

Южноукраинский государственный педагогический институт
имени К. Д. Ушинского
Кафедра «Специальной педагогики и психологии»

Дегтяренко Т. В., докт. мед. наук, профессор

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ВЫРАЖЕНИЯ ГЕНОТИПА**

Учебно-методическое пособие

Одесса -2005

Молекулярно-генетические основы фенотипического выражения генотипа

Содержание

Тема 1. Важнейшие молекулярно-генетические механизмы, обеспечивающие фенотипическое выражение генотипа.

- 1.1 Генотип и фенотип; основные положения хромосомной теории наследственности;
- 1.2 Ген и аллель; типы взаимодействия аллелей;
- 1.3 Генотипическая уникальность индивида, кариотип человека; хромосомные, генные мутации;
- 1.4 Первичная структура ДНК и и-РНК;
- 1.5 Макромолекулярная организация ДНК и РНК;
- 1.6 Особенности организации генома человека; молекулярные механизмы обеспечивающие фенотипическое выражение генотипа
- 1.7 Молекулярные механизмы реализации генетической информации

Тема 2. Признаки в популяциях, понятия – норма и диапазон реакции; два подхода к анализу связей между генотипом и фенотипом.

- 2.1 Основные признаки генотипической популяции; дискретная и непрерывная изменчивость.
- 2.2 Норма реакции и диапазон реакции
- 2.3 Два методологических подхода к анализу связей между генотипом и фенотипом.

Тема 1. Важнейшие молекулярно-генетические механизмы, обеспечивающие фенотипическое выражение генотипа.

1.1 Генотип и фенотип; основные положения хромосомной теории наследственности;

Разнообразие психических характеристик людей описывается понятиями «вариативность», «дисперсия», «индивидуальные различия»; в генетике принято понятие «изменчивость», которое говорит о свойстве живых организмов существовать в различных формах (вариантах).

Наследованием называется передача генетической информации, от одного поколения организмов к другому, на основе этой информации происходит развитие признаков, хотя наследуются, строго говоря, не признаки, а гены. В основе наследования лежат процессы усвоения, объединения, распределения и рекомбинации генетического материала.

Общие закономерности наследования систематизированы в рамках так называемой хромосомной теории наследственности – учении о локализации наследственных факторов в хромосомах клетки.

Наследование подразделяют: на аутосомное - наследуемые гены располагаются в аутосомных хромосомах соматических клеток; сцепленное с полом - наследуемые гены располагаются в хромосомах половых клеток.

Основные положения хромосомной теории наследственности:

1. Носителями единиц наследственности являются структуры клеточного ядра – хромосомы.

2. Хромосомы легко могут наблюдаться в быстроделящихся делящихся клетках (лимфоциты, клетки костного мозга). В соматических клетках тела человека содержится диплоидный (двойной) набор хромосом – каждая хромосома имеет аналогичную себе сестринскую хромосому (гомологичные хромосомы). В половых клетках (яйцеклетка, сперматозоид) содержится гаплоидный (одинарный) набор хромосом.

3. В клетках тела человека 46 хромосом (23 пары), а в половых клетках – 23 хромосомы.

4. Существует два типа клеточного деления – митоз и мейоз. Первый характерен для деления соматических клеток, а второй происходит при образовании половых клеток (гамет). Сперматогенез и

овогенез – сложнейшие генетически – запрограммированные процессы.

5. При митозе хромосомы удваиваются и затем расходятся по дочерним клеткам. В результате, образуются две клетки, абсолютно идентичные родительской.

6. При мейозе хромосомы удваиваются один раз, но затем следует два цикла клеточных делений. При первом делении (редукционном) гомологичные хромосомы случайным образом расходятся по разным клеткам. Второе деление мейоза напоминает митоз. В результате мейоза образуется четыре дочерних клетки с уже гаплоидным набором хромосом.

7. Процесс рекомбинации хромосом при редукционном делении соответствует рекомбинации менделевских единиц наследственности.

8. Единицы наследственности называются генами и располагаются линейно в хромосомах. Гены, расположенные в одной хромосоме, называются сцепленными.

9. Сцепленные гены могут рекомбинировать благодаря процессу кроссинговера, при котором происходит обмен гомологичными участками между гомологичными хромосомами.

10. Процессы рекомбинации, происходящие в мейозе, лежат в основе генетической изменчивости и приводят к генетической уникальности индивидов, что касается психофизиологического статуса и индивидуальной реактивности организма на внешние стимулы окружающей среды, включая социум.

Геном – это совокупность генетической информации в гаплоидном наборе хромосом половых клеток (в гаметах). При слиянии яйцеклетки и сперматозоида в результате оплодотворения происходит объединение женского и мужского геномов в уже диплоидную по набору хромосом зиготу, которая и дает начало новому организму. Индивидуальный генотип будет определять особенности развития этого организма в онтогенезе, в том числе и его психологические особенности. В геноме (отца или матери) содержится только одна копия какого-то определенного гена, определяющего конкретный признак организма, а в генотипе нового организма имеется две копии этого гена (одна от матери, другая – от отца), но благодаря свободному расхождению генов при мейозе, возможным обменам гомологичных участков между гомологичными хромосомами (кроссинговер) и комбинаторике генов зигота, а значит и новый организм содержит свой собственный уникальный набор генов.

Генотип – это совокупность генетической информации в любой соматической клетке организма (диплоидный набор хромосом),

генотипами называют и сами организмы, поскольку они содержат всю генетическую информацию, пришедшую от родителей (от зиготы → организм).

Заложённая в генотипе информация, определяющая своеобразие развития, строения и функционирования организма, реализуется в фенотипе (от греч. *Faino* – проявлять).

Фенотип - это совокупность признаков и свойств, в том числе и психофизиологических, которые характерны для данного организма, определяются таковыми генотипом, но модулируются под воздействием факторов окружающей среды.

Необходимо понимать, что каждая из особенностей строения, функций биологических систем организма, в частности психическая деятельность человека, сложные поведенческие акты обусловлены функционированием не одного, а многих специализированных белков, а структуру этих белков, в том числе и нейроспецифических белков кодируют гены. Сложные фенотипические признаки, которые характеризуют все виды реактивности организма, индивидуальные особенности психики определяются функционированием многих генов, но каждый из элементарных психологических признаков связан с функционированием специфических белков определенного класса (в настоящее время насчитывают более 30 видов нейроспецифических белков). ДНК оказалось тем основным видом молекул, в которых записана генетическая информация, определяющая особенности онтогенеза, включая поведенческие реакции.

С позиции современной молекулярной биологии явление жизни на Земле определяется как взаимодействие ДНК – РНК и белков в **открытой системе**.

Генотип индивидуума обладает информацией истории (генетический груз поколений), способностью к самоорганизации, самовоспроизведению, саморегуляции и самосовершенствованию, а благодаря закреплению позитивных тенденций развития на геномном уровне потомкам передаются лучшие адаптивные возможности в будущем.

Понятие генотип обозначаются любые проявления растущего организма – его морфологические и поведенческие особенности. Фенотипические особенности непосредственно не наследуются, а формируются в течение жизни, они являются продуктом сложного взаимодействия генотипа и среды.

Для любого генотипа существует диапазон сред, в котором он может проявить себя «максимально»; важно уяснить, что одинаково благоприятную среду для всех генотипов создать нельзя. Суть дела не

в обогащенности сред, а в наличие их качественного разнообразия. Сред должно быть много для того, чтобы у каждого генотипа была возможность выбора и обнаружения «своей» среды, в которой он мог бы реализоваться «максимально». Однообразная среда, какой бы обогащенной она ни была для развития тех или иных способностей индивидуума, будет благоприятствовать развитию только определенных (ограниченного числа) генотипов, но не большинства индивидуумов из популяции.

1.2 Ген и аллель

В узком смысле генотип – это совокупность аллелей гена, контролирующих развитие и проявление определенного анализируемого признака у данного организма.

Ген (греч. Genos – род, происхождение) – это единица генетического материала; гены – участки ДНК, различающиеся порядком расположения азотистых оснований (аденин – А, гуанин – Г, тимин – Т, цитозин – С). Для всех живых организмов основные свойства генетического кода сходны; первоначально идет его транскрипция (переписывание), а затем трансляция (перевод) генетической информации с последовательности нуклеотидов на «язык» аминокислот для синтеза множества белков, представляющих собой комбинацию всего 20-ти главных аминокислот. Изменение структуры единственного гена (мутация) может привести к синтезу видоизмененного белка, который во многих случаях утрачивает свое биологическое предназначение или меняет функцию. Кроме того, изменение в синтезе хотя бы одного белка вызывает каскадную реакцию в организме, приводящую к изменению метаболизма многих других белков, что в конечном итоге приводит и к изменению фенотипических признаков (феномен плейотропии).

Ген может существовать в нескольких структурных состояниях (аллелях).

Аллели – (греч. Allogen – различные формы) – это альтернативные формы гена, определяющие альтернативные формы в проявлении одного и того же фенотипического признака. Если они возникают за счет изменений структуры гена вследствие таких генных процессов, типичных для вида, их называют аллелями дикого типа; происходящие от них видоизмененные аллели – называют мутантными; качественное отличие аллелей друг от друга проявляется на биохимическом уровне.

Ген – понятие собирательное, «родовое», а его конкретным воплощением является аллель, т.е. реально гены существуют в форме аллелей. В норме у каждого человека имеется два аллеля каждого гена

– по одному аллелю в каждой из хромосом, но на уровне популяций каждый ген может встречаться в виде множества аллелей, что обеспечивает определенный уровень генетического полиморфизма в популяциях и возможность комбинативной изменчивости (закон независимого наследования признаков). Даже для одной пары аллелей (А,а) можно составить несколько комбинаций (АА, аа, Аа). Когда организм является носителем двух идентичных аллелей (АА, аа), то такой организм называют гомозиготным по аллелю А или, а, если же организм содержит один аллель А и один аллель, а, то его называют гетерозиготным (от греческих слов, обозначающих соответственно «подобный» и «непохожий»).

В природе существует несколько типов взаимодействия аллелей, ведущими средами которых является доминантность и рецессивность, от типов взаимодействия аллелей будет зависеть проявление фенотипического признака у особи.

Доминантностью определяется участие только одного аллели в определении фенотипического признака у гетерозиготной особи; доминантные аллели обозначаются заглавными буквами А, В, С и т.д. (этот тип взаимодействия был открыт еще Г. Менделем в его первых классических опытах).

Возможно, отсутствие строгого доминирования и тогда различают проявление фенотипических признаков по следующим вариантам: неполное доминирование, сверхдоминирование и кодоминантность; эти типы доминирования будут отличать гомозигот и гетерозигот по степени выраженности фенотипических признаков. При доминантности фенотип гетерозиготы (Аа) повторяет фенотип гомозиготы по доминантному аллелю (АА); при неполном доминировании фенотип гетерозиготы Аа по своей выраженности занимает промежуточное положение между фенотипами АА и Аа; при сверхдоминировании наиболее сильно фенотипический признак проявляется у Аа (сильнее, чем у любой из гомозигот АА и аа); при кодоминантности в детерминации признака у гетерозиготы Аа участвуют оба аллеля. Классическим примером кодоминантности является существование четырех групп крови у человека, при этом их обуславливают три аллеля, и наблюдается кодоминантность при их взаимодействии.

Вспомним на этом примере классических групп крови системы АВО, что различия между группами обусловлены взаимодействием трех множественных аллелей – их обычно обозначают как J^A, J^B и i. Эти аллели в популяции могут давать шесть различных сочетаний (три типа гомозигот и три типа гетерозигот).

Группа крови А: 1. гомозиготы JA JA 2. гетерозиготы JA I	Группа крови В: 3. гомозиготы JB JB 4. гетерозиготы JB I	Группа крови О: 5. гомозиготы ii	Группа крови АВ: 6. гетерозиготы JA JB
----------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------------

Люди с группой О – это всегда гомозиготные; люди с группой АВ – это всегда гетерозиготные; среди людей с группами А и В могут встречаться как гомо - и гетерозиготные. Доминирования в данном случае не наблюдается, но нет и промежуточных форм, и люди с типом крови АВ одновременно проявляют признаки группы А и группы В (кодминантность при взаимодействии аллелей JA и JB).

Рецессивностью называют отсутствие фенотипического проявления одного аллеля у гетерозиготной особи; рецессивные аллели обозначаются малыми буквами a, в, с и т.д.

Человек является носителем пары аллелей каждого гена, а по наследству он передает своим потомкам только один аллель, поскольку половые клетки (яйцеклетка, сперматозоид) содержат по одной хромосоме каждой пары (23 хромосомы – гаплоидный набор). В этом заключается важнейшая биологическая роль мейоза: он обеспечивает возможность случайного перекомбинирования аллелей в каждом последующем поколении, в результате чего ни один из потомков не воспроизводит (не повторяет) полностью генетическую индивидуальность своего родителя; т.е. в природе существует механизм, лежащий в основе изменчивости вида *Homo sapiens* и обеспечивающий реальную возможность его совершенствования в процессе эволюции. Таким образом, разные аллели генов сочетаются у конкретного человека только на исторически короткий временной промежуток – на период существования этого организма как личности.

1.3 Генотипическая уникальность индивида, кариотип человека; хромосомные, генные мутации;

Для нормального физического и психического развития, а также полноценного функционирования человеческого организма необходима координация усилий, по крайней мере, 100000 генов. Упрощая ситуацию, представим, что каждый из этих генов имеет, по крайней мере, одну вариацию, встречающуюся только у одного человека из тысячи (т.е. каждый ген имеет два аллеля, один из которых встречается часто, а другой редко). Вероятность того, что у случайно взятого человека не будет найдено редких вариантов ни одного из генов, составит $(1-0,001) = 3,54 \cdot 10^{-44}$, т.е. бесконечно малую величину.

Данные расчеты проделаны в соответствии с весьма консервативным представлением о том, что все гены представлены только двумя альтернативными формами (т.е. каждый ген имеет два аллеля). Однако на сегодня известно, что существует множество генов, для которых известно значительное число аллелей (иногда 40); именно для человеческого организма характерно то, что большинство из его 100 000 генов, необходимых для развития и самосовершенствования, отличаются удивительным богатством альтернативных форм. Если мы проведем вышеупомянутые расчеты, то убедимся, что вероятность появления двух генетически одинаковых людей, даже родственников, практически нулевая. Можно с уверенностью утверждать, что за исключением одноййцевых близнецов, развивающихся из одной оплодотворенной яйцеклетки идентичными индивидуумами, **каждый человек генетически неповторим, его генотипическая и фенотипическая индивидуальность уникальны.**

Хранение и передачу генетической информации обеспечивает строгая универсальность порядка распределения генов человека по 23 парам хромосом. Каждая хромосома из пары получена от одного из родителей (одна приходит от отца, вторая – от матери), двадцать две пары хромосом – аутосомы, их набор одинаков для особей мужского и женского пола, но двадцать третья пара – это пара, которая определяет пол и различается по своей структуре у мужчин и женщин (женщины – носители двух XX-хромосом, а мужчины – одной X и одной Y-хромосомы). Как мы уже отмечали, в процесс мейоза происходят разные комбинации генов, но этот обмен не единственная, а одна из многих «лотерей» наследственности, разыгрываемых природой. Еще одна «лотерея» разыгрывается в момент встречи мужской и женской половых клеток: если не принимать во внимание кроссинговер, то теоретически может возникнуть 2^{23} , т.е. ≈ 8 миллионов различных равновероятных комбинаций хромосом может достигнуть $8 \cdot 10^6 \times 8 \cdot 10^6 = 64 \cdot 10^{12}$ (64 триллиона комбинаций). Трудно представить себе это число, но таков еще один «прием» природы, обеспечивающий нашу неповторимость, каждый из нас уже при рождении является продуктом уникальной генетической комбинации.

Кариотип человека – это его хромосомный набор (число, размер, форма хромосом); обычно изучение хромосомного набора – кариотипирование проводится на определенных стадиях митоза (в культуре быстроделющихся клеток, обычно лимфоцитов).

Несмотря на то, что митоз и мейоз генетически запрограммированные и чрезвычайно точные процессы, в ходе деления клеток возможны ошибки, при которых наблюдаются

хромосомные перестройки. Такие ошибки называют **хромосомными абберациями**, они ведут к искажению нормального кариотипа человека, они могут возникать спонтанно, но чаще под влиянием определенных средовых факторов (так называемых мутагенов), подобные ошибки обуславливают развитие патологии.

Каждый ген имеет свои хромосомные координаты, распределены гены по хромосомам неравномерно: на некоторых участках сконцентрировано большое число генов, а на других – их концентрация относительно низка. Для удобства обозначения координат генов хромосомы поделены на специальные субъединицы – локусы, локусы не одинаковые по своей длине, но используются в качестве специальных «дорожных столбов», обозначающих дистанции на хромосоме.

Хромосомные перестройки могут происходить в пределах одной хромосомы и между хромосомами:

а) в пределах одной хромосомы, внутри хромосомы возможна потеря части хромосомы (делеция), удвоение участка (дупликация), переворачивание отдельных участков хромосомы на 180° (инверсия) и другие изменения;

б) к межхромосомным перестройкам относят обмен участками между негомологичными хромосомами, который изменяет расположение генов в группах сцепления (транслокация).

Хромосомные перестройки, подобно генным мутациям, могут приводить к различным уродствам или к летальному исходу, но в то же время они являются тем механизмом, который обеспечивает человеку дополнительный источник изменчивости в его эволюции.

Помимо перестроек в хромосомах различают **хромосомные аномалии**, которые связаны с нерасхождением хромосом при мейозе, что приводит к тому, что в гаметах может не хватать какой-то хромосомы или имеется лишняя. Большинство таких аномалий приводит к гибели плода еще на ранних стадиях развития, но возможно и рождение жизнеспособных аномальных индивидуумов. Наиболее известными из них являются люди с лишней хромосомой (трисомия по 21 паре) – больные с синдромом Дауна. Жизнеспособными могут быть также люди, имеющие нехватку или избыток половых хромосом. Ошибки, возникающие при репликации ДНК во время процессов митоза и мейоза, которые ведут к изменению последовательности нуклеотидов в цепи ДНК.

Генными мутациями называют ошибки, возникающие при репликации ДНК во время процессов митоза и мейоза, которые ведут к изменению последовательности нуклеотидов в цепи ДНК. Мутация

может представлять, из себя, замену одной пары оснований на другую, потерю одного или нескольких нуклеотидов, или наоборот, добавление нуклеотидов.

Генные мутации, возникающие в гаметах, оказывают разнообразное действие на организм, как правило, многие из них летальны, так как вызывают слишком серьезные нарушения развития не совместимые с жизнью. Известно, что у человека 20% беременностей заканчиваются естественным выкидышем в сроки до 12 недель (естественный механизм защиты генофонда популяции), и установлено, что в половине этих случаев обнаруживаются аномалии наследственного аппарата, обусловленные генными мутациями и не только ими. Следует полагать, что и другая половина случаев обусловлена неблагоприятными воздействиями на геном клетки человека, но патогенез этих нарушений еще предстоит изучить.

Генная мутация может приводить к тому, что данному локусу будут соответствовать несколько аллелей, что увеличивает генетическое разнообразие и повышает количество гетерозиготных особей. Все генетические полиморфизмы возникают из-за замены, потери или добавления нуклеотидов в цепи ДНК, что обеспечивает в процессе эволюции изменчивость вида *Homo sapiens*.

Большинство генных мутаций рецессивны, по отношению к нормальному аллелю, т.е. не проявляются в фенотипе, но такие мутантные аллели могут циркулировать в популяции в течение многих поколений, пока им не удастся встретиться и проявиться в фенотипе. Время от времени могут возникать и доминантные мутантные аллели (очень редко), но они сразу же дают эффект в виде проявления в фенотипе.

В отличие от генных мутаций в гаметах, которые происходят в половых клетках, мутации, которые происходят в соматических клетках, наследуются только клетками, образующимися из мутантной клетки путем митоза. Поэтому соматические мутации могут оказать действие только на тот организм, в котором они возникли, но со смертью особи они исчезают из генофонда популяции (т.е. не наследуются в поколениях). При ряде соматических мутаций возникают клетки с повышенной скоростью роста, которые могут уходить от иммунологического надзора и тогда вследствие дефектности механизмов противоопухолевой резистентности организма возможно развитие онкопатологии.

Молекулярные основы наследственности, нуклеиновые кислоты как носители и гаранты реализации генетической информации

Генетическая информация, определяющая все фенотипические признаки и свойства организма – его строение, физиологические особенности функционирования отдельных тканей органов и биосистем, а также процессы индивидуального развития, включая формирование поведенческих актов и сложных форм психической деятельности записана в молекуле генетической нуклеиновой кислоты – ДНК. Дискретная единица наследственности у человека – ген, он детерминирует определенный признак индивидуума, и представляет собой фрагмент молекулы ДНК (у вирусов роль генетически значимых нуклеиновых кислот могут выполнять как ДНК, так и РНК).

Запись генетического кода организма осуществлена определенной последовательностью фрагментов ДНК в хромосомах ядра каждой клетки. Информационная РНК (и-РНК) передает генетическую информацию, транспортная РНК (т-РНК) переносит эту информацию к белоксинтезирующему аппарату клетки – рибосомам, а рибосомальная РНК (р-РНК) сохраняет эту информацию и принимает участие в биосинтезе соответствующего полипептида.

Реализация генетической информации в фенотипе осуществляется благодаря двум основным молекулярным процессам:

1. Синтез и-РНК на матрице ДНК – транскрипция – списывание генетической информации;
2. Синтез полипептидной цепи – трансляция на матрице и-РНК.

Генетический код содержит ДНК и и-РНК, в связи с этим таковые являются генетически значимыми нуклеиновыми кислотами – гНК, а т-РНК и р-РНК уже не содержат генетического кода и поэтому относятся к негенетическим нуклеиновым кислотам – нгНК.

В передаче наследственного кода принимают участие гНК (ДНК и и-РНК), а нгНК (т-РНК и р-РНК) уже реализуют генетическую информацию посредством биосинтеза различных по структуре белков, в том числе и нейроспецифических белков, определяющих индивидуальные особенности психики и поведения человека.

Первичная структура ДНК и и-РНК

ДНК и и-РНК представляют собой биполимеры, мономерными звеньями которых являются остатки мононуклеотидов. Мононуклеотиды – это фосфорные эфиры нуклеозидов, каждый из которых в свою очередь построен таким образом, что содержит:

- а) остаток пентозы (рибозы для РНК и дезоксирибозы для ДНК);
- б) азотистое основание – производное пурина или пиримидина (в ДНК входят два пуриновых основания – Аденин и Гуанин и два

пиримидиновых - Цитазин и Тимин; РНК вместо Тимина содержит Урацил).

Таким образом отличие генетических нуклеиновых кислот ДНК от и-РНК проявляется по двум позициям: 1) по остатку пентозы (в РНК - рибоза, а в ДНК - дезоксирибоза); 2) по пиримидиновому основанию (в РНК – урацил, а в ДНК – тимин).

Углеводный компонент в составе мононуклеотида (мономерное звено биополимеров - ДНК и и-РНК) соединяется с гетероциклической основой N-гликозидной связью и в связи с этим нуклеозидные остатки ДНК и и-РНК относятся к N-гликозидам.

Остатки нуклеотидов-мономеров в гНК (именно ими передается генетический код) соединены между собой фосфодиэфирными связями, которые осуществляются 3¹ углеводным атомом одного нуклеотидного остатка и 5¹ атомом другого. Поэтому связь между двумя соседними нуклеотидами называют 3¹-5¹ фосфодиэфирной.

Поленуклеотидные цепи ДНК и РНК – полярные: на одном конце молекулы всегда лежит свободная или замещенная группа 3¹ОН, а на противоположном – фосфорилированная или дефосфорилированная группа 5¹ОН, которые не были использованы для образования следующей фосфодиэфирной связи. Фосфодиэфирные связи в дезоксиполинуклеотидах и в рибонуклеотидах отличаются по химическим свойствам: межнуклеотидные связи в РНК намного лабильнее, чем в ДНК (они легко гидролизуются в щелочной среде и это используется в методах дифференцированного количественного определения РНК и ДНК).

В клетке межнуклеотидные связи в ДНК и РНК расщепляются ферментами – нуклеазами, и фосфодиэстеразами (они могут быть ДНКазами, РНКазами, а также неспецифического действия по отношению к обоим этим субстратам). В зависимости от того, где разрываются фосфодиэфирные связи – в середине молекулы полинуклеотида или с его конца нуклеазы подразделяются соответственно на эндонуклеазы и экзонуклеазы.

Экзонуклеазы могут начинать свою работу с 5¹конца биополимера в направлении 3¹конца (5¹→3¹экзонуклеарная активность), а другим экзонуклеазам присуща 3¹→5¹экзонуклеарная активность; (есть ферменты, которые проявляют обе формы активности). Во всех случаях действие экзонуклеаз приводит к отщеплению от молекулы нуклеиновой кислоты (полинуклеотида) отдельных нуклеотидов.

Эндонуклеазы в противоположность экзонуклеазам разрывают межнуклеотидные связи в середине молекулы ДНК или РНК, что приводит к распаду полинуклеотида на отдельные фрагменты – поли- или олигонуклеотиды (они в дальнейшем могут быть подвергнуты расщеплению экзонуклеазами).

Среди нуклеаз особое значение отводится эндонуклеазам рестрикции – рестриктазам - это они распознают в молекуле ДНК определенную специфическую последовательность нуклеотидов и поэтому разрезают любую ДНК на сравнительно небольшие фрагменты. Они принимают участие в процессе восстановления молекулы ДНК при ее повреждении, «вырезая» измененные в результате мутации фрагменты ДНК. Достаточно специфическое расщепление РНК осуществляется ферментом рибонуклеазой H – она гидролизует полирибонуклеотиды в ДНК-РНК комплексах. Еще одна важная группа ферментов – это гидролитические ДНК N-гликозилазы – они способны специфически разрывать N-гликозидную связь между азотистым основанием и сахарофосфатной цепью ДНК и в результате их действия образуются так называемые апуриновые сайты.

В понятие первичной структуры молекулы ДНК входит:

1. Строение мономерных остатков;
2. Химическая природа межнуклеотидной ковалентной связи;
3. Последовательность расположения мономерных участков в полинуклеотидной цепи.

Запись генетической информации в гНК природа осуществила в виде определенной последовательности нуклеотидов. В этой последовательности закодирована определенная последовательность аминокислот в соответствующих полипептидных цепях (определенных по структуре белков).

Код, который отвечает или соответствует одной аминокислоте (АМК) складывается из трех нуклеотидов и называется кодоном. Поэтому ген, который кодирует синтез определенного белка можно рассматривать как определенную последовательность кодонов – триплетов нуклеотидов. Гипотеза о существовании генетического кода, который содержит три нуклеотида в каждом кодоне была предложена А. Гамовым в 1954 году и экспериментально доказана Ф.Криком в 1961 году.

Выяснилось, что последовательность кодонов (триплетов нуклеотидов в генах) соответствует последовательности определенных аминокислот в синтезируемом полипептиде, и она является коллинеарной, то есть соответствующей одна другой. Благодаря

усилиям многих ученых генетический код – «смысл жизни» был полностью расшифрован.

Итак, из четырех нуклеотидов, которые входят в состав гНК (ДНК – Аденин, Гуамин, Цитазин, Тимин; РНК – Аденин, Гуамин, Цитазин, Урацил) можно образовать 64 триплета или кодона (4^3), которые кодируют 20 аминокислот в составе белков. Это означает что кодонов больше чем аминокислот (большинство АМК кодируются двумя или большим количеством кодонов). Все кодоны считываются последовательно один за другим, начиная с определенного без каких-либо разделительных знаков между ними, то есть считывание происходит в пределах определенной рамки. Нарушение рамки считывания на число не кратное трем искажает генетическое содержание всей последовательной нуклеотидов.

Основные свойства генетического кода такие:

1. код триплетный (каждая аминокислота кодируется тремя нуклеотидами);
2. код не перекрывается (соседние триплеты не имеют общих нуклеотидов);
3. код коллинеарный (размещение кодонов отвечает аминокислотной последовательности кодируемого полипептида);
4. код не содержит разделительных знаков между соседними триплетами;
5. код вырожденный (все аминокислоты кроме метионина и триптофана кодируются двумя или большим количеством кодонов).
6. код специфический (кодон отвечает только одной, определенной аминокислоте).
7. код является универсальным для всех живых существ на Земле.

Известно, что из 64 триплетов нуклеотидов 61 триплет является значимым, то есть кодирует аминокислоты. Два значимых кодона в составе информационной РНК – это АУГ и ГУГ (обозначение по нуклеотидам) называют иницирующими, поскольку именно с них в рибосоме начинается синтез генного продукта – полипептида. Три триплета нуклеотидов в составе и-РНК – УАА, УАГ, УГА – называют нонсенс-кодонами или бессодержательными, поскольку эти кодоны не кодируют аминокислоты. Эти кодоны очень важны, они определяют окончание синтеза полипептидной цепи; они несут важную смысловую нагрузку – их называют терминирующими триплетам (их появление – это сигнал об окончании синтеза белка).

Все вышеуказанные положения относительно генетического кода относятся к гНК (ДНК и и-РНК). Первичная структура других – нгНК (т-РНК и р-РНК) также представляет собой определенную последовательность нуклеотидов, но кодонов в составе этих нуклеиновых кислот нет, они не кодируют структуру полипептидов (поэтому и не являются гНК). Эти РНК – т-РНК и р-РНК принимают участие в реализации генетической информации, записанной в виде генетического кода в ДНК и и-РНК.

Функция т-РНК заключается в доставке активированных форм аминокислот из цитоплазмы в виде аминоцил-т-РНК к месту сборки полипептидов, то есть к рибосомам.

Функция р-РНК состоит в их участии в белоксинтезирующем процессе, вместе со специфическими белками (входят в состав рибосом – «фабрик сборки» белковых молекул).

1.5 Макромолекулярная организация ДНК и РНК

Пространственная организация ДНК и РНК определяется их нуклеотидными последовательностями посредством структур двух уровней – вторичной и третичной.

Вторичная структура – это определенная степень спиральности молекул ДНК и РНК, она создается взаимодействием в полипептидной цепи соседних нуклеотидов. Вторичная структура обеспечивается также взаимодействием нуклеотидных остатков, которые находятся один против другого в удвоенной спирали.

Третичная структура нуклеиновых кислот – это форма молекул, таковая всегда возникает в результате взаимодействия нуклеотидных остатков, которые принадлежат фрагментам вторичной структуры.

В 1953 году Дж. Уотсон и Ф. Крик построили первую модель молекулярной организации ДНК, согласно которой эта молекула представляет собой правую спираль, образованную двумя полинуклеотидными цепями, закрученными одна на одной и около общей оси. При этом Аденин (А) одной цепи образует стабилизированную водородными связями пару с Тимином (Т) одной цепи, а Гуанин (Г) с Цитозином (Ц). Эти взаимодействующие пары А↔Т и Г↔Ц получили название комплементарных. Свою модель Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили, опираясь на данные рентген структурного анализа М. Уилкинса и Р. Франклина, а также на правила, установленные Е. Чаргофом, согласно которым в молекуле ДНК выполняется следующее:

а) сумма пуриновых азотистых оснований равняется сумме пиримидиновых; $A+G=C+T$;

б) содержание аденина равняется содержанию тимина, а содержание гуанина равняется содержанию цитазина; $A/T = G/C = 1$.

Необходимо отметить, что соотношение A/T и G/C является видоспецифичным и значительно отличается у различных видов организмов, живущих на планете Земля.

В 1962 году Дж. Уотсон, Ф. Крик и М. Уилкинс за открытие структуры ДНК получили Нобелевскую премию, ими был действительно открыт «секрет жизни» в лице несущей наследственную информацию ДНК. Статья Дж. Уотсона и Ф. Крика «Молекулярная структура нуклеиновых кислот» вышла в журнале «Nature» - одном из самых авторитетнейших биологических журналов мира и начиналась она более чем скромно: «Мы хотим предложить модель структуры соли дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эта структура обладает новыми свойствами, представляющими интерес для биологии». В статье были указаны лишь основные параметры предложенной структуры ДНК, но опубликовать все результаты своей работы они побоялись: на пороге открытия стояли многие ученые и счет в «гонке вооружений» в это время шел буквально на дни. Этому открытию предшествовали ряд ценнейших исследований в области микробиологии, физики, генетики и биохимии. Двойная спираль с расположенными внутри азотистыми основаниями и фосфатным каркасом – это действительно отысканный «смысл жизни».

Концепция комплементарности является одной из гениальных идей выдающегося русского генетика Николая Константиновича Кольцова. Он оприлюднил ее в 1927 году после работы над ней в течение 34 лет на III Всесоюзном съезде зоологов. Суть кольцовской теории состояла в том, что наследственная информация определяется небольшим числом полимерных молекул, но не их количеством, а порядком мономеров, которые своим порядком кодируют те или иные признаки организма. По мнению Н. К. Кольцова передача признаков от поколения к поколению осуществляется построением на исходном полимере-матрице идентичной ему копии, причем достоверность «копирования» и обусловлена комплементарностью молекул. Единственное в чем ошибался Николай Константинович так это в природе «наследственных молекул»: он считал, что это белки, а не нуклеиновые кислоты. Судьба Н. К. Кольцова, как и других советских генетиков, была трагичной и подтверждает известную поговорку – «Нет пророка в своем отечестве». В 1920 году он был арестован, уже будучи генетиком с мировым именем он подвергался идеологическому прессу и от него требовали отречения от своих «лжеучений». Гениальные идеи Н. К. Кольцова были отвергнуты, но забыты не

всеми. В 1925 году его ученика Н. В. Тимофеева-Рисовского пригласили на стажировку в Германию. Там идею комплементарности подхватил молодой физик Макс Фриш и она захватила его настолько сильно что всю оставшуюся жизнь он посвятил генетике. когда в Германии пришли к власти фашисты, М. Фриш эмигрировал в Штаты, где вскоре к нему в аспирантуру пришел Дж. Уотсон. Особо долго Дж. Уотсон в Америке не задержался и стал работать в Кембриджской лаборатории Ф.Крика, а далее они уже совместно продолжали исследования, позволившие им расшифровать структуру ДНК и прийти к открытию, заложившему фундамент современной биологической науки и антропологии.

Итак, ДНК это двуцепочная спиральная структура, в сердцевине которой находятся спаренные азотистые основания. А-Т и Г-Ц (комплиментарные), а снаружи – фосфатные группы нуклеотидов. Спираль закручена таким образом, что на ее поверхности образуются две бороздки: большая (ширина около 2,20 нм) и малая (шириной в 1,20 нм). Полинуклеотидные цепи в спирали ДНК антипараллельны, то есть на каждом из концов линейной двуцепочной молекулы ДНК расположены 5¹ конец одной и 3¹ конец другой цепи. Диаметр спирали равняется 1,80 нм, длина витка приблизительно 3,40 нм, в одном витке спирали умещается 10 нуклеотидных остатков в каждой цепи.

Позже выяснилось, что модель Уотсона и Крика описывает модель наиболее распространенной удвоенной спирали, которая получила название В-форма или В-конформации. В настоящее время известно, что существуют и другие формы, они могут переходить одна в другую. ДНК в В-форме наблюдаются при высокой относительной влажности (92%); если влажность около 70%, то В-форма переходит в А-форму, для которой необходимо наличие ионов Na⁺, K⁺, Zs⁺ (это укорачивает длину ДНК приблизительно на 25%). При низкой влажности (приблизительно 66%) в присутствии ионов Li⁺ возникает С-форма (считают, что С-форма частично образуется в хроматине, где ДНК ассоциирована с белками). Существуют участки ДНК особенно богатые на Г-Ц пары, которые обуславливают переход в левозакрученную Z-форму. Z-форма имеет зигзагоподобный вид, регулярная спираль отсутствует. Считают, что переход правозакрученной формы в левозакрученную служит сигналом, контролирующим экспрессию генов (проявление функции генов).

Третичная структура ДНК

В природе существуют линейные и кольцевые молекулы ДНК. Линейная молекула в ядрах клеток упакована в компактную структуру

и занимает всего 1/5 объема клетки. Например, длина ДНК хромосомы человека может достигать 8 сантиметров, но она компактизирована так, что помещается в хромосоме длиной 5 нм. Таким образом, спирализованная молекула ДНК в дальнейшем может образовывать различные компактные структуры, в том числе кольцевую форму и суперспираль. Важной характеристикой каждой ковалентно замкнутой молекулы ДНК является количество сцеплений (перекрещиваний) одной полинуклеотидной цепи с другой в двуспиральном кольце. В зависимости от направлений супервиткой (вправо или влево) суперспирализация может быть позитивной или негативной. Ковалентнозамкнутые кольцевые ДНК, выделенные из клеток, всегда имеют негативную суперспирализацию. (направление супервитков влево). Такая ДНК имеет более значительный запас энергии в сравнении с релаксированной (без суперспирализации) формой, способствует локальному расплетению цепей двуспиральной ДНК и образованию крестовидных структур в ней (наличие богатых на Г-Ц участков ДНК в Z-форме. Практически любая ДНК содержит инвертированные или палиндромные последовательности длиной от нескольких пар нуклеотидов до многих сотен пар нуклеотидов. Именно в этих местах следует ожидать переустройство линейной двуспиральной формы палиндрома в крестовидную. Суперспирализация ДНК характерна для хромосом человека. Существуют ферменты, способные увеличивать или уменьшать количество супервитков, то есть регулировать суперспиральность ДНК – это топоизомеразы I и II.

Цитоплазматическая ДНК высших организмов, в том числе и человека, составляет не более одного процента всей клеточной ДНК, она отличается от ядерной по нуклеотидному составу и макромолекулярному построению. Так, митохондриальная ДНК – это кольцевая двуспиральная структура с молекулярной массой 10^6 - 10^7 Д, она не связана с белками, информационная емкость ее незначительна, как и других цитоплазматических ДНК.

Таким образом, особенности первичной структуры и макромолекулярной организации ДНК очень разнообразны и уникальны, для каждого вида организмов, живущих на планете.

Макромолекулярная организация РНК

Большинство РНК это одноцепочные (однонитевые) полипептиды.

Негенетические РНК это одноцепочные рибосомальные РНК (р-РНК) и транспортные (т-РНК); генетически значимые – это матричные

или информационные (и-РНК). Каждая РНК, выполняя свою роль в биосинтезе белка; основные принципы организации вторичной структура таких одноцепочных РНК были сформулированы П.Дати и О.С.Спириним.

Р-РНК составляет 90% всей РНК клетки, они отличаются по коэффициенту седиментации (у человека 28S; 18S; 5S; 5,8S; свеберг – единица коэффициента седиментации). Все р-РНК вместе с белками входят в состав рибосом. Вторичная структура р-РНК представлена короткими двуспиральными участками, которые образуются соединением согнутых одноцепочных сегментов одной и той же молекулы.

Т-РНК одноцепочные молекулы, которые содержат 70-90 нуклеотидов, они составляют 10-20 % всей РНК (константа седиментации 4S). Молекула т-РНК способна связываться с соответствующей аминокислотой и присоединяться через систему водородных связей к одному из триплетов нуклеотидов (кодонов) молекулы и-РНК. Таким образом, т-РНК реализует кодовое соответствие между кодонами р-РНК и аминокислотами, приходящими их цитоплазмы. Для исполнения этой адаптерной функции т-РНК должны иметь полностью определенную вторичную и третичную структуру. Каждая молекула т-РНК образует локальные спиральные участками, которые размежевываются одноцепочными петлями. Количество спирализованных областей достигают половины общей длины полинуклеотидной цепи.

Спаренные последовательности образуют характерные элементы структуры – стебли, на которых расположены петли. Для т-РНК характерными являются такие структуры:

а) акцепторный стебель – на 3¹ конце его располагаются три нуклеотидные основы (ССА-ОН), при участии специфических ферментов аминоцил-т-РНК-синтетаз альфа карбоксильная группа соответствующей аминокислоты (АМК) ковалентно связывается с концевой (терминальной) последовательностью САА, то есть с остатком адениловой кислоты по мету расположения 3¹ОНгруппы. Существуют 20 видов ферментов этого типа – по одному для каждой из 20 известных аминокислот;

б) псевдоурединовая или ТΨС-петля состоит из 7 нуклеотидов, необходима для взаимодействия с рибосомой;

в) дополнительная петля – состоит из различных по размеру и составу разных т-РНК;

г) антикодоновая петля – содержит 7 нуклеотидов, группу из трех основ – антикодон, она комплементарна соответствующему кодону в и-РНК.

д) дегидроурединовая петля – содержит 8-12 нуклеотидов, она используется для взаимодействия т-РНК с аминокил-т-РНК–синтетазой.

Третичная структура т-РНК очень компактна, молекула имеет вид палочки, загнутой по типу буквы «Г».

Сложная пространственная структура т-РНК и р-РНК обусловлены поливалентным катионами, множеством водородных связей между основаниями и другими нуклеотидами.

Существует целый набор т-РНК (их около 60), это означает что для каждой из аминокислот существует больше чем одна т-РНК. Разные молекулы т-РНК, которые могут акцептировать одну и ту же минокслоту, называют изоакцептоорными, каждый тип клеток в организме имеет свое соотношение из-за акцепторных т-РНК.

Информационная (матричная) РНК (и-РНК или м-РНК)

И-РНК содержит генетическую информацию о последовательности аминокислот в полипептидах и служит матрицей для их биосинтеза. Масса и-РНК в клетке составляет не более 5% процентов от общего количества РНК. В противоположность р-РНК и-РНК гетерогенна по размерам (константы ее седиментации колеблются от нескольких единиц до 20S), а зависит это от того, какой полипептид кодируется и-РНК.

Вторичная структура и-РНК формируется за счет комплементарных последовательностей, расположенных в различных частях молекулы (обычно спаренные участки возникают в 3¹ и 5¹ зонах и-РНК).

Третичная структура и-РНК формируется главным образом за счет водородных связей, гидрофобных взаимодействий, геометрического и стереоограничения, а также электростатических сил. И-РНК очень метаболически активна, это лабильная, короткоживущая форма (длительность ее жизни от минут до нескольких дней); у человека она более стабильна чем у прокариотов; особенностью для человека является наличие в и-РНК длинных последовательностей адениловой кислоты (поли-А), что обеспечивает защиту от нуклеаз.

Основные выводы

относительно молекулярных основ наследственности

1. Молекулярным субстратом наследственности являются молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК); молекулы ДНК способны к удвоению (репликации) с большой точностью воспроизведения; молекулы ДНК способны образовывать бесконечное разнообразие различных форм.

2. ДНК представляет собой цепь нуклеотидов, в состав которых входят три компонента – фосфорный, углеводный и азотистое основание (аденин, гуанин, тимин, цитозин).

3. Каждая хромосома удерживает одну молекулу ДНК, которая имеет очень высокую степень компактизации при укладке в хромосому; структурно состоит ДНК из двух полинуклеотидных цепей, соединенных между собой азотистыми основаниями, и имеет комплементарное строение: связи между нитями образуются только в парах аденин – тимин (А-Т) и гуанин – цитозин (Г-Ц).

4. Генетическая информация кодируется последовательностью азотистых оснований в цепи ДНК; основной функцией гена является кодирование информации для синтеза специфического белка; аминокислоты для синтеза белка кодируются триплетами оснований в цепи ДНК (генетический код универсальный для всех живых организмов; он не прерывающийся, вырожденный - 4^3 возможных 64 триплетов кодируют синтез 20 аминокислот).

5. Гены в хромосомах расположены линейно; место в хромосоме, где расположен данный ген, называется локусом; различные состояния одного локуса носят название аллелей.

6. Явление, при котором данному локусу в популяции может соответствовать более двух аллелей, называется множественным аллелизмом /характерно для человека/.

7. Носитель одинаковых аллелей в гомологичных хромосомах называется гомозиготным, а носитель разных аллелей – гетерозиготным.

8. Ошибки, возникающие в процессе репликации ДНК, приводят к генным мутациям, которые представляют собой изменения в последовательности нуклеотидов ДНК (замена, потеря или добавление).

9. Генные мутации, происходящие в гаметогенезе, если они не летальны, увеличивают генетическое многообразие в популяции, повышают количество гетерозигот и приводят к возникновению множественного аллелизма.

10. В процессе мейоза могут возникать перестройки хромосом, отличающиеся от нормальной рекомбинации (потеря участков, их удвоение, инверсия и др.); возможно нерасхождение гомологичных хромосом во время редукционного деления, такие хромосомные aberrации приводят либо к гибели плода, либо к рождению аномальных индивидуумов.

Огромный интерес для ученых всего мира представляет проблема организации генома человека, она разрабатывается в рамках международной программы (грандиозный, дорогостоящий проект); в настоящее время интенсивно продолжается разработка, но из-за сложности строения генома человека его организация в плане выяснения функций различных генов недостаточно. Завершена работа по расшифровке генома мыши, в нем содержится значительное число идентичных с человеком участков, что может помочь в исследовании патогенеза и в выработке подходов к лечению многих заболеваний; однако с позиций психогенетики такая расшифровка хоть и понятна, но проблематична в плане исследования природы межиндивидуальной вариативности психологических признаков у человека.

1.6 Особенности организации генома человека

I. Сложная организация систем регуляции его функций.

На сегодняшний день известно, что каждый ген имеет собственную, специфическую, генетическую систему регуляции и такие регуляторные взаимодействия являются нормальным проявлением функционирования генома (есть гены, усиливающие экспрессию определенных генов, а есть супрессирующие, кроме того, существуют гены, модулирующие проявление функций гена в фенотипе, но характер этих взаимодействий еще предстоит изучить).

II. Выраженная избыточность генома человека.

Она обусловлена:

А) Наличием большого числа повторов – значимых и незначимых последовательностей в ДНК.

Б) Многочисленностью регуляторных последовательностей, которые сами не кодируют синтез белков, но активно влияют на экспрессию генов вследствие их возможного взаимодействия с медиаторами, белками-регуляторами и другими БАВ основных регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной), что в конечном итоге модулирует проявление функций гена на уровне микроокружения генома.

В) Наличием спейсеров (разделяют гены и кластеры генов).

Д) Мозаичностью структуры генов (экзоны кодируют структуру конечного продукта, а интроны, хотя и считываются, отсутствуют в зрелой РНК)

Фракция ДНК, которая реассоциирует первой, представляет собой высококачественные повторы (или повторы высокой частоты) – ее называют быстро ренатурирующей, она составляет $\approx 25\%$ всей ДНК в клетке (частота этих повторов велика – от многих сотен тысяч до миллионов). Следующая фракция называется промежуточной, она составляет в среднем $\approx 30\%$ всей ДНК и представляет собой среднечастотные повторы (их частота в геноме от десятков до сотен тысяч). Последней реассоциирует фракция ДНК, которая составляет $\approx 45\%$ всей ДНК генома, в нее входят уникальные последовательности нуклеотидов (они не повторяются или почти не повторяются в геноме), в основном это кодирующие последовательности, т.е. те, что собственно входят в состав генов.

Молекулярные механизмы важнейших генетических процессов, которые обеспечивают фенотипическое выражение генотипа

1. Процесс передачи наследственной информации по следующим поколениям в виде генетически значимых нуклеиновых кислот (ДНК и и-РНК), что обусловлено синтезом de novo их точных копий. Следует заметить, что к моменту рождения, когда число клеток достигает $2 \cdot 10^{11}$ остается совсем немного долевого участия исходных молекул из-за многократно осуществленных ауторепродукций ДНК. Это показывает тесную взаимосвязь процессов наследования с состоянием общих процессов метаболизма в клетке, с характером протекания в ней различных биосинтетических процессов, а также с особенностями индивидуальной реактивности организма в целом, включая индивидуальные особенности нейроиммуномодуляции. В этом заложена возможность появления различных изменений в молекулярном строении генов, а значит и модуляции их фенотипического проявления, в этом кроется и состоит молекулярная основа возможности появления многообразных мутаций у человека. Единство наследственности и изменчивости – в генах.

2. Молекулярные реакции, которые направлены на сохранение структуры генетических нуклеиновых кислот, гарантирует передачу последующему поколению безошибочной информации (подробно механизмы защиты генома рассматриваются в учебном курсе общей генетики).

3. Молекулярные процессы, которые ведут, напротив, к изменениям наследственной информации обеспечивают изменчивость

(новая комбинаторика генов, возникновение новой или утрата старой информации).

4. Молекулярные процессы, которые обеспечивают передачу и реализацию генетической информации, т.е. фенотипическое выражение генотипа.

5. Сложные регуляторные реакции на уровне молекул нуклеиновых кислот и специфических белков, которые обеспечивают поддержание генетического и метаболического гомеостаза в клетках и в организме в целом, что позволяет осуществлять адекватные адаптативные реакции в ответ на поступающие сигналы из энто- и эктосферы человека.

1.7 Молекулярные механизмы реализации генетической информации

Необходимым этапом реализации генетической информации, становление соответствующего генотипа и его фенотипического выражения является процесс трансляции, который заключается в биосинтезе специфических белков. Именно белки, в том числе и нейроспецифические белки, обеспечивают экспрессию генов (проявление их функций в фенотипе). При этом осуществляется регуляция этой экспрессии в онтогенезе благодаря таким важнейшим свойствам белковых молекул как каталитическая (ферментативная), регуляторная, транспортная и другие. У человека синтез молекулы РНК начинается в определенных участках ДНК, которые называют промоторами, а заканчиваются в терминаторах и характерно то, что последовательность ДНК, которая располагается между ними, считывается как одно целое (представляет собою транскриптон – единицу транскрипции).

Цикл ДНК – зависимой транскрипции включает четыре стадии:

- 1) связывание РНК-полимеразы с ДНК;
- 2) инициация транскрипции;
- 3) наращивание (элонгация) цепи РНК;
- 4) терминация транскрипции.

В результате синтезируются только предшественники зрелой РНК – про-РНК, для преобразования этих предшественников в функционально активные зрелые РНК необходим процесс дозревания молекул и его называют процессингом. Особо сложные преобразования предшественников происходят у человека: про-РНК синтезируются в хромосомах ядра, они отгорожены от цитоплазмы двойной ядерной мембраной; процессинг продолжается через поры мембраны ядра и в результате в больших по размерам

предшественниках до 90% нуклеотидных последовательностей разрушается нуклеазами. Этот сложный процесс предусматривает у человека немалое число модификаций молекулы про-РНК и требует присутствия ряда ферментов и ионов Mg^{+2} . В результате процессинга происходит вылучивание интронов (их вырезание) и сшивание молекулы РНК происходит по схеме «конец в конец» – такое сшивание называется сплайсингом. Установлено, что обязательного порядка в сплайсинге не существует – интроны могут вырезаться в различных комбинациях, и этому способствует различная конформация молекул незрелых РНК.

Возможен и исключительно важен для реализации фенотипического выражения генотипа, такой генетический механизм, как альтернативный сплайсинг. Он заключается в использовании разных экзонов (иногда даже интронов), для образования зрелой РНК из про-РНК. Есть все основания полагать, что именно альтернативный сплайсинг существенно увеличивает количество разных и-РНК, которые транскрибируются с одного гена. Этот механизм обеспечивает не только увеличение количества изоформ белковой молекулы, но и создает возможность появления «новых» регуляторных белков, в том числе нейроспецифических белков, которые принимают непосредственное участие в совершенствовании адаптационных реакций организма, в том числе и сложных адаптивных форм поведения человека. Путем альтернативного сплайсинга регулируется экспрессия многих генов в организме человека, среди которых:

- ✓ Гены гликопротеидов (фибронектинов), выполняющих важные регуляторные функции в организме;
- ✓ Гены полипептидных гормонов;
- ✓ Гены, кодирующие синтез белков ионных каналов, осуществляющих в частности и синаптическую передачу сигналов в структурах ЦНС;
- ✓ Гены, ответственные за структуру ядерных белков, которые являются регуляторами индивидуального развития.

Альтернативный сплайсинг создает разнообразие продуктов – белков-регуляторов, которые кодируются одним геном-фрагментом ДНК и тем самым придает определенную гибкость экспрессии генов, что обеспечивает пластичность генома человека.

Уместно привести такое определение: альтернативный сплайсинг – это форма сплайсинга, которая обеспечивает кодирование одним геном различных конечных белковых продуктов, что определяется спецификой ткани и специализацией клеточных клонов. При

альтернативном сплайсинге соединение экзонов в процессе редакции незрелой и-РНК происходит в разных комбинациях.

Механизмы регуляции альтернативного сплайсинга на сегодняшний день не известны, но будущее их изучение, откроет, трудно еще оцениваемые в настоящем, громадные перспективы для развития антропогенетики и психогенетики. Важная биологическая роль альтернативного сплайсинга заключается в том, что в процессе индивидуального развития один и тот же ген (фрагмент ДНК) может использоваться для разных целей (хотя и сходных с функциональным предназначением каких-то определенных специализированных клеток и тканей), что значительно расширяет спектр функционирования гена – его возможной экспрессии в фенотипе. В результате альтернативного сплайсинга создается возможность синтеза *de novo* многих регуляторных белков с еще не обозначимыми функциями, которые в свою очередь могут оказывать модулирующее влияние, как на геномном уровне, так и на уровне микроокружения генома, посредством изменения характера протекания метаболических и биосинтетических процессов в клетке. Такие модификационные изменения белков-регуляторов с разнообразным функциональным предназначением, несомненно, воздействуют на основные механизмы нейро-иммунно-эндокринной регуляции в организме на всех ее иерархических уровнях и активно влияют на формирование психофизиологических характеристик индивидуума.

Альтернативный сплайсинг как возможный активно функционирующий молекулярно-генетический механизм, по-видимому, лежит в основе таких универсальных процессов, как самоорганизация и самоусовершенствование высших форм развития живой материи, венцом эволюции которой является Человек с его индивидуальными психофизиологическими особенностями.

В процессе жизнедеятельности и индивидуального развития в зависимости от стадий и этапов онтогенеза, а также от условий существования организма активно функционирует только определенная часть генома человека (активность многих генов заблокирована). В онтогенезе действуют определенные сложные системы регуляции функций генома, они во многом определяются генотипом. Эти регуляторные системы действуют как на геномном так и на негеномном (эпигеномном) уровне, что влияет на экспрессию (активацию) тех или других генов на определенных стадиях индивидуального развития.

Генетическая детерминация и механизмы наследования таких эпигеномных процессов относятся к сфере эпигеномной

наследственности, которая еще недостаточно изучена. Ее примером может служить так называемый «материнский эффект» - преддетерминация генами цитоплазмы материнской яйцеклетки ранних стадий развития в онтогенезе. «Материнский эффект» оказывает значительное влияние на формирование нового организма в онтогенезе, определяет особенности индивидуального развития ребенка в постэмбриональном периоде, а также на протяжении первых лет жизни.

Геном человека кодирует синтез ≈ 130.000 индивидуальных полипептидов, которые определяют особенности онтогенеза, включая и психофизиологические характеристики личности.

Сегодня идентифицированы порядка десятка сотен генов ($\approx 100-150$) у человека, но это на более как 5% от их общего числа; картирование человеческого генома – это та грандиозная проблема современности, которая решается в рамках международных научных программ.

Важной чертой онтогенеза человека является генетически запрограммированное размножение одних клеток и летальная дифференция других специализированных клеток; эти процессы происходят на протяжении всех типов индивидуального развития строго индивидуально, как в эмбриогенезе, раннем детстве, зрелом возрасте, так и в старости вплоть до естественной смерти организма.

Высокоспециализированные структуры ЦНС выступают, как контролирующее управляющее устройство (структура функциональной системы поведения по П.К. Анохину с обратной афферентацией), механизмы нейроиммуномодуляции опосредуют взаимовлияние генотипа, фенотипа и среды. Это предполагает на уровне морфофункциональной организации различных нейроструктур ЦНС реализацию двух генетических программ: одна обеспечивающую видоспецифические закономерности развития и функционирования ЦНС, а другая – ответственная за индивидуальные варианты формирования этих закономерностей. В нейрофизиологии сложилось представление о существовании в ЦНС жестких - стабильных и гибких - лабильных звеньев регуляции. Первые – обеспечивают инвариативность в осуществлении функционирования врожденных с ответных адаптивных реакций организма (безусловных рефлексов); они выполняют в процессе эволюции приспособительную роль и способствуют совершенствованию человеческого организма как вида *Homo sapiens*. Вторые – гибкие и лабильные звенья регуляции в ЦНС приобретают функциональную специализацию в процессе онтогенеза под влиянием изменяющихся условий внешней и внутренней среды

организма; они формируются в результате индивидуального сенсорного коммуникативного опыта и способствуют самосовершенствованию личности, включая ее интеллектуальные и творческие способности.

Таким образом, реализация каждой стадии онтогенеза обеспечивается наличием:

- ✓ Фенотипа, сформировавшегося к этой стадии [Ф];
- ✓ Продуктов экспрессии генов, соответствующих этой стадии развития (белки-регуляторы и структурные белки) [Г];
- ✓ Условий среды, специфичных для этой стадии развития [Е]; на экспрессию генов оказывают влияние и генотип средовые взаимодействия.

То есть, справедливы формулы: Стадия онтогенеза₁ = Ф₁+Г₁+Е₁

Ф₂=Ф₁+Г₁+Е₁; Ф_n=Ф_{n-1}+Г_{n-1}+Е_{n-1}.

В растущем организме и на протяжении всего онтогенеза активность генов изменяется, как под влиянием генетических факторов (взаимодействие генов – это естественный механизм функционирования генома), так и под влиянием гормонов роста, различных медиаторов нервной, иммунной и эндокринной систем организма, а также целого ряда других эпигеномных факторов. В связи с изменениями активности генов модулируется их фенотипическое проявление, в организме постоянно происходят адаптационные перестройки к изменяющимся условиям окружающей среды, и, таким образом, преобразуется характер генотип-средовых отношений, что формирует изменчивость психологических особенностей в различные периоды онтогенеза человека и лежит в основе межиндивидуальной вариативности психологических признаков в человеческой популяции.

Тема 2 Признаки в популяциях

2.1 Основные признаки генетической популяции; дискретная и непрерывная изменчивость.

Человеческий организм обладает целым набором присущих ему свойств, некоторые из них являются общими для всех представителей данного вида *Homo sapiens* – это видоспецифические особенности. Примером их является способность представителей данного вида к прямохождению, отсутствие волосяного покрова на большей части тела, высокоразвитый интеллект и способность к речевой коммуникации. Каждый индивид, помимо видоспецифических характеристик, обладает целым набором индивидуальных, только

присущих ему качеств – это индивидуально-специфические особенности. Все особенности присущие данному индивиду, как видоспецифические так и индивидуальные, принято называть в психогенетике признаками.

Все виды живых организмов, населяющие Землю, образуют сообщества – пространственно-временные объединения, причиной их образования является одинаковая приспособленность особей к определенным экологическим условиям проживания. Популяция – является одной из разновидностей сообществ, генетика поведения людей «работает» в основном на уровне популяций, и в связи с этим рассмотрим это понятие.

В биологии и общей генетике популяциями считают сообщества особей одного вида, занимающие определенную территорию.

Генетическая популяция (дем) имеет такие основные признаки:

1. Принадлежность особей к одному виду;
2. Пространственно-временное единство;
3. Сходство экологических потребностей;
4. Способность свободно и случайно скрещиваться между собой (для раздельнополых организмов).

Принцип свободного и случайного скрещивания в популяциях может нарушаться, если образование пар по какому-либо признаку происходит не случайно. Например, в человеческих популяциях наблюдается тенденция к неслучайному подбору супружеских пар по росту и интеллекту. В психогенетике такой неслучайный подбор пар носит название «ассортативность». Популяции не являются статическими образованиями – в них постоянно происходят процессы миграции («дрейф» генов), имеются колебания рождаемости и смертности, что приводит к изменению численности популяции и к изменению частот встречаемости различных признаков.

Помимо биологических, на формирование человеческих популяций влияют и различные социальные факторы. Замкнутые популяции носят название – изолятов; они в человеческих популяциях могут встречаться не только в географически изолированных местностях, но и внутри крупных популяций, если какие-то группы людей обособлены и не смешиваются с остальной популяцией.

В любой популяции наблюдается изменчивость, то есть разнообразие признаков у ее членов, индивиды различаются не только по внешнему виду, но и по особенностям поведения – манере говорить, смеяться, походке, жестикуляции и т.д.

В зависимости от вида изменчивости в популяциях все свойства человека (признаки) могут быть разделены на два класса: дискретной

изменчивости и непрерывной изменчивости. Дискретной изменчивости (то есть прерывистому ряду) соответствуют качественные признаки, а непрерывной – количественные признаки.

Дискретные признаки выражены в ограниченном числе вариантов – различия между индивидами четко выражены, промежуточные формы отсутствуют, такие признаки называют качественными полиморфизмами. Внешние условия относительно мало или почти совсем не влияют на их проявление у человека (примером могут служить группы крови). Носители разных вариантов таких качественных признаков могут встречаться в популяциях с разной частотой: например, люди с резус отрицательным фактором крови встречаются гораздо реже, чем с резус-положительным.

Среди признаков человека, так или иначе связанных с поведением, нет признаков качественных, имеющих дискретный характер изменчивости. Из тех, что не связаны грубой патологией, наиболее известны только два, имеющие отношение к сенсорной чувствительности:

1. Чувствительность к вкусу фенилтиомочевины (одни люди ощущают вкус этого вещества, а другие – нет);
2. Цветовая слепота – дальтонизм (неспособность различать некоторые отдельные цвета спектра).

Большинство известных на сегодняшний день простых качественных признаков человека не имеет значительных заметных проявлений в поведении; большинство из них связано с биохимическими факторами крови и обусловлены наследственными аномалиями. Часто качественные полиморфизмы, которым соответствуют определенные особенности поведения, связаны с наследственными аномалиями, которые приводят к дегенеративно-дистрофическим изменениям в ЦНС, что проявляется в изменении поведения и является патологией. Примерами таких полиморфизмов является фенилкетонурия (нарушение метаболизма, приводящее к тяжелой умственной отсталости) и хорея Гентингтона (дегенеративное с поражением нейроструктур моторной зоны коры заболевание, приводящее к непроизвольным движениям, изменениям личности и постепенно нарастающему слабоумию).

Основная масса поведенческих характеристик человека относится ко второй категории признаков, обладающей непрерывной, или количественной изменчивостью – континуальностью проявлений. Непрерывная изменчивость наблюдается в таких морфологических признаках, как рост, вес, цвет волос и кожи, а также в таких поведенческих признаках как интеллект, черты темперамента и т.д.

Все значения каждого из количественных признаков можно разместить на некоторой непрерывной шкале: очень высокие и очень низкие значения признака, как правило, в популяции встречается реже, чем средние значения. Частота встречаемости тех или иных значений признака может быть подсчитана и представлена в виде распределения, которое представляет собой совокупность значений количественного признака и соответствующих им частот. Большинство людей из популяции попадает в среднюю часть распределения, а на его краях оказывается лишь малая часть популяции с крайними степенями выраженности данного признака (например, по баллам IQ на разных краях оказываются дети с задержкой психического развития и особо одаренные индивидуумы).

Часто при оценке количественных признаков мы пользуемся качественными категориями (такими, как «высокий-низкий», «темный-светлый», «сильный-слабый»). Однако такое деление людей в значительной мере условно. Разделение людей на имеющих «сильный» и «слабый» тип нервной системы, такое деление весьма условно, поскольку в эти группы попадают люди с краев распределения, тогда как в человеческой популяции встречаются все значения; степени выраженности основных свойств нервной системы. Точно также весьма условно деление людей на экстравертов и интровертов. Ведь истинное описание объективных параметров основных свойств нервной системы в популяции возможно по измерениям на непрерывной шкале, поэтому любое типологическое деление не описывает полной картины изменчивости по изучаемому континуальному признаку в популяции.

Существует еще одна категория признаков, занимающая как бы промежуточное положение между качественными полиморфизмами и количественными континуальными признаками. Речь идет о признаках с пороговым эффектом и с этими признаками чаще всего приходится встречаться психологам и врачам. Внешне эти признаки напоминают качественные полиморфизмы, но они отличаются дискретным характером проявлений; организм либо несет этот признак, либо нет. Чаще всего признаки с пороговым эффектом характерны для таких заболеваний как сахарный диабет, бронхиальная астма, шизофрения, а также для различных врожденных аномалий развития (заячья губа, волчья пасть и т.п.). Для этих болезней и пороков развития наблюдаются четкие альтернативные распределения, подобные распределениям по качественным полиморфизмам: индивид либо страдает этим заболеванием и имеет врожденную патологию, либо нет. Однако тип наследования при этих заболеваниях и пороках развития

оказывается ближе к типу наследования количественных признаков. В этом случае порог является условной границей в нормальном распределении признака в популяции, эта граница разделяет с одной стороны – пораженных патологией, а с другой – непораженных (но возможно предрасположенных к развитию заболевания индивидов). При некоторых заболеваниях граница между нормой и патологией прослеживается довольно четко (особенно при пороках развития), тогда как при других видах патологии она скорее размыта и весьма условна (патология характера еще не психическое заболевание, но патопсихологическое расстройство). Признаки с пороговым эффектом, скорее всего, могут быть отнесены к категории количественных признаков, соответственно для них будут справедливы те же закономерности наследования, что и для обычных континуальных признаков.

Таким образом, в популяциях изменчивость может носить дискретный (прерывистый) и континуальный (непрерывный) характер: для большинства психологических признаков характерна непрерывная изменчивость. В зависимости от вида изменчивости все свойства человека, особенности психики (признаки) разделяются на два класса: дискретной изменчивости соответствуют качественные признаки, а непрерывной – количественные. Особое место занимают признаки с пороговым эффектом: по характеру изменчивости они соответствуют качественным признакам, а по характеру наследования – ближе к количественным.

Внутри популяций существует межиндивидуальная изменчивость; варианты или разные значения признаков в популяциях встречаются с разной частотой. Популяции не являются стабильными образованиями – частота встречаемости различных признаков в популяции может изменяться (процессы миграции; изменения рождаемости и смертности и другие процессы).

2.2 Норма реакции и диапазон реакции

Для правильного понимания отношений между генотипом и фенотипом чрезвычайно важно овладеть такими двумя понятиями, как «норма реакции» и «диапазон реакции».

Нормой (диапазоном) реакции данного генотипа называется система, описывающая множество фенотипов, существование которых потенциально возможно в том случае если генотип будет, находится во взаимодействии с определенными видами сред. Понятия, как «нормы», так и «диапазона» реакции предполагают, что каждый генотип ассоциируется с определенными характерными для него фенотипами,

формирующимися в разных средах. Упрощенно понятие нормы реакции можно представить следующим образом:

Генотип ₁ x	Генотип ₂ x
Среда ₁ ⇒ Фенотип ₁	Среда ₁ ⇒ Фенотип ₁
Среда ₂ ⇒ Фенотип ₂	Среда ₂ ⇒ Фенотип ₂
Среда ₃ ⇒ Фенотип ₃	Среда ₃ ⇒ Фенотип ₃
Среда ₄ ⇒ Фенотип ₄	Среда ₄ ⇒ Фенотип ₄
Среда ₅ ⇒ Фенотип ₅	Среда ₅ ⇒ Фенотип ₅
Среда ₆ ⇒ Фенотип ₆	Среда ₆ ⇒ Фенотип ₆
Среда ₇ ⇒ Фенотип ₇	Среда ₇ ⇒ Фенотип ₇

Каждому генотипу соответствует своя определенная норма (диапазон) реакции, то есть для Генотипа₁ потенциально возможно существование целого ряда различных фенотипов, как и для Генотипа₂, Генотипа₃ и Генотипа₄ в зависимости от того, с какими видами сред данные генотипы взаимодействуют: Генотип_n × Среды_{1-n} → Фенотипы_{1-n}

Для понятия «диапазон реакции» необходимо уяснить, что разброс фенотипических значений существенно возрастает в типичной среде, достигает максимума в обогащенной среде, но в обедненной среде фенотипическое выражение определенного признака у индивидуума варьирует незначительно.

условные
фенотипические
значения

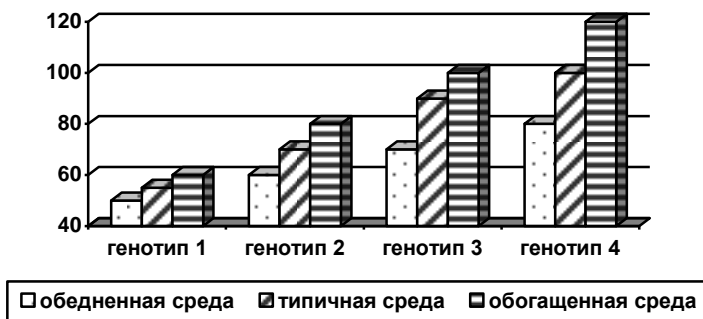


Рисунок 3. Схематическое изображение зависимости фенотипических значений от типов Генотипа и Среды, в которой генотип развивается, иллюстрация понятия «диапазон реакции» как разницы фенотипического значения данного генотипа в обедненной и обогащенной средах

Рассмотрим различия в понятиях «норма» и «диапазон» реакции, для этого используем гипотетический пример, касающийся фенотипического признака, который отражает какие-то специфические способности у индивидуума. Предположим, что существует 4 Генотипа (1,2,3 и 4) и все эти генотипы будут помещены в разные типы сред, которые отличаются друг от друга по уровню разнообразия и обогащенности. Схематически это можно представить так, что по оси абсцисс отложить «уровни» среды, а по оси ординат – условные фенотипические значения (рис3). Как видно из представленного рисунка в обедненной среде разброс фенотипических значений признака будет относительно мал, и тогда четыре генотипа проявляются в фенотипах, которые мало отличаются друг от друга. Однако в типичной среде разброс фенотипических значений существенно возрастает и достигает максимума в обогащенной среде. Именно разницу между фенотипическими значениями данного генотипа по определенному изучаемому признаку в обедненной и обогащенной средах называют диапазоном реакции данного генотипа (ДР генотипа).

Необходимо уяснить, что понятие диапазон реакции подразумевает сохранение рангов фенотипических значений генотипов в разных средовых условиях. Например, Генотип₁ ассоциируется с низкими фенотипическими значениями и в

обедненной, и в обогащенной средах, в то время как Генотип₄ является «процветающим» в любой среде при оценке конкретного психологического признака у индивидуума. При этом соответственно для Генотипа₁ диапазон реакции – наименьший, а для Генотипа₄ – диапазон реакции наибольший.

При интерпретации понятия «диапазон реакции» следует предполагать следующее: существующие генотипы отличаются друг от друга таким образом, что фенотипические преимущества каждого из генотипов постоянны, а фенотипические различия, ассоциируемые с каждым из генотипов, становятся все более заметны по мере того, как среда становится все более благоприятной для развития данного фенотипического признака. Если взять в качестве примера математические способности, но носители Генотипа₄ будут проявлять их, как и в обедненной среде, так и в обогащенной среде, но при этом уровень математических достижений будет тем выше, чем благоприятнее будет среда. Напротив, носители Генотипа₁ будут иметь наименьшие фенотипические значения этого признака в любой среде и при переходе из одних средовых условий на другие фенотипические изменения по данному психологическому признаку (математические способности) будут незначительными.

При изменении средовых условий на обогащенные фенотипическое значение Генотипа может резко и линейно возрастать. Примерами подобной ситуации могут стать музыкальные и артистические способности: для развития своих природных (генетически детерминированных) задатков ребенку необходимо овладеть мастерством, пройти обучение в обогащенной среде, в то время, как обедненная и типичные среды таких благоприятных условий для становления и совершенствования определенных способностей не создают.

Таким образом, можно заключить, что понятие нормы реакции – это более общее понятие, поскольку не позволяет сделать никаких предположений о сохранении рангов фенотипов в разных средах. А для понятия же диапазон реакции вводится допущение об определенном ранговом порядке фенотипов (и, соответственно, генотипов) в зависимости от разных (варьирующих) средовых условий, в которых по-разному могут проявляются фенотипические особенности индивидуума.

Антропология на сегодняшний день не располагает аналитическими средствами, которые позволили бы нам предположить, что произойдет с индивидуумом, являющимся носителем данного генотипа, если он будет помещен в среду,

отличающуюся от предыдущей. Поэтому определение нормы реакции – это задача в основном экспериментальная: генетически одинаковые организмы (чистые линии животных, растений) помещаются в разные среды, а фенотипы, развивающиеся в результате взаимодействия генотипа и различных сред, тщательно изучаются по различным фенотипическим признакам. Задача определения того набора сред (благоприятных или нет), который приводит к разным фенотипическим проявлениям одного и того же генотипа, то есть определение нормы реакции данного конкретного генотипа у человека, чрезвычайно сложна. Для этого необходимо некоторое количество генетически идентичных особей (группы идентичных близнецов – пятерняшек, шестерняшек), родители которых согласились бы различить детей при рождении и растить в разных условиях.

Задача создания генетически идентичных человеческих организмов в настоящее время реально осуществима (клонирование), но с точки зрения этики такой эксперимент в цивилизованном обществе вызывает принципиальные возражения.

Сложна и задача определения тех параметров среды, которые были бы наиболее благоприятны для развития изучаемого психологического признака у человека, в особенности это касается черт характера, а также проявлений личности, специфических способностей. Сравнительно легче решаются проблемы медицинской генетики, когда в ряде случаев можно указать, что необходимо исключить в условиях среды с целью профилактики развития заболеваний с наследственной склонностью (предрасположенность).

Психогенетике еще только предстоит получить сведения о том, какие конкретные средовые условия существенны для развития того или другого психологического признака, а какие нет; что является оптимальной средой для максимального фенотипического проявления того или другого индивидуального (психофизиологического) признака, детерминируемого генотипом. Норма реакции – это понятие, которое подчеркивает саму идею взаимодействия вовлеченных в индивидуальное развитие человека факторов генотипа и среды. Последнее исключительно важно для аномалий (отклонений в поведении, виде агрессивности, тревожности).

Конкретный фенотип представляет собой реализацию конкретного генотипа в конкретных средовых условиях в соответствии с его нормой реакции, но процесс этого взаимодействия чрезвычайно сложен. Важно помнить, что при интерпретации психогенетических данных любое искусственное расчленение и выделение либо генотипических либо средовых влияний на формирующийся организм

с его индивидуальными психофизиологическими особенностями является не только упрощением понимания этих влияний, но принципиальной ошибкой, поскольку отвергает генотип-средовые взаимодействия.

Таким образом, можно заключить, что *генотип однозначно не определяет фенотип, что объясняется разной чувствительностью генотипов к среде: чем выше чувствительность данного генотипа к среде, тем выше фенотипическая дисперсия, обусловленная особенностями среды.*

Для того, чтобы правильно описать сравниваемые генотипы, недостаточно сказать, что они определяют разные фенотипы. Необходимо сравнивать генотипы по характерным для них «нормам реакции». Генотипы существенно отличаются по их чувствительности к средовым воздействиям, и поэтому можно определить, что норма реакции – это специфический характер реакции данного конкретного генотипа на изменение окружающих условий в среде (общесемейной, индивидуальной).

Фенотипические различия между людьми объясняются, по крайней мере, двумя причинами: во-первых, люди отличаются друг от друга своими генотипами - это приводит к возникновению генотипически обусловленной изменчивости; во-вторых, каждый человек развивается в особенных средовых условиях, это приводит к возникновению средовой изменчивости.

Общая изменчивость в популяции и характеризующая ее величина общепопуляционной дисперсии будет складываться из двух составляющих: одна из них – это различия между генотипами, выражающиеся в различиях между средними значениями определенного психологического признака у обладателей отдельных генотипов; другая – это различия внутри каждого из генотипов, которые определяются средовыми влияниями. Средовая составляющая общепопуляционной дисперсии складывается из отдельных средовых дисперсий внутри каждого генотипа.

Итак, общепопуляционная дисперсия фенотипических психологических признаков состоит из средовой дисперсии внутри отдельных генотипов и генетической дисперсии, которая возникает за счет различий между генотипами.

Таким образом, фенотипическая изменчивость в психологических признаках популяции складывается из генетической и средовой изменчивости; то есть фенотипическая популяционная дисперсия признака представляет собой сумму его генетической и средовой дисперсий, наблюдается совместный вклад генотипа и среды в

количественную изменчивость фенотипических признаков. Генетическая и средовая дисперсии выступают как составляющие популяционной фенотипической дисперсии определенных психофизиологических признаков у человека.

2.3 Два методологических подхода к анализу связей между генотипом и фенотипом

Важно уяснить, что между генотипом и фенотипом нет непосредственной зависимости, т.е. между определенным геном и первичным биохимическим проявлением его функционирования в виде синтеза какого-либо белка, с одной стороны, и влиянием этого гена на поведенческие реакции, с другой, прямого соответствия не прослеживается. Влияние гена на психофизиологические особенности индивидуума, его поведенческие реакции имеют опосредованный характер – это результат сложных сопряженных биохимических процессов. Непосредственное биохимическое проявление функций гена в синтезе определенного нейроспецифического белка) и результат его воздействия на психологические особенности личности разделены «горным хребтом» целого ряда промежуточных молекулярных событий, на геномном и клеточном уровнях характером протекания метаболических процессов в определенных нейроструктурах ЦНС и кроме того тесным образом связаны с особенностями интегративной деятельности мозга каждого индивидуума.

Для изучения сложной зависимости между генотипом и поведением (или фенотипом) исследователи используют два основных методологических подхода. Различие этих подходов заключается в том, какой начальной точкой будет определяться направление движения: первый подход предполагает движение от фенотипа к генотипу; второй – от генотипа к фенотипу.

Начиная движение от наблюдаемого фенотипа, исследователь, прежде всего, удостоверяется в том, что анализируемый психологический признак действительно подвержен влиянию со стороны данного гена, и только затем переходит к изучению генотипа. В рамках этого трудоемкого и биотехнологически трудного подхода сначала изучаются законы наследственной передачи анализируемого признака, затем характеризуется ген (составление генетических карт хромосом), который детерминирует развитие этого признака. В дальнейшем изучают генный продукт (определенный белок), в частности его нейротропную активность и его модулирующие эффекты на психику и в том числе и влияние на поведенческие

реакции (экспериментальные исследования на животных и добровольцах).

Второй подход предполагает противоположное направление движения – от гена (генов) к фенотипу. Данная аналитическая стратегия заключается в локализации гена, определении его структуры, описании его нуклеотидов. Знания последовательности пар нуклеотидов на участке ДНК, функция которого не известна, позволяет сделать вывод о последовательности аминокислот в белке, за синтез которых этот участок ДНК ответственен. Зная такую последовательность аминокислот можно синтезировать искомым белок, а затем ввести его животному с целью изучения его функций (возможное влияние на поведение). Инъекция чужеродного белка вызывает образование у животного специфических антител, в частности к определенным нейроструктурам ЦНС, что уже дает возможность определить в каких нейрональных клетках синтезируется изучаемый белок и какова его специализированная функция. Более того, зная нуклеотидную структуру гена, ответственного за продукцию изучаемого белка, представляется возможность исследования искусственных мутаций гена. Используя искусственную мутацию гена, можно изменять структуру изучаемого белка, что предоставляет возможность проследить те изменения в фенотипе, которые вызываются такими мутациями определенного гена, частности изменения отдельных психофизиологических особенностей индивидуума и поведения в целом.

Психогенетика, развивается на стыке дифференциальной психологии и генетики, и поэтому характеризуется двойственностью своих исследовательских задач; но задачи собственно генетические и собственно психологические пересекаются. Конечной целью генетического исследования психофизиологического статуса организма человека является идентификация генов, ответственных за формирование тех или иных поведенческих признаков, (определение их положения на хромосомной карте и описание генов, а также их продуктов белков, синтез которых они детерминируют). Отсутствие продуктов этого гена – носителя определенного поведенческого признака – в организме человека или обнаружение корреляции между мутацией гена и именем анализируемого признака служат свидетельством того, что найденный ген (гены) вовлечен в формирование и (или) фенотипическое проявление анализируемого поведенческого признака.

После того, как ген картирован и его продукт описан, изучение белка, синтез которого контролируется данным геном, может привести

к пониманию нейрофизиологического механизма формирования и проявления изучаемого поведенческого признака у индивидуума.

Исследование и понимание нейрофизиологических механизмов, которые лежат в основе фенотипического проявления изучаемого поведенческого признака, в свою очередь, позволит в будущем разрабатывать программы профилактических мер, которые направлены на:

Уменьшение или полное исключение негативного воздействия тех специализированных белков, в том числе и нейроспецифических белков, которые синтезируются в результате патогенных мутаций исследуемого гена и повышают риск развития аномий;

Усиление благоприятного влияния тех специализированных белков, синтез которых детерминирован исследованным геном, для оптимизации психической деятельности человека, включая развитие интеллекта и определенных когнитивных способностей у индивида.

В конечном итоге, уяснив то, каким образом исследуемый ген вовлечен в инициирование и развитие тех или патопсихологических проявлений, в недалеком будущем можно будет разработать специальные оздоровительные программы психогенетического плана, позволяющие заменять патогенные аллели-мутанты новыми, «здоровыми» вариантами генов, контролирующими формирование определенных поведенческих признаков.

Конечной целью психологического исследования является понимание этиологии, структуры и нейропсихологической основы формирования анализируемого признака, обнаружение значимых факторов, влияющих на его индивидуальное проявление и тех характеристик среды (культурной, социальной, групповой, семейной, индивидуальной), которые значимо влияют на развитие данного поведенческого признака.

Психогенетические исследования подчиняются обем вышеуказанным целям; изучая генотип и среду в непрерывном их взаимодействии, они объединяют в себе методологические подходы и методический инструментарий таких современных наук как дифференциальная психология и антропогенетика.