Человек приобрел большой мозг благодаря умножению одного гена

Две группы исследователей независимо показали ключевую роль гена NOTCH2NL в том, что в ходе эволюции мозг человека радикально увеличился в размере. Это произошло благодаря появлению новых копий гена, которые найдены у современного человека, неандертальца и денисовца, но отсутствуют у шимпанзе, гориллы и орангутана.

Человек и шимпанзе разошлись от общих предков около 6,5 млн лет назад. Сходство нашего генома с геномом наших ближайших родственников оценивают в 99%, но у человека есть уникальные черты, отличающие его от других приматов, это высокий уровень когнитивной деятельности и речь. Они развились благодаря тому, что на человеческой ветви эволюции мозг радикально увеличился в размере и прибавил в сложности – умножилось как число нейронов, так и число связей между ними. Так, кора больших полушарий мозга человека втрое больше, чем кора больших полушарий шимпанзе. Какие генетические изменения к этому привели, иными словами, какие гены сделали нас людьми – ученые пытаются понять уже давно. Шаг в этом направлении сделан в двух работах, которые опубликованы в одном и том же номере журнала Cell. Два коллектива исследователей независимо друг от друга занимались поиском генов, определяющих размер мозга человека. И пришли практически к одним и тем же результатам – в обеих работах показано ключевое значение гена *NOTCH2NL*.

Биохимический сигнальный путь Notch играет ключевую роль в эмбриональном развитии всех органов. Гены, обслуживающие этот сигнальный путь, имеются у всех животных и впервые были обнаружены у дрозофилы. Относящийся к этому семейству ген *NOTCH2* участвует в формировании мозга млекопитающих – в образовании новых клеток, и от его работы зависит количество нейронов в мозге.

В первой работе (ведущий автор статьи Дэвид Хосслер (David Haussler)) из эмбриональных стволовых клеток выращивали нейрональные стволовые клетки – предшественники нейронов — человека и других приматов. Задача исследователей состояла в том, чтобы найти гены, специфичные для развивающегося мозга человека. Оказалось, что человеческий вариант гена *NOTCH2* имеется в геноме в четырех копиях, из которых одна неактивна, а три активны. Этого достаточно для того, чтобы продукт экспрессии гена синтезировался в большем количестве. Вообще дупликация генов – очень важный механизм эволюции. В данном случае усиленная работа *NOTCH2NL* приводит к увеличению числа нейрональных стволовых клеток, к замедлению их дифференцировки и, соответственно, к увеличению числа формирующихся в итоге нейронов. «*NOTCH2NL* у человека повышает интенсивность сигнального пути Notch, что ведет к увеличению пролиферации нейрональных стволовых клеток, а также к задержке их созревания», — пишут авторы работы.

Как это происходит, объясняет ведущий автор второй статьи Пьер Вандерхеген (Pierre Vanderhaeghen) в пресс-релизе на сайте EurekAlert: «При делении одной нейрональной стволовой клетки можно получить две стволовых клетки, можно одну стволовую клетку и один нейрон, а можно два нейрона. Именно *NOTCH2NL* принимает это решение и принимает его в пользу двух стволовых клеток». Во втором исследовании ученые также вели поиск генов, которые специфически экспрессируются в развивающемся мозге человека, исследуя образующуюся РНК, и среди 35 генов остановились на том же самом *NOTCH2NL*.

Этот ген расположен на 1-й хромосоме человека, в том участке, выпадения и вставки в котором приводят к серьезным неврологическим заболеваниям. Впрочем, ген не сразу удалось правильно локализовать – для этого потребовалось сменить референсный геном (использующийся для сравнения). И тогда были найдены упомянутые выше четыре копии. Как они образовались?

Ученые реконструировали события, которые происходили с этим геном в эволюции человека. Сначала исходный ген *NOTCH2* удвоился – дуплицировался, но при этом образовалась его нефункциональная копия – псевдоген *NOTCH2NL*. Это случилось у общих предков человека и антропоидов, и в геноме шимпанзе и гориллы псевдоген остался псевдогеном. А в геноме человека ген оказался «починен» — в него вставилась недостающая ДНК – и снова размножился. Итого, у человека получилось четыре копии гена: одна – это нефункциональный псевдоген *NOTCH2NL*, а три других (*NOTCH2NLA, NOTCH2NLB и NOTCH2NLC*) – активно работающие копии, производящие белок NOTCH2, вовлеченный в сигнальный путь Notch. Схема эволюции гена представлена на рисунке.

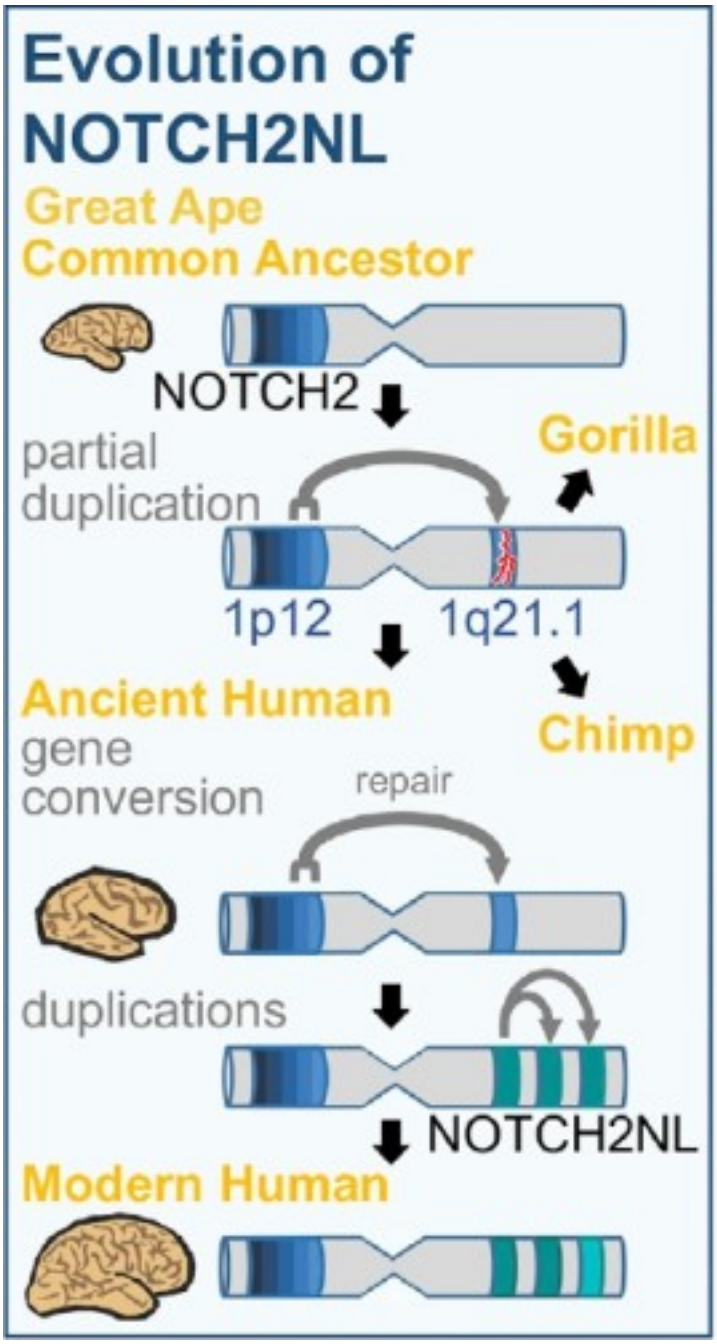
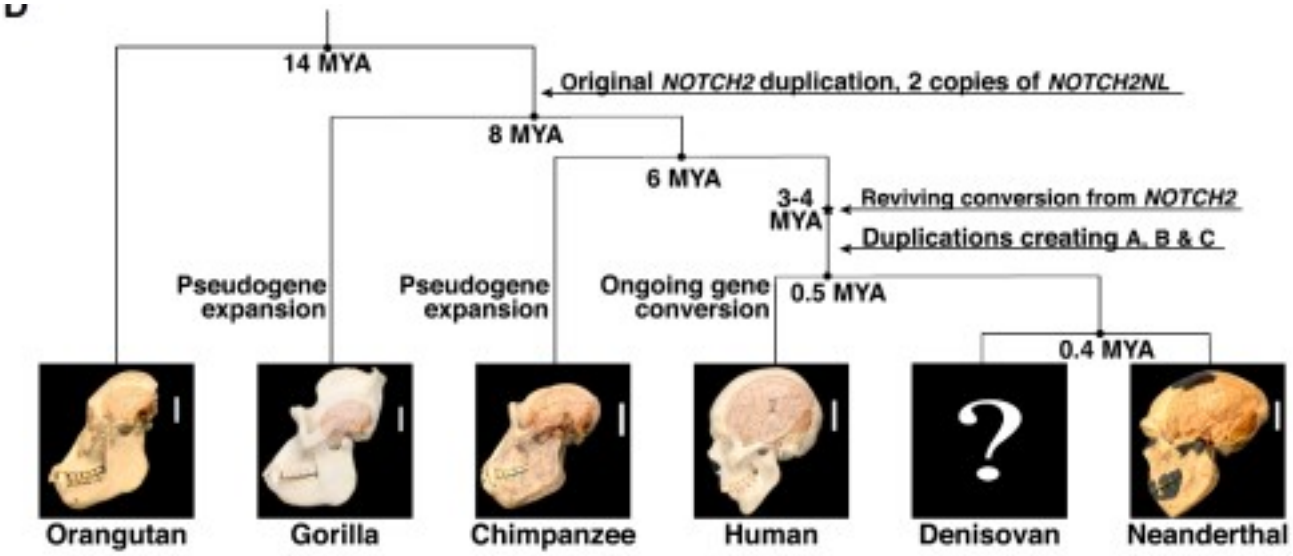


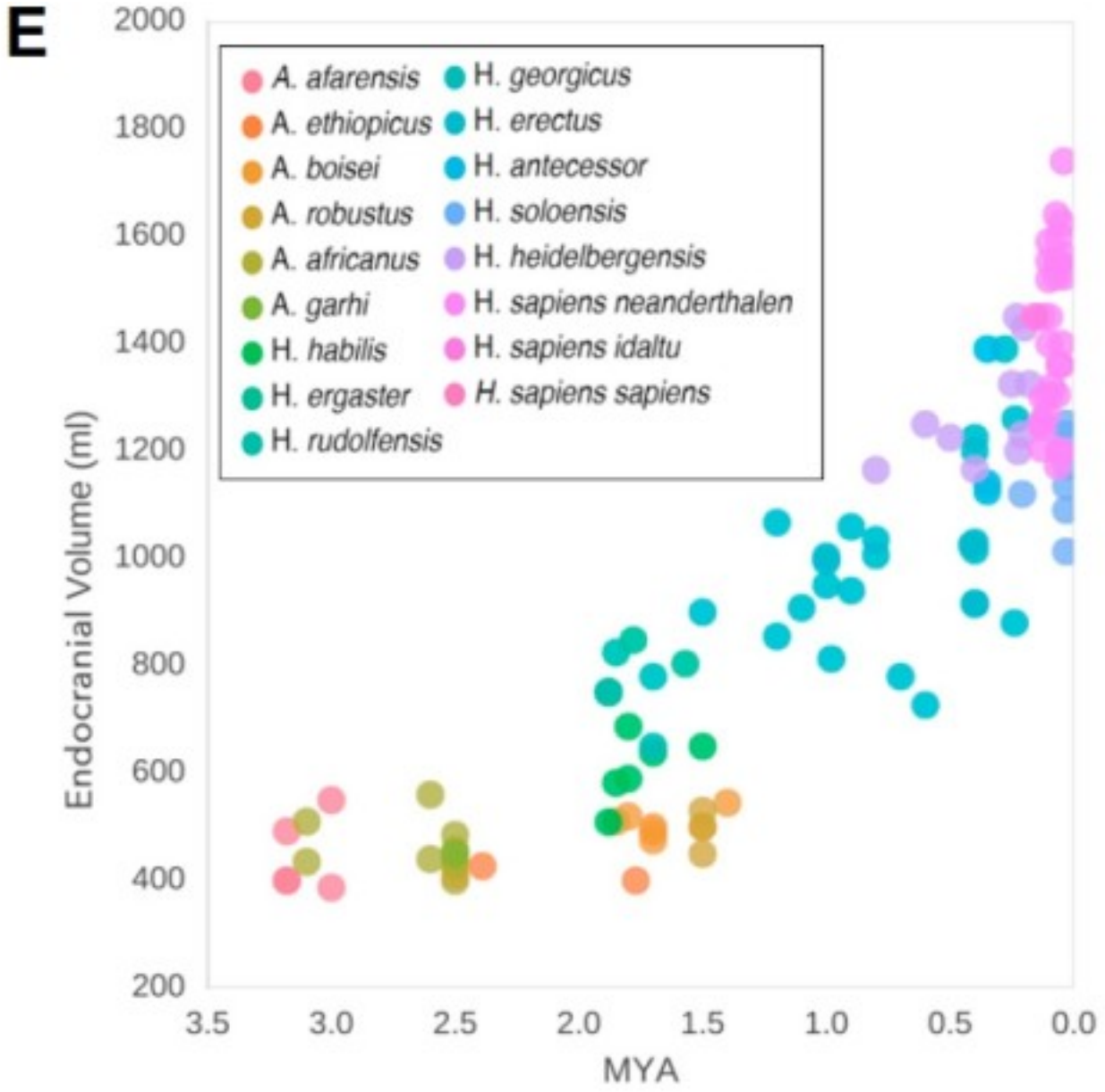
Схема эволюции гена NOTCH2NL у человека. 1) частичная дупликация, приведшая к образованию псевдогена (у общих предков антропоидов и человека); 2) починка гена путем генной конверсии; 3) дупликация с образованием трех работающих копий.

Эти копии гена ученые нашли в геноме современных людей, а также неандертальца и денисовца, но их не было в геномах антропоидов – шимпанзе, орангутана и гориллы.



Эволюция гена NOTCH2NL на филогенетическом дереве антропоидов и человека.

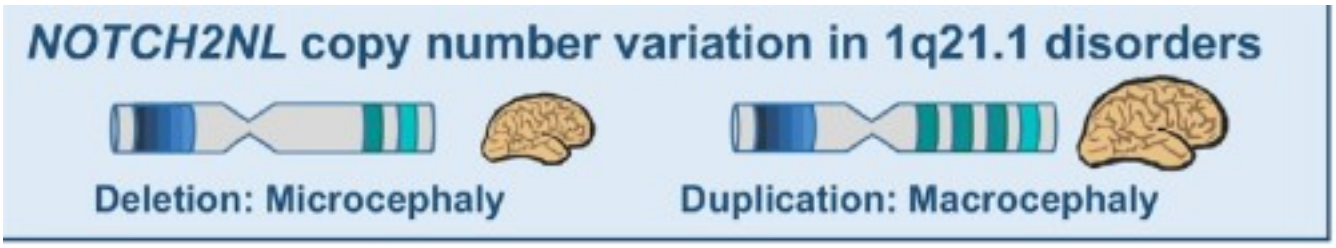
Оценка времени по молекулярным часам показала, что появление этих копий совпадает с тем периодом, когда у наших далеких предков начинает увеличиваться мозг, от 4 до 3 млн лет назад. Все указывает на то, что NOTCH2NL сыграл ведущую роль в этом процессе.



Увеличение эндокрана (объема черепной коробки) у австралопитеков и древних людей. Внизу – хронологическая шкала.

Когда исследователи, используя CRISPR/Cas9 систему, вырезали дополнительные копии гена *NOTCH2NL* из генома нейрональных клеток, результатом стало ускоренное созревание и уменьшение числа клеток. Эксперименты проводились на модели коры мозга мыши в чашке Петри. «Если вы удаляете копии *NOTCH2NL*, это ведет к преждевременной дифференцировке нейрональных клеток в нейроны, но их число при этом уменьшается. Соответственно, уменьшается размер «коры мозга» в чашке Петри» — объясняют ученые.

У человека нехватка копий *NOTCH2NL* или лишняя копия приводят к серьезным неврологическим заболеваниям: первое наблюдается у пациентов с микроцефалией и при некоторых случаях аутизма, второе – при макроцефалии и иногда при шизофрении.



Уменьшение копий NOTCH2NL ведет к микроцефалии, увеличение копий- к макроцефалии.

Участок генома, содержащий копии NOTCH2NL, отличается повышенной нестабильностью, как всякий длинный фрагмент, состоящий из идентичных сегментов, объясняют ученые. Поэтому вероятность делеций/дупликаций в этом участке повышена. Такова плата человека за большой мозг.

текст Надежды Маркиной

Источники:

Human-Specific NOTCH2NL Genes Affect Notch Signaling and Cortical Neurogenesis

Ian T. Fiddes et al.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.051

Human-Specific NOTCH2NL Genes Expand Cortical Neurogenesis through Delta/Notch Regulation

Ikuo K. Suzuki et al.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.067