишком мала (миллиметры в сутки), чтобы объяснить быстрое запоминание. Отмечаемые порой различия в активности генетического аппарата или отдельных генов между хорошо и плохо обучающимися линиями животных являются исходной характеристикой линий животных, сложившейся в процессе дифференцировки мозга в онтогенезе и обусловленной генетически детерминированными межлинейными различиями. В частности, в описанных выше экспериментах по селекции хорошо и плохо обучающихся крыс, выполненных мной совместно с И.А. Шумской, наблюдается именно такая ситуация. Можно назвать и те генетически детерминированные особенности мозга, от которых зависит эффективность его функционирования:

1) масса ткани, количество составляющих ее клеток, что, в свою очередь, определяется соотношением размножения и гибели клеток в ходе онтогенеза;

2) способность нейронов к образованию отростков и синаптических окончаний — контактов между клетками: чем больше отростков и синапсов образуется в ходе онтогенеза и клеточной дифференцировки и чем больше связей установится между клетками, тем лучше;

3) способность образовавшихся синапсов к функционированию;

4) региональные особенности распределения клеток внутри органа, соотношение нервных и вспомогательных, глиальных клеток;

5) адаптивные и регулятивные способности клеток;

6) способность определенных клеток погибнуть в определенный момент индивидуального развития, дабы обеспечить более эффективное функционирование оставшихся в живых нейронов.

Молекулярные события являются вторичными, что отчетливо прослеживается в некоторых случаях генетически детерминированной нейропатологии. К таким случаям относится, например, генетически детерминированная аудиогенная (вызываемая произведением) эпилепсия у крыс линии Крушинского—Молодкиной, селекционированных на кафедре высшей нервной деятельности Московского государственного университета. В новосибирском Институте цитологии и генетики Сибирского отделения Академии наук при помощи современных методов молекулярной цитологии исследовали нервные клетки в тех отделах мозга, которые участвовали в генезе аудиогенных эпилептических припадков. Было установлено, что после многократных индуцированных звуком припадков количество РНК в “заинтересованных” нервных клетках снижалось, а после одно- и двухкратных припадков количество РНК в этих клетках под влиянием повышенной функциональной нагрузки повышалось (рис. 4).

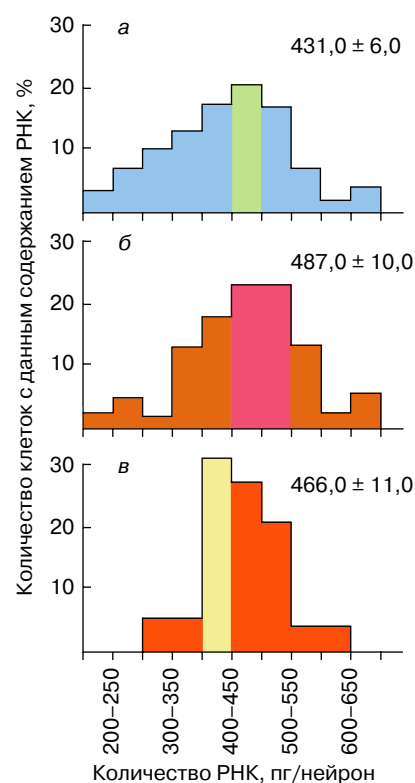


Рис. 4. Гистограмма распределения нейронов вестибулярного ядра Дейтерса мозга крысы до и после ряда аудиогенных эпилептических припадков: а — контрольные крысы, б и в — крысы Крушинского—Молодкиной, характеризующиеся генетически детерминированной способностью реагировать на звук эпилептическим припадком (до и после припадков). Указано среднее количество РНК (в пикограммах), приходящееся на один нейрон

Сходные данные получены и при помощи методов молекулярной биологии в Институте биологии гена РАН в Москве, в лаборатории А.П. Рыскова. Более того, линия крыс, генетически предрасположенная к аудиогенным эпилептическим припадкам, исходно характеризуется более высоким со-

держанием РНК в нейронах, участвующих в генезе аудиогенного эпилептического припадка, а снижение этого количества путем подавления синтеза РНК приводило к утрате подопытными животными способности отвечать на воздействие звука эпилептическим припадком.

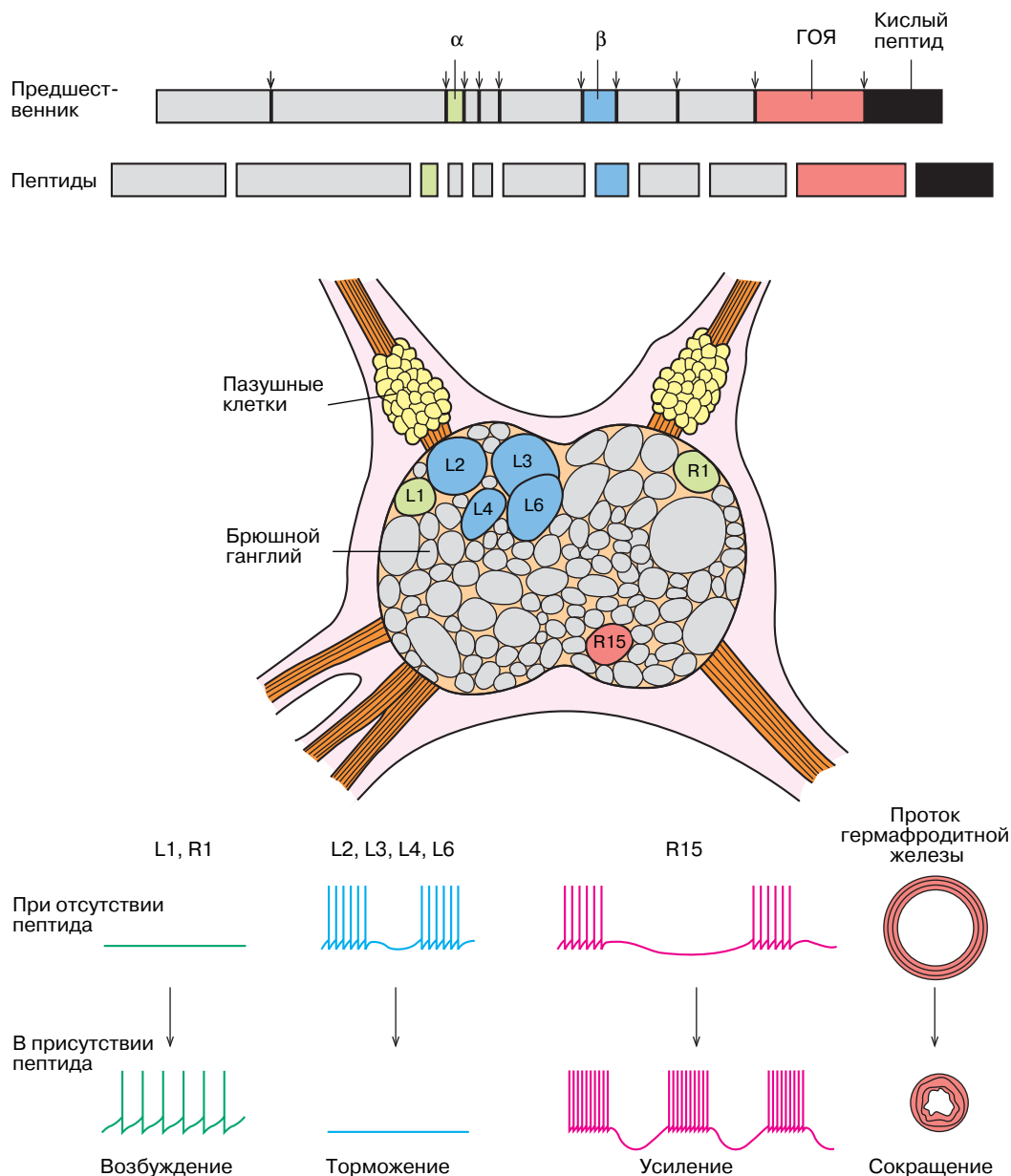


Рис. 5. Предшественник ГОЯ – белок, в состав которого входит несколько активных пептидов. В молекуле предшественника (вверху) имеются 10 точек (отмечены стрелками), в которых полипептидную цепь могут разрезать ферменты эндопептидазы. При расщеплении по всем точкам должно образоваться 11 пептидов (второй рисунок сверху). Известно, что пазушные клетки выделяют четыре из них: α- и β-факторы, ГОЯ и кислый пептид. Пептиды, выделенные цветом, функционируют в качестве медиаторов, влияя определенным образом на активность конкретных нейронов брюшного ганглия; β-фактор возбуждает клетки L1 и R1; α-фактор тормозит клетки L2, L3, L4, L6; ГОЯ усиливает импульсацию нейрона R15. ГОЯ выделяется также в кровоток и действует как гормон, вызывая сокращение мускулатуры в протоке гермафродитной железы. Внизу схематически показано, как действуют пептиды и ГОЯ на свои мишени

Известны, однако, случаи, когда молекулярные события начинают каскад поведенческих реакций. Об этом свидетельствуют изящные исследования регуляции полового поведения у моллюска *Aplysia*, выполненные группой Шелера в США и в некоторых других лабораториях. Они изучали сложную поведенческую реакцию кладки яиц. Эта кладка представляет собой длинный шнур, содержащий более миллиона яиц. Как только под действием сокращающихся мышц протока гермафродитной половой железы яйца начинают выталкиваться наружу, улитка прекращает двигаться и питаться. Она захватывает шнур ртом и, двигая головой вперед-назад, способствует его выходу из протока железы, а затем скручивает в моток. Специальная железа во рту выделяет клейкое вещество, которое прилипает к клубку яиц. В конце концов животное энергичным движением головы прикрепляет кладку к твердой основе, например к поверхности камня.

Были идентифицированы скопления нейронов, которые регулируют комплекс этих поведенческих актов, затем удалось показать, что нейроны активируются продуктами гена, кодирующего гормон откладки яиц (ГОЯ), причем сначала образуется белок-предшественник, в состав которого входит несколько активных фрагментов-пептидов (рис. 5). Этот предшественник расщепляется специальными ферментами, и продукты расщепления влияют на функцию нервных клеток, которые управляют кладкой яиц, стимулируя одни и тормозя другие. От мозаики распределения активированных и заторможенных нейронов и зависит успех реакции в целом (см. рис. 5). Интересно, что гомологичные пептиды недавно были найдены у плодовой мушки дрозофилы, у которой они тоже регулируют половое поведение.

Цитированные работы являются, пожалуй, первым примером в генетике поведения, перебрасывающим мостик от гена и его продуктов к точкам приложения его влияния, в данном случае к нейронным ансамблям, управляющим совокупностью определенных поведенческих актов. Известно множество мутаций, так или иначе изменяющих поведение. Так, у мышей известны “танцующие” мутанты, “вращающиеся”, агрессивные и спокойные. Также генетически детерминированы и формы полового

поведения. Генетик из Санкт-Петербурга Л.З. Кайданов вывел мушек дрозофил, у которых самцы могут характеризоваться очень высоким или, наоборот, очень низким уровнем половой активности, измеряемой по количеству попыток ухаживать за самками и временным интервалом между этими попытками. У дрозофилы выделен ген, который отвечает за гомосексуализм, предполагается наличие сходного гена и у млекопитающих, у которых подобные нарушения полового поведения также известны. Функциональное значение некоторых генов, ответственных за поведение, идентифицировано, и начато исследование механизмов их влияния на функции нейронов и поведение (см. в настоящем номере журнала статью И.Ф. Жимулева “Генетическая детерминированность поведения дрозофилы и человека”, в которой этот вопрос рассмотрен на примере ряда генов).

Работы такого рода набирают силу, однако генетика поведения таит в себе еще много загадок, особенно в части, касающейся молекулярно-генетических основ запоминания (в частности, тех процессов, которые происходят в синапсах), отношения между молекулярными и морфогенетическими событиями, поведения нейронов при различных формах патологии, функциональной значимости вспомогательных глиальных клеток и многого другого. Эти загадки ждут решения, и тем, кто интересуется этими проблемами, предоставляется обширное поле деятельности.

* * *

Леонид Иванович Корочкин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, академик РАЕН и Медико-технической академии, зав. лабораторией генетики развития и нейрогенетики Института биологии гена РАН и лабораторией молекулярной биологии развития Института биологии развития РАН. Лауреат Государственной премии и Премии Академии наук им Н.К. Кольцова. Область научных интересов: генетика развития, генетика поведения, молекулярная генетика. Автор более 300 публикаций, в том числе нескольких монографий по генетике развития.