

**Дегтяренко Т. В.**

**Коджебаш В. Ф.**

# **АНТРОПОГЕНЕТИКА**

**ДЛЯ ПСИХОЛОГОВ**

**Учебник**

Одесса

2106

УДК 575  
ББК 28.04  
Д26

*Рекомендовано к печати Ученым советом  
Южноукраинского национального педагогического университета  
имени К. Д. Ушинского (протокол № 1 от 30.08.2016 г.)*

**Рецензенты:**

**Гречанина Юлия Борисовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета;

**Санникова Ольга Павловна** – доктор психологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующая кафедрой общей и дифференциальной психологии Южноукраинского национального педагогического университета имени К. Д. Ушинского;

**Аймедов Константин Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психологии и социальной помощи Одесского национального медицинского университета

**Дегтяренко Т. В.** Антропогенетика : учебник [для студентов психолого-педагогического профиля] / Т.В. Дегтяренко, В.Ф. Коджебаш. – Одесса: ФООП Бондаренко М.О., 2016. – 268 с.

ISBN

Учебник содержит фундаментальные знания в области антропогенетики – освещает вклад современной молекулярной генетики и нейробиологии в понимание природы межиндивидуальной вариативности фенотипических личностных особенностей.

Для студентов психолого-педагогического профиля, специалистов, преподавателей и широкого круга читателей, интересующихся комплексом наук о Человеке.

**УДК 575  
ББК 28.04**

ISBN

© Дегтяренко Т.В., Коджебаш В.Ф., 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. АНТРОПОГЕНЕТИКА КАК НАУКА .....	8
1.1. Предмет, задачи и методы антропогенетики .....	8
1.2. Психогенетические аспекты антропологии .....	14
1.3. История развития антропогенетики.....	22
ГЛАВА 2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РЕАЛИЗАЦИЮ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА .....	30
2.1. Структурные компоненты клетки и их функциональное значение.....	30
2.2. Молекулярная организация носителей генетической информации .....	38
2.3. Взаимосвязь происхождения клетки и вирусов .....	52
2.4. Наследование генетической информации.....	57
2.5. Генетическая уникальность индивида. Кариотип человека.....	63
2.6. Механизмы реализации генетической информации в фенотипе .....	69
2.7. Генетическая популяция. Понятие нормы и диапазона реакции; подходы к анализу связей между генотипом и фенотипом человека .....	74
ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ И ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА .....	87
3.1. Классические законы наследственности .....	87
3.2. Основные генетические механизмы менделевской генетики .....	95
3.3. Генетические основы изменчивости.....	113
3.4. Механизмы спонтанного и индуцированного мутагенеза. ....	122
3.5. Экологические аспекты мутагенеза и радиационный стресс.....	131
3.6. Биоэтические аспекты мутагенеза в концепте ноосферного развития .....	138
ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОНТОГЕНЕЗА .....	150
4.1. Общие закономерности индивидуального развития с позиций антропогенетики .....	150

4.2. Генетическая преддетерминация специализации клеток в онтогенезе .....	157
4.3. Дифференцированная активность генов и её регуляция в процессе индивидуального развития.....	161
4.4. Влияние космофизических факторов на процессы раннего онтогенеза .....	172

**ГЛАВА 5. ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ И СОВРЕМЕННЫЕ  
МЕТОДЫ АНТРОПОГЕНЕТИКИ.....186**

5.1. Феноменология геномного импринтинга и ее значение для антропологии .....	186
5.2. Значение геномного импринтинга в онтогенезе и в инициации заболеваний человека .....	189
5.3. Генетическая детерминация пола и гендерных различий .....	201
5.4. Современные методы изучения наследования фенотипических признаков человека.....	212
5.5. Картирование генома человека .....	222

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	233
МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ для проведения практических занятий ..	242
ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ .....	257
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	266

## Введение

Антропогенетика является фундаментальной наукой естествознания и комплекса наук о Человеке, она получила интенсивное развитие в последние десятилетия и быстро набирает темпы дальнейшего прогрессирования. Эта область знаний разрабатывает важные прикладные проблемы человечества, поскольку изучает: генетические последствия загрязнения окружающей среды (экосферы человека); результаты смешивания генофондов различных популяций и изолятов; подходы к диагностике, профилактике и лечению наследственных заболеваний; патогенез пренатальной патологии; закономерности наследования психофизиологических особенностей индивидуумов; относительное соотношение социальных и биологических факторов (вклад средового и наследственного) в становлении и развитии психологических качеств Личности; роль генетических факторов в развитии дизонтогений и психопатических расстройств.

Таким образом, антропогенетика как фундаментальная область естествознания имеет важное практическое значение для решения актуальных проблем эволюции вида *Гомо сапиенс*, экологии, валеологии, нейробиологии, возрастной физиологии, психофизиологии, дифференциальной психологии, современной медицины, педагогики и социологии,

Человек является составной частью биосферы и главным действующим лицом ноосферных преобразований на планете, и поэтому изучаемые антропогенетикой универсальные закономерности протекания биологических процессов в специализированных структурах организма имеют первостепенную значимость для антропологии, биологии и естествознания в целом.

Человек как объект генетического исследования имеет исключительные особенности, которые связаны с его уникальными психофизиологическими характеристиками, качествами Личности, а также с его биосоциальной и духовной сущностью. Эти уникальные особенности обуславливают необходимость поиска разнообразных методологических подходов к проведению сложного генетического анализа и совершенствованию методов проведения антропогенетических исследований.

В настоящее время естественный отбор как главный фактор эволюции уже не играет ведущую роль в развитии человеческого общества (в отличие от других обитателей планеты Земля). Ведущее значение для человека приобрели следующие эволюционные факторы: мутационный процесс, дрейф генов вследствие усилившейся миграции населения, социокультурные и этнопсихо-

логические установки, а также стремление индивидов к духовному совершенству. Следует подчеркнуть приоритетное значение сигнальной наследственности, благодаря которой осуществляется передача коммуникативного опыта от одного поколения к другому; к настоящему времени установлена значимая генетическая детерминация восприятия различных сенсорных информационных сигналов, становления вербальных функций и адаптивных форм поведения. В последние годы интенсивно исследуется феноменология геномного импринтинга (запечатлевания), в частности, роль мужских и женских генов в детерминации фенотипических признаков человека. Социальная эволюция человека опирается на фундаментальные механизмы биологической эволюции, что существенно влияет на становление психологических функций в онтогенезе и при этом обеспечивает закрепление позитивных тенденций развития человечества в целом.

Для современного естествознания характерно существенное сближение и взаимообогащение молекулярной генетики, онтогенетики, генетической психофизиологии и психогенетики, что обусловило прогрессирующие развитие антропогенетики. В связи с этим целесообразной явилась систематизация в адаптированном для студентов психолого-педагогического профиля виде основных положений антропогенетики.

Настоящий учебник содержит следующие разделы:

1. «Антропогенетика как наука» – изложены предмет, задачи, методы и история развития антропогенетики, а также психогенетические аспекты антропологии.
2. «Молекулярно-генетические механизмы, обеспечивающие реализацию фенотипических особенностей человека – освещены молекулярная организация носителей генетической информации, генетическая уникальность индивида и механизмы реализации генетической информации в фенотипе.
3. «Основные закономерности наследования» – представлены классические законы наследственности на примере нейродегенеративных заболеваний, различные синдромы, относящиеся к менделевской генетике и генетические основы изменчивости.
4. «Генетическая регуляция онтогенеза», в котором рассмотрены общие закономерности индивидуального развития с позиций антропогенетики, а также влияние космофизических факторов на процессы раннего онтогенеза.
5. «Геномный импринтинг и современные методы антропогенетики» – данный раздел раскрывает феноменологию геномного импринтинга, генетическую детерминацию пола и гендерных различий, а также освещает

современные методы изучения наследования фенотипических признаков человека.

Данный учебник содержит «Общее заключение» по курсу «Антропогенетика для психологов», в котором представлены иерархические уровни изучения фенотипических признаков человека и соответствующие им методы исследования, подчеркнута междисциплинарное значение генетической психофизиологии и указаны перспективы развития антропогенетики.

После изложения теоретического материала и общего заключения по учебному курсу даются методические материалы для проведения практических занятий по антропогенетике. Кроме того, учебник содержит вопросы для самоконтроля после каждой главы, терминологический словарь, а также список основной и дополнительной литературы.

Вышеуказанные разделы учебника позволяют студентам психолого-педагогического профиля овладеть необходимыми фундаментальными знаниями в области антропогенетики и получить следующие концептуальные представления:

- о молекулярной организации носителей генетической информации и генетической уникальности индивида;
- о механизмах реализации генетической информации в фенотипе и генетических основах изменчивости;
- об универсальных генетически детерминированных механизмах регуляции психофизиологических процессов в организме;
- о вкладе современной молекулярной генетики и нейробиологии в понимании природы межиндивидуальной вариативности фенотипических личностных особенностей.

Представленный учебник может быть полезен специалистам и преподавателям, избравшим сферой своей профессиональной деятельности естествознание, гуманитарные науки, антропологию, психологию и превентивную педагогику, а также широкому кругу читателей, интересующихся комплексом наук о Человеке.

## Глава 1. АНТРОПОГЕНЕТИКА КАК НАУКА

### 1.1. Предмет, задачи и методы антропогенетики

Антропогенетика является значимой частью генетики, поскольку изучает собственно нашу с Вами генетику, т.е. генетику *Homo sapiens* как биологического вида (*antropos* – человек).

Годом рождения генетики считают 1900-й, когда одновременно и независимо друг от друга Г. де Фриз (Нидерланды), К. Корренс (Германия) и Э. Чермак (Австрия) повторно открыли основные законы наследования, опубликованные Г. Менделем еще в 1865 году, но которые остались без внимания научной общественности. Термин "генетика" в 1906 году был предложен английским ученым В. Бэтсоном (от греч. *genetic* – порождающий, происходящий от кого-то) и именно этот исследователь определил генетику как науку, изучающую физиологию наследственности и изменчивости – двух универсальных свойств живой материи.

Наследственность – это свойство родителей передавать свои признаки и особенности развития следующему поколению. Она обеспечивает определенную консервативность живой материи благодаря наличию материальных носителей наследственности – генов. Наследование – это процесс передачи генов (и соответственно признаков) потомкам. Ген – это единица наследственности, которая определяет отдельный наиболее элементарный признак индивида, реализуемый специализированными полипептидами. С точки зрения молекулярной генетики, ген – это отрезок (фрагмент) молекулы ДНК или и-РНК, несущий генетическую информацию об элементарной функции или признаке организма.

Изменчивость – это также универсальное свойство живой материи, которое заключается в изменениях структуры и комбинаций наследственных задатков (генов), что может проявляться или не наблюдаться в индивидуальных траекториях развития организма.

**Целью** антропогенетики является: 1) выявление механизмов наследственности и изменчивости (фундаментальное направление); 2) поиск путей практического использования установленных общебиологических закономерностей в интересах человека (прикладное направление).

Основные проблемы антропогенетики и соответствующие разделы генетики представлены в таблице 1.1.

### Основные проблемы антропогенетики и разделы генетики

Основные проблемы антропогенетики		Соответствующие разделы генетики
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитологическая и молекулярная организация носителей генетической информации</li> <li>• Хранение, защита и передача потомкам генетической информации, закономерности наследования</li> <li>• Реализация генетической информации в клетке, взаимодействие генов</li> <li>• Изменения генетической информации (механизмы изменчивости)</li> <li>• Поиск путей и методов искусственного вмешательства в механизмы наследования и изменчивости</li> <li>• Создание научных основ эволюционного учения</li> </ul>	I	Общая генетика Цитогенетика Молекулярная генетика Генная инженерия Генетика популяций Математическая генетика Сравнительная генетика.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Генетические механизмы и регуляция индивидуального развития</li> </ul>	II	I раздел + Иммуногенетика Онтогенетика
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сравнительное изучение генетики антропоидов</li> </ul>	III	I и II разделы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синтез новых форм организмов, получение их высокопроизводительных клонов в интересах человека</li> </ul>	IV	Прикладная генетика животных, растений и микроорганизмов
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Генетические основы охраны здоровья (этиология наследственных болезней и заболеваний с наследственной предрасположенностью; генетически детерминированная индивидуальная реактивность на лекарственные препараты и психотропные средства)</li> </ul>	V	III раздел + Медицинская генетика Фармакогенетика Психофармакогенетика
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изучение генетических аспектов поведения животных и человека, создание научных основ <i>психогенетики</i></li> </ul>	VI	III и V разделы + Психогенетика онтогенеза, дизонтогенеза и психопатических расстройств
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Генетические аспекты экологии и охраны природы (сохранение генофонда этносов биологического разнообразия планеты)</li> </ul>	VII	III и V разделы + Экогенетика

Наследственность и изменчивость исследуются на разных иерархических уровнях организации живой материи: молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом, органном, системном, организменном, психофизиологическом, психогенетическом и популяционном. Так, например, структуру гена и его непосредственную функцию можно определять на уровне молекулы ДНК, хотя непосредственно наследование и проявление функционирования гена исследуют на основе изучения отдельных тканеспе-

цифичных белков и/или фенотипических признаков человека (биохимические, морфофункциональные и психофизиологические особенности). Именно поэтому антропогенетика наряду с генетическим анализом широко использует методы молекулярной биологии, цитологии, биохимии, иммунологии, психофизиологии и ряда других наук. Следует отметить тесную связь антропогенетики с другими биологическими дисциплинами, поскольку изучение генетики микроорганизмов, вирусов, отдельных животных и растений имеет важное теоретическое и прикладное значение.

Исследование генетики человека связано с *большими трудностями*, основные причины которых заключаются в следующем:

- невозможность экспериментального скрещивания;
- медленная смена поколений;
- малое количество потомков в каждой семье;
- сложный кариотип человека: большое число групп сцепления.

Однако, несмотря на существенные затруднения, генетика человека успешно развивается. Невозможность экспериментального скрещивания компенсируется тем, что исследователь, наблюдая обширную человеческую популяцию, может брать из тысячи брачных пар именно те, которые необходимы для генетического анализа.

*Преимущества человека как генетического объекта таковы:*

- наличие большого количества особей в человеческих популяциях;
- возможность международного сотрудничества генетиков и обмен информацией;
- фенотипически и клинически человеческий организм изучен лучше других объектов;
- разработка и внедрение специальных методов для преодоления трудностей изучения генетики человека; например: метод гибридизации соматических клеток позволяет экспериментально изучать локализацию генов в хромосомах и проводить анализ групп сцепления.

При изучении генетики человека используются следующие **методы**:

- генеалогический (анализ родословных);
- близнецовый;
- популяционно-статистический;
- дерматоглифический;
- биохимический;
- цитогенетический;
- гибридизации соматических клеток;

- генетического моделирования.

**Близнецовый метод** исследования заключается в изучении развития признаков у близнецов. Близнецовые пары человека – замечательный материал для разработки общебиологической и практически очень важной проблемы: выяснение роли наследственности и среды в развитии определённых признаков. Изучение однояйцовых близнецов в течение всей их жизни, особенно когда они живут в разных условиях, даёт много ценных сведений о роли среды в развитии физических и психических свойств. Близнецовый метод даёт возможность также выяснить наследственную предрасположенность человека к заболеваниям.

**Цитогенетический метод** основан на исследовании особенностей хромосомного набора (кариотипа) организмов. Изучение кариотипа позволяет выявлять мутации, связанные с изменением как числа хромосом, так и структуры отдельных из них. *Кариотип исследуют в клетках на стадии метафазы*, потому что в этот период клеточного цикла структура хромосом выражена наиболее четко. Этот метод применяют и в систематике организмов (кариосистематика). Так, многие виды-двойники (виды, которые трудно, а иногда даже невозможно распознать по другим особенностям) различают по хромосомным наборам. Такие случаи известны среди насекомых, земноводных и грызунов. Например, в 30-е годы XX в. ученые обратили внимание на различную частоту заболеваний *малярией* в расположенных рядом местностях. Исследование *кариотипа малярийного комара* показало, что это не один вид, как считали ранее, а комплекс видов-двойников, одни из которых переносят возбудителей малярии, а другие – нет. Детально метод кариотипирования (изучение хромосомного набора человека) и другие методы антропогенетики будут изложены в Главе 5.

**Популяционно-статистический метод** позволяет изучать частоты встречаемости аллелей в популяциях организмов, а также генетическую структуру человеческих популяций. Кроме генетики популяций, его применяют и в медицинской генетике для изучения распространения определенных аллелей среди людей (главным образом тех, которые определяют развитие тех или иных наследственных заболеваний). Для этого выборочно исследуют часть населения определенной территории и статистически обрабатывают полученные данные. Например, было выявлено, что аллель, который определяет *дальтонизм* (нарушение восприятия цвета) встречается у 13% женщин (из них болезнь проявляется только в 0,5%) и у 7% мужчин (болеют все).

**Биохимический метод.** С помощью него удается выявить причины многих патологических состояний человека, которые обусловлены нарушениями нормального хода обмена веществ. При этом предпринимаются попытки установить тот мутантный ген, который ответственен за искажение биосинтеза гормонов, нейромедиаторов, цитокинов иммунологической защиты нейроспецифических белков, ферментов.

**Генеалогический метод** заключается в изучении наследования признаков путем составления и анализа родословных. Этот метод можно применить, если есть прямые родственники – предки того, кто имеет наследственный признак (*пробанд*) по материнской и отцовской линиям во многих поколениях, или тогда, когда известны потомки пробанда в нескольких поколениях. Анализ родословных осуществляется с учетом генетических закономерностей и использованием генетических расчетов. На основе хорошо составленной родословной можно определить: тип наследования, генотип многих лиц родословной, вероятность рождения детей с наследственной аномалией. Генеалогический метод используют и как метод диагностики наследственных болезней, что имеет важное значение при проведении медико-генетических консультаций с родителями.

**Метод дерматоглифики.** Суть метода заключается в анализе кожных узоров (рисунков) на ладонях и стопах. Метод наиболее информативен при наличии хромосомных синдромов, когда выявляются дистальный осевой трирадиус, избыток дуг на пальцах, отсутствие дистальной межфаланговой складки, радиальные петли на I, IV и V пальцах. Например четырехпальцевая (обезьянья) складка при болезни Дауна на коже ладоней у ребенка отмечается в 40-60% случаев. В настоящее время метод дерматоглифики широко применяется в антропогенетике и с успехом используется в *судебной медицине*.

**Основным методом генетики** является **генетический анализ**. Этот метод сочетает в себе возможности специфического для генетики гибридологического анализа с другими методическими подходами: искусственным получением мутаций, цитологическими, биохимическими, молекулярно-генетическими и другими исследованиями. Метод гибридологического анализа заключается в гибридизации и количественном учете расщепления признаков в потомстве следующих поколений. В завершённом виде этот метод был предложен Г. Менделем, который впервые использовал количественный подход при исследовании последствий скрещиваний и построении гипотез для объяснения результатов этих скрещиваний. С тех пор математический метод исследования, который предполагает сравнение коли-

чественных данных опыта с теоретически ожидаемыми, стал неотъемлемой составляющей генетического анализа. Цитологический подход используется при изучении клетки как носителя и главного функционального элемента реализации генетической информации. Исследование строения хромосом вместе с гибридологическим анализом лежит в основе цитогенетики.

Антропогенетика активно использует методы всех наук естествознания: физики и биофизики, химии и биохимии, молекулярной биологии и иммунологии, микробиологии и вирусологии нейробиологии и психофизиологии, а также других наук, которые обогащают генетику человека и сами обновляются в свете ее достижений.

Несмотря на то, что генетика как самостоятельная наука развивается немногим более 100 лет, – за этот небольшой отрезок времени она прошла победный путь от простого осмысления огромной фундаментальной значимости ранее открытых законов Г. Менделя к глубокому пониманию явления наследственности и изменчивости на молекулярном уровне и эффективного вмешательства в структуру и функцию геномов в интересах человечества.

Успехам во всех направлениях антропогенетика обязана кропотливой работе выдающихся ученых мира, среди которых рядом с именами Г. Менделя, А. Вейсмана, Т. Моргана, В. Йогансена стоят имена Н. К. Кольцова, Ю. А. Филипченко, Н. И. Вавилова, А. С. Серебровского, С. С. Четверикова, Н. В. Тимофеева-Ресовского, Г. Д. Карпеченко, Б. Л. Астаурова, С. М. Гершензона, П. П. Лукьяненко, В. С. Пустовойта, В. Н. Тоцкого и многих других отечественных ученых.

Достижения генетики и антропогенетики в частности имеют большое мировоззренческое значение, потому что они составляют теоретическую основу эволюционного учения; именно эти науки открывают путь к познанию сущности жизни и раскрывают природу индивидуальности Личности. Следует подчеркнуть существенное практическое значение антропогенетики для человечества, потому что она имеет непосредственное отношение к разработке социокультурных, этнических и экологических проблем, а также к решению актуальных вопросов охраны физического и психического здоровья. Сегодня профессиональная подготовка квалифицированных валеологов и реабилитологов, психологов и педагогов немыслима без знания основ антропогенетики.

## 1.2. Психогенетические аспекты антропологии

Влияние генетических особенностей человека на его психическое развитие опосредуется сложнейшей системой взаимосвязей и взаимоотношений, которые еще только будут прослежены и выявлены. В реальной жизни человека как индивидуума, живущего в социуме, биологическое настолько перекрывается социальным, что его долевое участие трудно оценить, но это отнюдь не исключает того, что биологическое создает фундаментальную основу для социального и является тем фоном, на котором строятся и протекают сложные психологические процессы. Значение психогенетических исследований для развития антропологии и дифференциальной психофизиологии трудно переоценить, но важно подчеркнуть и обратную позитивную значимость дифференциальной психофизиологии для антропогенетики как науки. Поэтому, принимая во внимание то, что основными особенностями генотипа человека являются гигантский генетический полиморфизм и наличие большого числа регуляторных генов-модуляторов, а также уникальность каждого человека по генетической конституции, следует полагать, что изучение природы индивидуальных различий людей в отношении динамических характеристик основных свойств нервной системы, психических функций, процессов и состояний, а также поведения в целом принципиально важно для развития антропогенетики как науки. В этом плане валидность генетических методов и тестов дифференциальной психодиагностики с проведением тщательного сопоставительного многофакторного анализа результатов психогенетических исследований имеет исключительную важность и перспективность для развития комплекса наук о Человеке.

**Психогенетика – это та область знаний, которая сформировалась на пересечении таких научных дисциплин, как биология развития и онтогенетика, с одной стороны, и комплекса наук о поведении человека - с другой.** При этом важна ее тесная связь с такими науками, как антропогенетика, нейропсихология, экологическая физиология, валеология, дифференциальная психология, этика.

Подробно не останавливаясь на проблемах медицинской психогенетики, необходимо упомянуть, что генетическая детерминированность наиболее распространенных психических заболеваний – олигофрении, эпилепсии, шизофрении – не вызывает сомнений. К настоящему времени известно более 300 заболеваний нервной системы, для которых доказана генетическая обуслов-

ленность. Что же касается психопатий, патологии характера и целого ряда психопатических расстройств, включая алкоголизм и другие наркотические синдромы, то эти проблемы в нашем обществе достаточно остры и их еще предстоит разрешить в контексте концептуальных положений антропогенетики.

Значимость и важность психогенетики для разрешения прикладных проблем антропологии и медицины несомненна. Эта наука призвана решать онтогенетические проблемы, прогнозировать развитие наследственно-обусловленных заболеваний ЦНС, психопатических расстройств, выявлять в связи с неблагоприятным воздействием средовых факторов (экологических и социальных) группы риска развития психических дисфункций, неадаптивных форм поведения и прогнозировать развитие многих распространенных патологических процессов, относящихся к болезням дезадаптации (атеросклероз, гипертония, сахарный диабет, онкологическая патология, аутоиммунные заболевания, аллергии), а также разрабатывать очень важные для социума и индивида проблемы профессиональной ориентации, развития творческого потенциала личности, обеспечения психологической устойчивости и адекватной социальной адаптации.

Основной задачей психогенетики стало изучение онтогенеза обширного класса биосоциальных функций организма человека, именуемых «поведением» в широком смысле этого слова. При этом подразумевается обеспечение связей и взаимодействия собственно индивидуального генотипа человека с окружающей его экологической и социальной средой. Было бы верным остановиться на термине «генетика поведения», если исследователь решает какие-то конкретные задачи генетического плана с сопоставлением в заданной, моделированной ситуации тех или иных конкретных поступков с исследованием типа наследования определенного признака при изучении локализации гена, ответственного за проявление этого определенного признака в фенотипе. Но сложные поведенческие акты, как правило, являются проявлением функционирования многих генов, как мы рассмотрим позднее, механизмы и взаимодействия которых трудноопределимы. Поэтому, когда решаются психологические проблемы, связанные со структурой человеческой индивидуальности, типологией и характеристиками индивидуального развития, адекватным и оправданным является использование термина «психогенетика».

Наличие у человека социальной преэмптивности, «программы социального наследования», «сигнальной наследственности» формирует наследование адаптивных форм поведения. Эти психологические признаки

свойственны только человеку, они передаются по наследству из поколения в поколение в разных социальных группах. Для диагностики и оценки многих психологических признаков у человека, в частности на нейронном и межсистемном уровнях, используются иные методологические приемы и методики исследований, которые вообще не применимы к животным, так как у них отсутствует такой уровень интегративного управления, как психонейроиммуномодуляция. К тому же речевая функция, мысли, чувства существенно модулируют механизмы нейроиммуноэндокринной регуляции интегративной деятельности мозга по обеспечению процессов мышления и творческой активности Личности. Психика человека, является открытой системой не только для взаимодействия с внешним миром и социальной средой, а и обладает способностью к самообучению и самосовершенствованию, что обеспечивает позитивные тенденции в индивидуальном развитии и прогресс в развитии человечества в целом. Всегда, изучая психологические особенности человека в их внешних, поведенческих проявлениях, объектом психогенетического исследования следует считать не саму эту особенность как присущую только человеку психологическую черту, а реализацию ее во внешнем поведении по форме. Поэтому термин «генетика поведения» целесообразно оставить только для изучения поведенческих реакций у животных.

Психогенетика как система знаний о наследовании психологических признаков появилась в 50-е годы XX века, но была скорее обещанием, чем реальностью: психологи стали использовать в своих исследованиях методы генетики, а генетики – разрабатывать проблемы генетики поведения. Однако уже к концу 70-х гг. профессиональным психологическим сообществом принято короткое и ясное обозначение – «психогенетика», и психогенетические подходы в настоящее время становятся средством, необходимым для понимания особенностей психической деятельности человека. К настоящему времени в современной немецкой литературе, когда говорят о человеке, также используется термин «психогенетика», а термин «генетика поведения» применяют только к исследованию поведения у животных. Принципиально важно подчеркнуть, что именно термин «психогенетика» содержательно обозначает изучение значимости генетических и средовых факторов, которые формируют межиндивидуальную вариативность конкретных психологических черт, а не поступков человека (единиц его поведения).

В связи с этим чрезвычайно важно отметить значение генетической нейрофизиологии и психофизиологии для разработки актуальных проблем психогенетики. Изучение генетической детерминированности особенностей

биоэлектрической активности мозга (паттерны ЭЭГ и ВП), механизмов нейроиммунноэндокринной регуляции, в том числе со стороны вегетативной (автономной) нервной системы, а также особенностей нейротрансмиттерных и гормональных взаимодействий, метаболической активности определенных нейроструктур ЦНС (нейронный уровень) является тем необходимым основополагающим базисом, на котором может строиться логика психогенетического исследования. Именно такая методология определяет возможность понимания этиологии человеческой индивидуальности с позиции исследования индивидуальных психофизиологических характеристик личности (растущего ребенка и взрослого).

Путь от гена к психологическому признаку (индивидуальной психологической черте) лежит через морфофункциональный уровень тех нейроструктур ЦНС, которые отвечают за проявление этого признака. Иными словами, в генотипе человека закодированы те специфические особенности функционирования его мозга и организма в целом, которые вместе со средовыми влияниями создают всё то разнообразие психофизиологических характеристик человека, включая его личностные свойства и качества (интеллект, темперамент, творческие способности), которые мы наблюдаем в действительности.

Поскольку организм человека активен и реактивен, а его мозг самоорганизующаяся, самосовершенствующаяся и самообучающаяся функциональная система, важность и значимость генетических элементов в организации поведенческого паттерна, психическую деятельность человека в целом следует рассматривать в контексте сопряженного взаимодействия нейроструктур неокортекса при участии модулирующих систем мозга (лимбическая система, ретикулярная формация мозга) с изменяющимися средовыми факторами. На протяжении всей жизни человека его психологические функции определяются генотипом, физиологической адаптацией и социальной адаптацией, а последние, в свою очередь, также являются интегрированным проявлением функционирования многих генов и результирующей их экспрессии (проявление в фенотипе их активности по степени выраженности того или иного психологического признака) под влиянием конкретных условий среды. При этом динамика психологических характеристик личности на всех этапах онтогенеза, включая его критические периоды, с одной стороны, генетически детерминирована, а с другой – активно модулируется средовыми факторами, в том числе и социальной сферы.

Особое место генетической психофизиологии в общей структуре психогенетических исследований, определяется той логикой, что все виды реактивности организма человека, его психическая деятельность в целом и организация поведенческого паттерна в частности, базируются на взаимодействии уникальных морфофункциональных структур генома человека с постоянно изменяющимися факторами среды (индивидуальной и общей). Результатирующей этого взаимодействия являются те конкретные психологические характеристики личности, которые проявляются на всех этапах жизни индивида. Другими словами, все виды психической деятельности человека не могут рассматриваться в отрыве от психофизиологических особенностей организма, поскольку определяются таковыми, а они, в свою очередь, в значительной мере детерминированы уникальным генотипом.

Непрерывное и интегративное взаимодействие модулирующих факторов среды с регуляторными элементами генома, влияющими на экспрессию генов (их проявление в фенотипе), обеспечивают адекватную физиологическую адаптацию, целенаправленную психическую деятельность и формирование адаптивных форм поведения человека. Несмотря на общеизвестность данного положения, соответствующих такой логике исследовательских программ в мире – единицы, но следует полагать, что изучение формирования особенностей психики человека должно, несомненно, основываться на методологических позициях антропогенетики и психогенетики, предметом исследований которых является изучение роли и определение участия тех генетических и средовых факторов, которые формируют межиндивидуальную вариативность конкретных психологических черт человека.

С позиций современной молекулярной генетики не существует социально «хороших» и социально «плохих» генов, есть только определенный индивидуальный генотип, который определяет те или иные индивидуальные особенности личности, а их развитие, реализация направляются, канализируются той средой, с которой данный человек активно взаимодействует как биологическое и социальное существо. Поэтому одна и та же генетически детерминированная личностная черта в зависимости от мотивов деятельности, влияния средовых факторов может получить и положительный, и отрицательный социальный смысл, найти различное выражение в поведенческих актах индивида.

Представляется принципиально важным еще раз подчеркнуть, что в общей логике психогенетического исследования необходимым звеном в по-

нимании человеческой индивидуальности являются генетическая нейрофизиология и психофизиология. Однако даже в настоящее время мало научных работ, раскрывающих генетическую детерминированность психофизиологических характеристик Личности по объективным критериям в сравнении с сугубо психологическими научными исследованиями. Дальнейшая перспектива интегративной антропологии состоит в реализации логики исследования механизмов взаимодействия четырёх основных взаимосвязанных уровней: Генотип → морфофункциональный уровень нейроструктур ЦНС (в том числе неокортекса) → психофизиологические характеристики индивида личностный → психотип. Такая логика предусматривает сопоставление валидных психогенетических и психофизиологических тестов, что позволит раскрыть механизмы, лежащие в основе межиндивидуальной вариативности психологических признаков человека.

Значимость психогенетики для антропологии следует рассматривать в рамках такой актуальной проблемы, как «соотношение биологического и социального в развитии человека». Эта проблема до сих пор во многом остается нерешенной, в том числе и в области психологического онтогенеза и дизонтогенеза. В настоящее время благодаря достижениям современной молекулярной генетики, иммуногенетики можно подойти к решению многих актуальных проблем антропологии, в том числе касающихся раскрытия механизмов взаимодействия генетических и средовых факторов, определяющих те или иные психофизиологические и психологические особенности индивида в процессе развития, а также особенности формирования его адаптивных возможностей и предрасположенности к развитию тех или иных заболеваний.

Диапазон реакций организма в ответ на поступающие сенсорные сигналы из экзосферы человека достаточно широк, но их спектр и адекватность во многом предопределены генетически детерминированными уникальными личностными. Прежде всего, это касается той стороны психики, которая отнесена к динамической, т. е. адекватность адаптивных реакций определяется теми динамическими характеристиками психики, которые соответствуют основным свойствам нервной системы индивида и присущи человеку – представителю такого совершенного вида как *Homo sapiens*.

Формирование адекватных адаптивных реакций организма основано на сопряженном взаимодействии его ведущих гомеостатических систем: нервной, иммунной, эндокринной, - что обеспечивает слаженность и сопряженность психической деятельности и функционирования механизмов нейроиммуномодуляции. При этом интегративная регуляция осуществляется

на всех иерархических уровнях организации психической деятельности человека – от молекулярно-генетического и клеточного до организменного и психофизиологического. Формирование стереотипных неспецифических адаптивных реакций предопределено генетически, но особенности строения генома человека (его «избыточность» и пластичность), процессы генетической изменчивости, в том числе и на нейронном уровне, создают морфофункциональную основу для дальнейшего совершенствования форм адаптивного поведения человека и всех видов его психической деятельности.

Прогресс в области антропогенетики и психогенетики возможен при комплексном сопоставительном анализе цитогенетических и психофизиологических исследований с обязательным включением объективных критериев оценки психологических характеристик индивида. Что же касается содержательной части психики, то все то, что характеризует человека как личность (мировоззрение, нравственные, этические ценности, мотивации, стремления, интересы), непосредственно не заложено в генотипе, а определяется в большей степени социальным опытом человека как личности.

Признанным феноменом является наличие сигнальной наследственности, которая присуща только человеку. При этом происходит передача от поколения к поколениям позитивных тенденций развития, они закрепляются в генотипе, что обеспечивает совершенствование адаптивных форм поведения и прогресс в развитии психики человека. В каких структурах мозга конкретно это находит отражение – еще предстоит выяснить, но необходимо уяснить, что генетические особенности интеллекта, памяти, творческие способности и психическая деятельность в целом предопределены характером протекания нейрофизиологических процессов в определенных структурах мозга, ответственных за ту или иную психофизиологическую характеристику личности. К настоящему времени доказана значительная роль наследственной обусловленности ряда поведенческих актов и сложных психических функций – сенсорного различения и энергетического обеспечения психомоторики. Выявленная генетическая детерминированность показателей лабильности нервных процессов, ЭЭГ покоя человека и вызванных потенциалов мозга, безусловно, создают тот фоновый генетический уровень, который будет определять индивидуальные психофизиологические характеристики личности. При этом определенные специализированные нейроструктуры неокортекса будут доминантными в формировании конкретных психологических признаков (личностных черт).

Человек является обладателем уникального набора генов, существующего в его геноме инвариантной, общей для представителей *Homo sapiens* частью генома. Поэтому каждый человек индивидуален и вместе с тем чем-то похож на другого. Кроме того, каждый человек – представитель той или иной культуры, этноса, профессиональной, возрастной группы, семьи и, одновременно он является носителем своего собственного, уникального сочетания всех этих факторов и личностного, тоже уникального индивидуального опыта. Подсчитано, что число возможных сочетаний генов человека составляет  $3 \times 10^{47}$ , тогда как число живущих на Земле людей за всю историю человечества составляет  $7 \times 10^{10}$ , что на десятки порядков меньше. Поэтому никогда не может быть двух людей с одинаковым набором генов. Каждый из нас психогенетически уникален. Что касается генетики поведения, в том числе и социальных аспектов, то каждый человек представляет собой уникальный психогенетический эксперимент в данных конкретных условиях, обстоятельствах жизни, цивилизации XXI века. Этот эксперимент уже никогда, нигде и ни с кем не повторится в истории человечества и Вселенной в целом.

Таким образом, к настоящему времени доказанными являются такие основные положения:

- индивидуальные различия являются неизбежной реальностью и на проявление фенотипических особенностей человека оказывают существенное влияние, как универсальные общебиологические закономерности, так психологические закономерности формирования Личности;
- индивидуальные особенности Личности являются достаточно устойчивыми в нейроонтогенезе и на всех этапах онтогенетического развития;
- межиндивидуальная вариативность психологических признаков оказывается различной у разных индивидуумов в разных возрастных группах, что отражает отличительные особенности нейродинамических перестроек в интегративной деятельности мозга при становлении исследуемых психологических функций индивида в онтогенезе.

В заключение следует указать, что дальнейшие разработки в плане изучения психогенетических аспектов антропологии являются актуальными и перспективными; основы психогенетики изложены в специальных научно-методических руководствах

### 1.3. История развития антропогенетики

Основным истоком антропогенетики также как и генетики является теория эволюции, разработанная в XIX веке Ч. Дарвином. Суть дарвиновской теории заключается в следующем: во-первых, у особей каждого вида наблюдается изменчивость по морфологическим и физиологическим признакам, причем эта изменчивость возникает случайным образом; во-вторых, эта изменчивость – наследуется; в-третьих, в связи с ограниченностью ресурсов, особи данной популяции борются за существование и наиболее приспособленные выживают и оставляют потомков, обладающих теми же признаками. В результате такого естественного отбора наиболее приспособленные особи данного вида продолжают жить, поскольку лучше адаптированы к условиям окружающей среды. Таким образом, в основе эволюции лежат три фундаментальных фактора – изменчивость, наследственность и естественный отбор. Выдающийся учёный Ч. Дарвин понимал, что феномен наследственности играет существенную роль в эволюционном процессе, и как мог на то время теорией пангенезиса объяснил этот феномен наличием «геммул».

До появления концепции Дарвина феномен наследственности практически не исследовался, хотя гипотезы о природе наследственности высказывались: в их основе лежал многовековой опыт выращивания культурных растений и разведения скота, и он показывал, что путем избирательного скрещивания можно улучшить сорта и породы. Давно было замечено, что у людей многие черты, включающие не только внешность, но и особенности поведения, передаются от родителей потомкам.

Публикация в 1859 году книги «Происхождение видов путем естественного отбора» произвела революцию в воззрениях ученых, и одним из важных последствий этого события стало пробуждение научного интереса к вопросу происхождения человека и понимание его принадлежности к животному миру. Ч. Дарвином была выдвинута идея приспособительного значения психики, и она имела большое значение для развития психологии. Открытые Ч. Дарвиным законы эволюции поставили перед психологией задачу определения движущих сил психического развития, сопоставления особенностей психики человека и животных. Прямое влияние оказала теория эволюции на теоретические концепции психологии: теория рекапитуляции, сформированная С. Холлом, основывалась на биогенетическом законе Э. Геккеля, согласно которому зародыши высших животных, в том числе и человека, повторяют, в

сокращенном виде эволюцию предшествующих животных форм. Согласно теории рекапитуляции, в ходе онтогенеза индивид проходит этапы эволюционного процесса и культурного развития человечества.

Периодизация развития генетики в Украине совпадает с историческими вехами ее становления и развития в СССР. **Начальный период становления генетики (1917-1934 гг.)** ознаменовался созданием первых научных школ. Значительной в этот период была деятельность ученых, способствовавших становлению новой науки, а именно: Н.К. Кольцова, Ю.А. Филипченко, Н.И. Вавилова, С.С. Четверикова, А.С. Серебровского). Зоолог, генетик, евгенист Н.К. Кольцов (1872-1940 гг.) возглавлял кафедру экспериментальной зоологии Московского государственного университета (1918-1930 гг.) и Центральную станцию по генетике сельскохозяйственных животных Наркомзема РСФСР (1919-1930 гг.), для работы в которой привлечен генетик, специалиста в области селекции животных А.С. Серебровского (1892-1948 гг.). Н.К. Кольцов был инициатором создания Института экспериментальной биологии (1917-1939 гг.), для руководства лабораторией генетики в котором пригласил в 1921 году энтомолога, генетика С.С. Четверикова (1880-1959 гг.).

В 1919 году генетик, евгенист Ю.А. Филипченко (1882-1930 гг.) начал преподавать генетику в Петроградском университете. В 1921 году ученый создал Бюро по евгенике (с 1926 года – Бюро генетики), к работе в котором пригласил будущего всемирно известного генетика, одного из авторов синтетической теории эволюции Ф.Г. Добржанского (1900-1975 гг.). С 1930 года Бюро было реорганизовано в Лабораторию генетики АН СССР, которой руководил выдающийся генетик, ботаник, географ, создатель современных научных основ селекции и учения о мировых центрах происхождения и эволюции культурных растений Н.И. Вавилов (1887-1943 гг.).

Николай Иванович с 1921 года возглавлял отдел прикладной ботаники и селекции (с 1930 г. Всесоюзный институт растениеводства – ВИР). Он пригласил генетика, специалиста в области селекции растений Г.Д. Карпеченко (1899-1941 гг.) к руководству отделом генетики ВИРа. К работе в лаборатории генетики АН СССР (с 1933 г. Институт генетики АН СССР) ученый пригласил ботаника, селекционера растений, специалиста в области экспериментального мутагенеза А.А. Сапегина (1873-1946 гг.), цитогенетика Г.А. Левитского (1878-1942). В 1934 г. Институт генетики АН СССР был переведен в Москву, где к его работе присоединились генетик, цитолог С.Г. Навашин (1896-1973) и генетик С.М. Гершензон (1906-1998).

Итак, в 20-е годы XX века генетика в СССР испытывала бурное развитие и имела хорошие перспективы. Однако **в последующий период «лысенковщины» (1934-1956 гг.)** в силу ряда негативных явлений развитие генетики в значительной степени было приостановлено. В эти годы происходила борьба сторонников классической генетики и советского «творческого» дарвинизма, которая завершилась в пользу последних во время печально известной августовской сессии ВАСХНИЛ 1948 года. Основной задачей организаторов этой сессии было уничтожить «реакционную суть менделизма-морганизма» и не оставить камня на камне от достижений генетической науки и их внедрения в практику сельского хозяйства, промышленности и медицины. Не остались в стороне от «погони за ведьмами» украинские практики-мичуринцы и их сторонники, в это время в стране прошли соответствующие совещания работников биологических, сельскохозяйственных и медицинских наук, научно-исследовательских и учебных учреждений. В период с 30-го августа по 2-е сентября 1948 года состоялось совещание и в Киеве; 1100 человек приняло участие в его работе, немалое число составили представители высшей школы, в частности Киевского медицинского института, Харьковского зоотехнического института и Одесского государственного университета, которые выступили с критикой формальной генетики. На протяжении последующего десятилетия продолжалась активная пропаганда лысенковских селекционных концепций и насаждался неоламаркистский подход к человеку, который, в числе прочего, оказал непоправимый вред в плане выявления первопричин наследственных заболеваний и дефектов развития.

**Следующий этап (1957-1991 гг.)** – это период восстановления генетики, в котором выделяют несколько важных событий. В 1957 году генетик Н.П. Дубинин (1907-1998) организовал лабораторию радиационной генетики в Институте биофизики АН СССР и принял участие в создании Института цитологии и генетики Сибирского отделения АН СССР. В течение двух лет Н.П. Дубинин руководил лабораторией в Москве, и институтом в Новосибирске, пока в 1959 году в результате критики М.С. Хрущева не был отстранен от руководства институтом. В том же 1957 году генетик, зоолог, специалист в области мутагенеза М.Е. Лобашёв (1907-1971) был избран заведующим кафедрой Ленинградского университета, где он возобновил исследования по генетике и её преподавание. С 1965 года началась организация многих новых генетических лабораторий и кафедр во всех республиках бывшего Советского Союза.

**Первый период** развития генетики в Украине продолжался с 1900 до 1929 г. Это был плодотворный период становления генетики как науки, хотя происходил он на фоне неоднозначных исторических событий. В 1917-1921 годах шли глобальные трансформации общественно-политической системы.

На территории Украины в течение первой мировой и гражданской войн продолжались военные действия. В конце 20-х и в начале 30-х годов произошло установление в СССР тоталитарного режима и культа личности И.В. Сталина. Трансформация общественно-экономической системы означала установление государственного контроля над всеми видами профессиональной деятельности, в том числе и над научной.

В начале XX в. генетика развивалась в университетах, сельскохозяйственных и медицинских учреждениях. В 1918 г. была создана Украинская Академия Наук, в которой развернулись генетические исследования. После 1919 года отечественные медицинские учреждения были подчинены Наркомату здравоохранения Украины. В данный период генетика плодотворно развивалась в Киевском университете усилиями плеяды выдающихся ученых: С.Г. Навашина, С.Е. Кушакевича, И.И. Шмальгаузена.

Выдающийся цитолог, основоположник современной кариологии С.Г. Навашин, работая на кафедре ботаники Киевского университета, в 1912 году открыл спутники хромосом – небольшие тельца, прикрепленные к хромосомам. В том же году ученый предложил называть идиограммами определенное количество хромосом и особенности их форм, являющиеся специфическими для каждого вида организмов. Термин «кариотип» вместо идиограмм в дальнейшем был предложен его учениками Л.М. Делоне и Г.А. Левитским. С.Г. Навашин создал научную школу цитогенетиков, из которой вышли Г.А. Левитский, Л.Н. Делоне, Я.С. Модилевский, В.И. Фаворский, которые внесли выдающийся вклад в мировую науку. В 1912 г. профессор зоологии Киевского университета С.Е. Кушакевич начал преподавать дополнительный курс «Учение о наследственности».

В 1912 году по инициативе генетика, селекционера, основоположника экспериментального мутагенеза растений А.А. Сапегина в Одесском опытном поле был создан отдел селекции. В том же году ученый начал преподавать генетику в Новороссийском (Одесском) университете. На основе составленного учебного курса им была издана книга «Законы наследственности как основа селекции сельскохозяйственных растений» (Одесса, 1912).

В 1914 году специалист в области эмбриологии, зоологии, акклиматизации и селекции растений Н.Ф. Кащенко (1855-1935 гг.) начал закладывать

Киевский акклиматизационный сад, в котором были развернуты работы по селекции плодовых, декоративных, лекарственных и технических культур.

В 1929 году в Киевском университете была открыта аспирантура по специальности «генетика», а в 1933 году впервые создан биологический факультет.

Следствием интереса отечественных ученых к евгеническим вопросам стало создание научных учреждений по изучению наследственности человека и издание ряда работ А.А. Кронтовским (1921), С.А. Томилиным (1923) и В.Я. Подгаецким (1924)). Заведующий отделением экспериментальной медицины Киевского санитарно-бактериологического института, А.А. Кронтовский организовал в 1922 г. бюро по изучению наследственности человека; А.А. Кронтовский состоял в Российском евгеническом обществе. Ученый разрабатывал вопросы наследственной конституции, организовывал сбор и научную обработку данных наследственных болезней, читал лекции для участковых и санитарных врачей.

Итак, основными центрами генетики в первый период ее развития в Украине были селекционные станции, университеты, учреждения ВУАН, медицинские учреждения.

Наиболее весомый научный вклад в развитие генетики внесли С.Г. Навашин, А.А. Сапегин, И.И. Шмальгаузен, Н.Ф. Кащенко, В.В. Колкунов и другие отечественные ученые. Выдающиеся достижения в области цитогенетики принадлежат С.Г. Навашину и его ученикам Г.А. Левитскому, Л.Н. Делоне, Я.С. Модилевскому. Так, Г.А. Левитский усовершенствовал технику фиксации и окраски хромосом и митохондрий и, вместе с Л.Н. Делоне, совершил сравнительное изучение кариотипов родственных видов растений, определив их роль в эволюции. Применяв воздействие рентгеновских лучей, Л.Н. Делоне и А.А. Сапегин в 1928-1929 гг. вызывали наследственные изменения у ячменя, пшеницы и других растений.

Важнейшие достижения в первый период генетики в Украине относились к области цитогенетики, мутагенеза, интродукции и селекции растений, семеноводства, эволюционной морфологии животных, селекции животных, евгеники как предпосылки антропогенетики.

**Второй период развития генетики в Украине продолжался в течение 1930—1959 гг.** В 1930 году патофизиолог, талантливый организатор науки А.А. Богомолец (1881-1946) создал Институт экспериментальной биологии и патологии Наркомздрава УССР, а в 1934 г. на базе этого института организовал еще Институт физиологии АН УССР. Как уже было указано, по-

сле 1948 г. в этих институтах все исследования, касающиеся наследственности человека, были свернуты. После Павловской сессии (1950 г.) оба учреждения были объединены в Институт физиологии им. А.А. Богомольца АН УССР, а печатный орган института – «Медицинский журнал» – закрыт. Была признана ошибочной и прекращена деятельность педиатров, работавших в течение 1931-1936 гг. одновременно с педагогами в учебных заведениях и занимавшихся анкетированием, тестированием для выявления определённых способностей у детей с целью распределения их в специализированные школы.

Ученый-гигиенист В.Я. Подгаецкий (1889-1937 гг.) создал и возглавил в Киевском медицинском институте кафедру профессиональной гигиены. С 1921 г. он руководил Научно-исследовательским институтом физической культуры ВУАН. В 1924 г. учёный опубликовал труд «Евгеника, или наука об улучшении будущих поколений». В.Я. Подгаецкого расстреляли в 1937 г.

Итак, в данный период, охватывающий репрессии тридцатых годов, Великую Отечественную войну, послевоенное восстановление, засилье лысенковщины, отечественные ученые все же имели определенные достижения в области генетики. Среди важнейших достижений можно отметить установление мутагенного действия экзогенной ДНК (1939-1940 гг.), работы в области полиплоидии растений (1931-1935 гг.), выведение конопли с одновременным созреванием половых структур (1931-1938 гг.), получение новых сортов сельскохозяйственных культур для степной полосы и плодовых культур для северной части Украины.

Исследования в области наследственности человека проводились и в 30-е годы, однако были заклеены как расистские, фашистские и категорически запрещены после 1948 года.

**В третий период (1960-1990 гг.) состоялось возрождение генетики и организация ведущих научных учреждений.** Период начался с создания в 1960 г. в Национальном ботаническом саду АН УССР отдела генетики, возглавляемого В.П. Зосимовичем. Этот период был достаточно благоприятным для развития отечественной генетики, он позволил украинскими ученым получить весомые и значимые для антропогенетики результаты. Впервые в СССР был осуществлен синтез эукариотического гена (В.М. Кавсан). Отечественными учеными были разработаны лекарственные средства на основе генных технологий (В.А. Кордюм) и синтезированы иммуносупрессоры, необходимые для пересадки органов (Г.Х. Мацука). Благодаря исследованиям клеток, культивируемых *in vitro*, были созданы клеточные штаммы ценных

лекарственных растений (В.А. Кунах). Доказательство мутагенного действия вирусов стало предостережением для применения живых вирусных вакцин (С.С. Малюта) и позволило объяснить некоторые процессы эволюции (см. гл. 2.3).

**Четвертый этап** охватывает современный период развития генетики в Украине с 1991 года по настоящее время. В первое десятилетие независимости Украины наука находилась в критическом состоянии, что повлекло эмиграцию из страны ученых высокой квалификации, в том числе и генетиков. Второе десятилетие независимости страны было более благоприятным для развития науки.

В 2000 г. на базе Львовского отделения регуляторных систем клетки Института биохимии им. А.В. Палладина НАНУ был создан Институт биологии клетки НАН Украины, который возглавил доктор биологических наук профессор А.А. Сибирный.

В Институте молекулярной биологии и генетики НАНУ, который с 2003 г. возглавляет академик А.В. Ельская, интенсивно развиваются научные исследования в соответствии с основными приоритетными научными направлениями, такими как геномика, генные и клеточные технологии, протеомика, биоинформатика, молекулярная биофизика, комбинаторная химия. В институте работают отделы генетики человека (с 1980 г.), функциональной геномики (с 1992 г.), белковой инженерии и биоинформатики (с 2001 г.), геномики человека (с 2002 г.), биохимической генетики (с 1983 г.), генетики клеточных популяций (с 1987 г.) и другие. Под руководством А.В. Ельской были созданы новейшие аналитические системы (био- и хемосенсоры) для применения в медицинской диагностике, биотехнологии, пищевой промышленности, охране окружающей среды.

В ряде институтов НАН Украины осуществляются работы в области генной инженерии и биотехнологии.

В 2008 г. был создан Институт пищевой биотехнологии и геномики НАН Украины, который возглавляет академик Я.Б. Блюм. В институте осуществлена разработка соевых продуктов для питания населения и комплексной терапии ряда заболеваний

Таким образом, в Украине прослеживается преемственность в развитии генетических исследований. Получили развитие работы основателей генетики в Украине И.И. Шмальгаузена, А.А. Сапегина, С.М. Гершензона, В.П. Зосимовича, Н.Н. Гришко, Н.Ф. Кашенко, В.В. Колкунова, В.Я. Юрьева и других. Из научных школ С.Г. Навашина, И.И. Шмальгаузена, С.Е. Кушакевича,

В.Я. Юрьева вышли всемирно известные ученые, в частности: Г.А. Левитский, Ф.Г. Добржанский, Б.И. Балинский, М.С. Навашин и другие. После длительного периода полного запрета антропогенетики было возобновлено ее развитие, становление которого уходит корнями 20-е годы. Вопреки беспрецедентным административным мерам были сохранены и восстановлены традиции преподавания классической генетики в высших учебных заведениях, основанные А.А. Сапегиним, Н.Н. Гришко, С.М. Гершензоном, и другими.

На современном этапе развитие антропогенетики осуществляется в учреждениях Национальной академии наук Украины, Национальной украинской академии аграрных наук, Национальной академии медицинских наук Украины, Министерства здравоохранения Украины, Министерства образования и науки Украины.

#### **Вопросы для самоконтроля**

1. Какова цель антропогенетики как науки?
2. Укажите основную проблематику антропогенетических исследований.
3. Перечислите разделы общей генетики.
4. Назовите трудности и преимущества человека как объекта генетических исследований.
5. Перечислите и раскройте суть основных методов, используемых при изучении генетики человека.
6. Раскройте значение психогенетики для антропологии.
7. Какова правомерная логика проведения психогенетических исследований?
8. Укажите истоки антропогенетики и основные вехи ее исторического развития.
9. С чем было связано свертывание генетических исследований в 30-е–50-е годы XX столетия?
10. Охарактеризуйте периоды развития антропогенетики в Украине.

## ГЛАВА 2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РЕАЛИЗАЦИЮ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА

### 2.1. Структурные компоненты клетки и их функциональное значение

Изучение механизмов жизнедеятельности человека предполагает исследования следующих уровней его организации: молекулярно-генетический, клеточный, тканевый, органный, системный, межсистемный, организменный, психофизиологический, психогенетический, популяционный, экосистемный и биосферный.

*Молекулярный уровень* организации живой материи является предметом изучения *молекулярной биологии*, которая изучает строение молекул белков, нуклеиновых кислот, жиров, углеводов, микроэлементов и других веществ в плане выявления их роли в жизнедеятельности клетки.

В состав структурных элементов живой материи входят как органические, так и неорганические вещества.

*Неорганические вещества* – это вода, которая составляет 65-70% массы тела человека, и минеральные вещества, составляющие значительную часть костной ткани и в виде ионов циркулирующие в крови и лимфе и присутствующие в гиалоплазме клетки.

*Вода* составляет основу внутренней среды организма и выполняет очень важные функции, а именно: 1) является хорошим растворителем; 2) обеспечивает объем, упругость клеток; 3) участвует в регуляции температуры тела. Все основные процессы обмена веществ и энергии в организме проходят преимущественно в водной среде.

*Органические соединения:*

1) *белки* выполняют строительную, каталитическую (ферменты), защитную, транспортную и энергетическую функции;

2) *углеводы*, основная роль – источник энергии;

3) *жиры* (липиды), обычно нерастворимы в воде, выполняют такие функции, как энергетическую, строительную;

4) *нуклеиновые кислоты* – различают два их вида: ДНК участвуют в сохранении передаче и реализации наследственной информации клеток; РНК

обеспечивают передачу наследственной информации и синтез всех белков организма.

**Клеточный уровень** – это особый функциональный уровень организации живой материи; биология клетки (*цитология*) – один из основных разделов современной биологии; данный раздел включает изучение морфологической организации клетки, специализации (дифференцировки) клеток в ходе их развития, функций клеточной мембраны, а также механизмов регулирования деления клеток. Эти проблемы имеют особо важное значение для биологии, антропологии и медицины.

**Клетка** – сложная целостная физиологическая морфофункциональная система, в которой происходят все процессы жизнедеятельности: обмен веществ и энергии, рост, деление и развитие, самовоспроизведение, процессы возбуждения и саморегуляции (рис. 2.1). Форма и размеры клетки определяются их функциональным предназначением.

Поверхностный комплекс любой клетки организма состоит из *гликокаликса*, *плазмалеммы* и расположенного под ней *кортикального слоя цитоплазмы*.

**Плазматическая мембрана** (плазмалемма) – это наружная клеточная мембрана толщиной ~10 нм, состоит в основном из двух слоёв фосфолипидов и липопротеидов с вкрапленными между ними молекулами белков ионных каналов.

Основные функции плазматической мембраны клеток состоят в следующем:

- разграничительная (отделяет внутреннюю среду клетки от внешней);
- транспортная (регулирует обмен веществ между внутренней и внешней средой клетки, причем обладает избирательной проницаемостью);
- рецепторная (воспринимает химические, электрические, термические и другие раздражения);
- защитная.

На сохранение целостности своей мембраны клетка не тратит энергии: молекулы удерживаются по тому же принципу, по которому удерживаются вместе молекулы жира – гидрофобным частям молекул термодинамически выгоднее располагаться в непосредственной близости друг к другу. *Гликокаликс* представляет собой «заякоренные» в плазмалемме молекулы олигосахаридов, полисахаридов, гликопротеинов и гликолипидов. Гликокаликс выполняет рецепторную и маркерную функции.

**Цитоплазма** составляет основную массу клетки, и главная ее часть называется *цитозолем* или *гиалоплазмой*. Гиалоплазма – вязкая, гелеобразная, на 90% она состоит из воды, в которой находятся неорганические и органические молекулы, а также *органеллы*.

**Органеллы** – это постоянно действующие структурные элементы клетки, выполняющие определённые функции. Различают органеллы общего и специального назначения.

*Органеллы общего назначения:* эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, митохондрии, лизосомы, рибосомы, центриоли и ряд других.

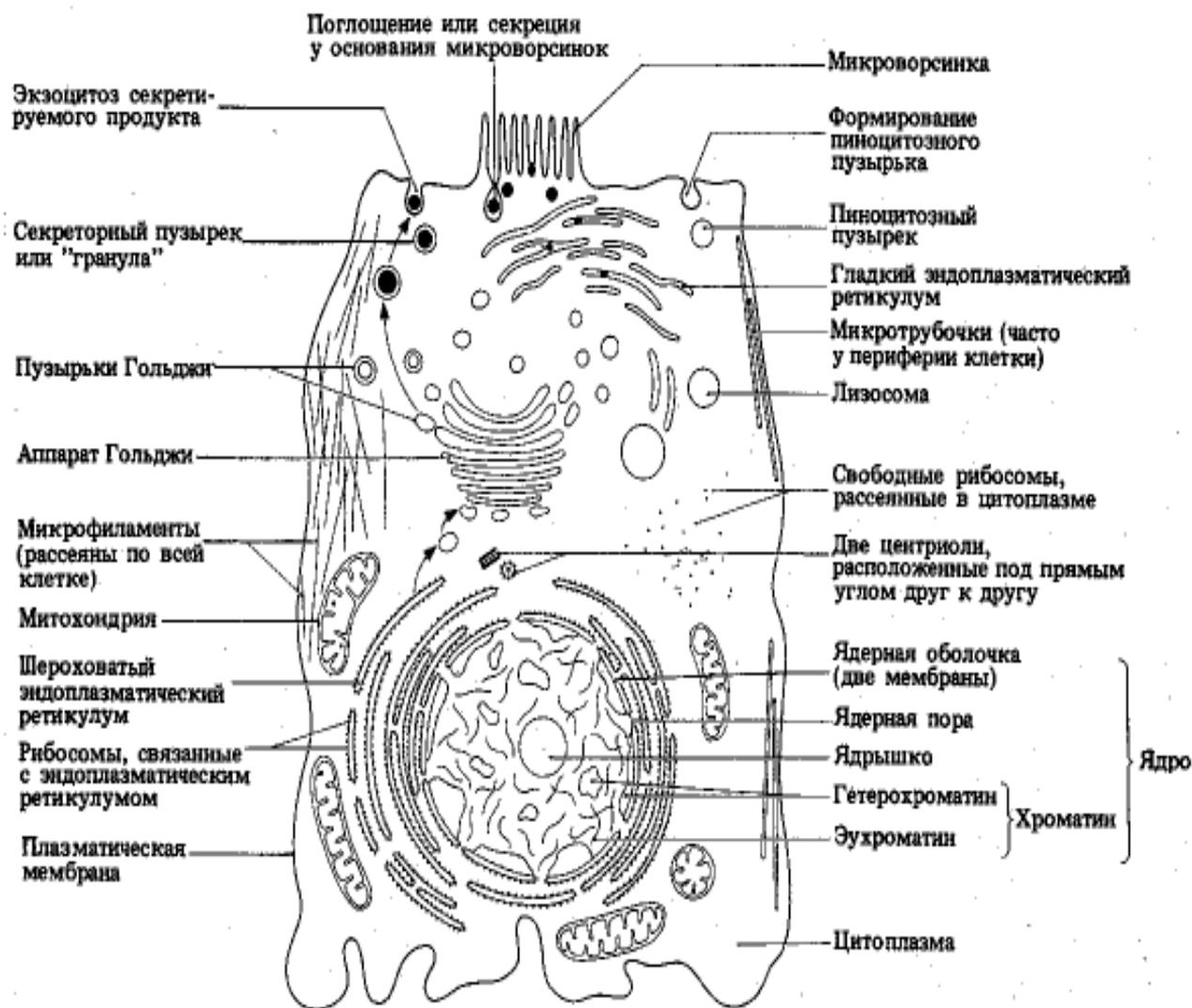


Рис. 2.1. Строение клетки

**Эндоплазматический ретикулум (ЭПР)** или **эндоплазматическая сеть (ЭПС)** – это разветвленная система мембранных канальцев, трубочек, удлиненных пузырьков и сплюснутых мешочков; она выполняет функцию

основы (скелета) клетки. Ту часть ЭПР, к мембранным канальцам которого прикреплены *рибосомы*, относят к *гранулярному* (или *шероховатому*) эндоплазматическому ретикулуму, на этих канальцах происходит *синтез белков*. Те компартменты, на стенках которых нет рибосом, относят к *агранулярному* (или *гладкому*) ЭПР, принимающему участие в синтезе липидов. Внутренние пространства гладкого и гранулярного ЭПР не изолированы, а переходят друг в друга и сообщаются с просветом ядерной оболочки.

**Рибосомы** – небольшие сферические тельца, которые лежат свободно на мембранах гранулярного ЭПР. В состав рибосом входит белок и рибосомная РНК. Рибосомы осуществляют биосинтез белков (трансляцию) в данном организме.

**Аппарат (или комплекс) Гольджи** представляет собой стопку плоских мембранных цистерн, несколько расширенных ближе к краям. В цистернах аппарата Гольджи созревают некоторые белки, синтезированные на мембранных канальцах гранулярного ЭПР и таковые предназначены для секреции или образования *лизосом*. Аппарат Гольджи асимметричен: цистерны, располагающиеся ближе к ядру клетки, содержат наименее зрелые белки, к этим цистернам непрерывно присоединяются мембранные пузырьки-везикулы, отпочковывающиеся от ЭПР. От противоположного от ядра конца комплекса Гольджи отпочковываются пузырьки, содержащие полностью зрелые белки.

**Лизосомы** – небольшие тельца, содержащие литические ферменты, способные расщеплять все биополимеры, а также переваривать бактерии и вирусы.

**Митохондрии** – особые двумембранные органеллы клетки, основной функцией которых является синтез АТФ – универсального носителя энергии. Внутренний просвет митохондрий, называемый *матриксом*, отграничен от цитоплазмы двумя мембранами. Внутренняя мембрана митохондрии образует складки – так называемые *кристи*. В матриксе содержатся различные ферменты, принимающие участие в дыхании и синтезе АТФ. Митохондрии имеют свой собственный ДНК-геном и прокариотические рибосомы, что, безусловно, указывает на симбиотическое происхождение этих органелл. В ДНК митохондрий закодированы не все митохондриальные белки, большая часть генов митохондриальных белков находятся в ядерном геноме, соответствующие им продукты синтезируются в цитоплазме, а затем транспортируются в митохондрии. Геномы митохондрий различных организмов отличаются по размерам: например, геном человеческих митохондрий содержит всего 13 генов.

**Центриоли** представляют собой цилиндрические белковые структуры, расположенные вблизи ядра клеток животных (у растений центриолей нет). Вокруг центриолей находится так называемый центр организации *цитоскелета*, район в котором группируются минус-концы микротрубочек клетки. Перед делением клетка содержит две центриоли, расположенные под прямым углом друг к другу. В ходе митоза они расходятся к разным концам клетки, формируя полюса веретена деления. После цитокинеза каждая дочерняя клетка получает по одной центриоли, которая удваивается к следующему делению. Удвоение центриолей происходит не делением, а путём синтеза новой структуры, перпендикулярной существующей.

**Цитоскелет.** К элементам цитоскелета относят белковые фибриллярные структуры, расположенные в цитоплазме клетки: микротрубочки, актиновые и промежуточные филаменты. Микротрубочки принимают участие в транспорте органелл, входят в состав жгутиков, из микротрубочек строится митотическое веретено деления. Актиновые филаменты необходимы для поддержания формы клетки, псевдоподиальных реакций. Роль промежуточных филаментов заключается в поддержании структуры клетки. Белки цитоскелета составляют несколько десятков процентов от массы клеточного белка.

*Органеллы специального назначения* присущи специализированным клеткам, выполняющим определенные функции:

- *реснички и жгутики* – органеллы движения;
- *миофибриллы* – сократительные элементы мышечных клеток;
- *тонофибриллы* – находятся в эпителиальной ткани, выполняют опорную, механическую функции; они образуют сетку-каркас, которая амортизирует внешнее воздействие на пограничную ткань организма и защищают клетки эпидермиса от повреждения;
- *нейрофибриллы* – находятся в нервных клетках, участвующих в проведении нервного импульса.

**Ядро** – обязательная и, как правило, самая большая по размерам составляющая клетки. Основные функции ядра:

- 1) центр управления всеми процессами, происходящими в клетке;
- 2) сохранение и передача наследственной информации дочерним клеткам.

Состав ядра: *ядерная оболочка* (двумембранная), *кариоплазма*, *ядрышки* и *хроматин*. В некоторых местах внутренняя и внешняя мембраны ядерной оболочки сливаются и образуют *ядерные поры*, через которые происходит материальный обмен между ядром и цитоплазмой. *Кариоплазма* содержит

ферменты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот и рибосом. *Ядрышки* являются источником РНК, в них происходит сборка рибосом.

Основными компонентами ядра являются **хромосомы**, основу которых составляет хроматин. В состав хроматина входят ДНК, РНК и некоторые виды белков – гистоновые и негистоновые. В клетках тела человека 46 хромосом (23 пары), а в половых клетках – 23 хромосомы (гаплоидный набор).

В хроматине происходят основные генетические процессы клетки – удвоение молекул ДНК (*репликация*), синтез молекул РНК на матрице ДНК (*транскрипция*), заглаживание и рекомбинация ДНК (*кроссинговер*). В ядре же синтезированные молекулы РНК претерпевают некоторые модификации: в процессе *сплайсинга* из молекул матричной незрелой РНК исключаются незначимые участки, после чего зрелые РНК выходят цитоплазму (подробнее эти модификации будут изложены в следующей главе).

### Типы деления клеток

**Митоз** – не прямое деление клетки, наиболее распространённый способ репродукции эукариотических клеток, один из фундаментальных процессов онтогенеза. Митотическое деление обеспечивает рост многоклеточных организмов за счёт увеличения популяции тканевых клеток. Биологическое значение митоза заключается в строго одинаковом распределении хромосом между дочерними ядрами, что обеспечивает образование *генетически идентичных дочерних клеток* и сохраняет преемственность в ряду клеточных поколений. Дробление оплодотворённого яйца и рост большинства тканей у животных также происходит путём митотических делений. На основании морфологических особенностей митоз условно подразделяется на: профазу, (прометафазу), метафазу, анафазу, телофазу.

Период жизни клетки между двумя митозами называют **интерфазой**, она в десятки раз продолжительнее митоза. В ней совершается ряд очень важных процессов, предшествующих делению клетки: синтезируются молекулы АТФ и белков, увеличивается число основных органелл цитоплазмы, а к концу интерфазы удваивается каждая хромосома, образуя две сестринские хроматиды, скрепленные общей *центромерой*. В **профазе** спирализуются и, вследствие этого, утолщаются хромосомы, состоящие из двух сестринских хроматид, удерживаемых вместе центромерой. К концу профазы ядерная мембрана и ядрышки исчезают и хромосомы рассредоточиваются по всей клетке, центриоли отходят к полюсам и образуют *веретено деления*. В **метафазе** происходит дальнейшая спирализация хромосом: *в эту фазу они*

*наиболее хорошо видны*. Их центромеры располагаются по экватору. К ним прикрепляются нити веретена деления. В **анафазе** центромеры делятся, сестринские хроматиды отделяются друг от друга и за счет сокращения нитей веретена отходят к противоположным полюсам клетки. В **телофазе** цитоплазма делится, хромосомы раскручиваются, вновь образуются ядрышки и ядерные мембраны. Далее происходит *цитокинез* (собственно, деление клетки): цитоплазма перешнуровывается, и из одной исходной клетки (материнской) образуются две новые дочерние.

Продолжительность митоза в клетках животных в среднем составляет 30-60 минут (в растительных – 2-3 часа). Клетки человека за 70 лет суммарно претерпевают порядка  $10^{14}$  клеточных делений.

**Мейоз** – это редукционное деление клетки с уменьшением числа хромосом в два раза - так происходит деление половых клеток у человека. Отличия митоза от мейоза представлены на рис. 2.2 и таковые заключаются в следующем.

- в мейозе **профаза I** более продолжительна: в ней происходит *конъюгация* (соединение гомологичных хромосом) и обмен генетической информацией – *кроссинговер*;
- в **анафазе I** центромеры, скрепляющие хроматиды, не делятся, а к полюсам отходит одна из гомологичных хромосом, причем, после кроссинговера, они генетически не идентичны;
- **интерфаза** перед вторым делением очень короткая, в ней ДНК не синтезируется, т.е. хромосомы не удваиваются.

Таким образом, 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 двух мейотических делений образуются четыре дочерних клетки, а именно – *гаметы* (поскольку мейоз протекает только в половых клетках), которые содержат гаплоидный (одинарный) набор хромосом. Восстановление пloidности (переход от гаплоидной фазы к диплоидной) происходит в результате полового процесса при слиянии двух клеток – материнской и отцовской – с образованием *зиготы*.

В связи с тем, что в профазе первого, редукционного, этапа происходит попарное слияние (конъюгация) гомологичных хромосом, правильное протекание мейоза возможно только в диплоидных клетках или в чётных полиплоидах.

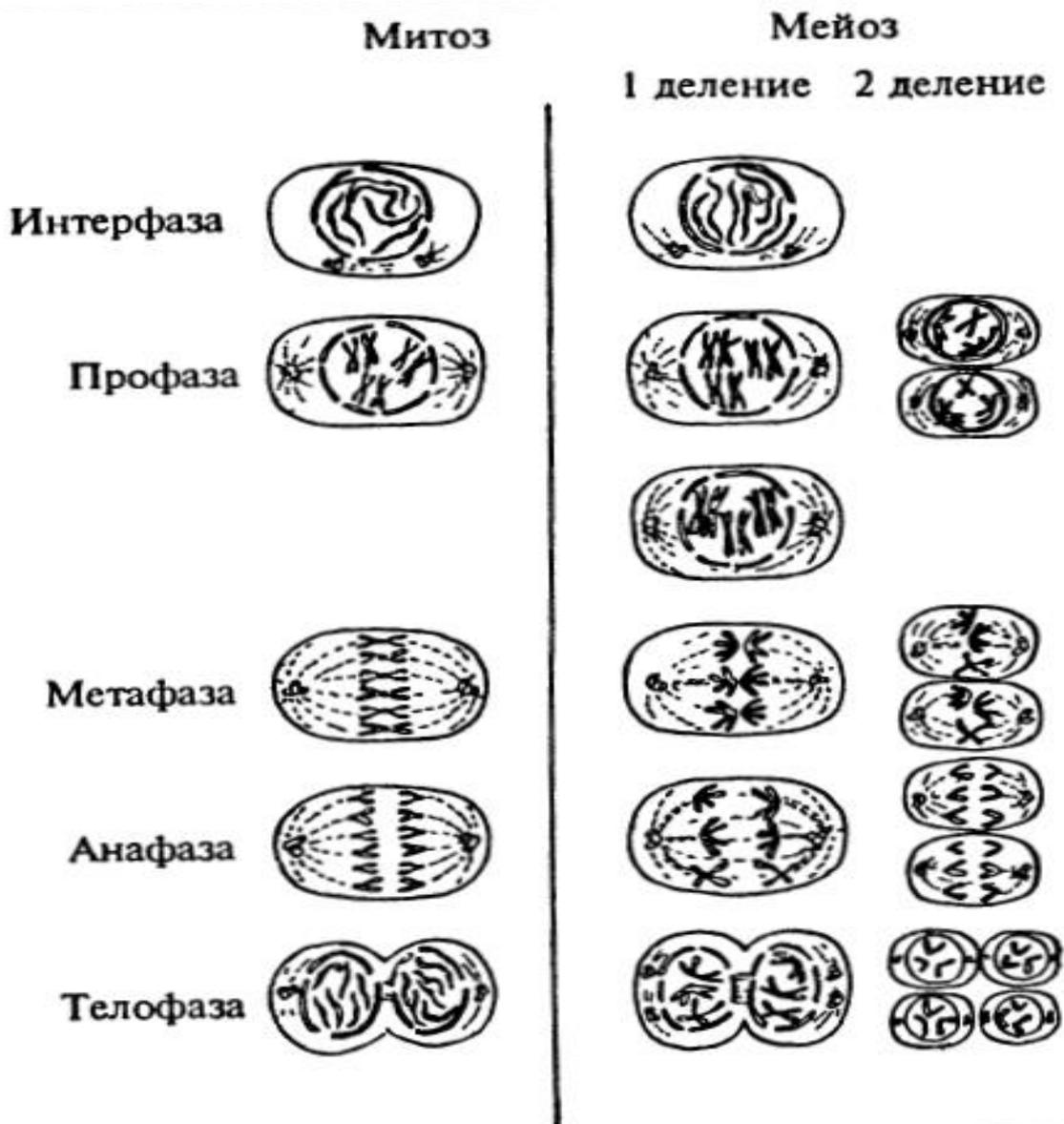


Рис. 2.2. Митотический и мейотический циклы: сходство и отличие; (между профазой и метафазой иногда выделяют *прометафазу*)

**Амитоз** – прямое деление клетки, происходит в соматических клетках эукариот значительно реже, чем митоз. В большинстве случаев амитоз наблюдается в клетках со сниженной митотической активностью: это стареющие или патологически измененные клетки, часто обреченные на гибель (клетки зародышевых оболочек млекопитающих, опухолевые клетки и другие). При амитозе морфологически сохраняется интерфазное состояние ядра, хорошо видны ядрышко и ядерная оболочка. Репликация ДНК отсутствует, спирализация хроматина не происходит, хромосомы не выявляются. Клетка сохраняет свойственную ей функциональную активность, которая почти полностью исчезает при митозе. Таково, например, деление макронуклеусов многих инфузорий, где без образования веретена происходит сегрегация коротких фрагментов хромосом. При амитозе делится только ядро, причём без образования веретена деления, поэтому наследственный материал

распределяется случайным образом. Отсутствие цитокинеза приводит к образованию двудерных клеток, которые в дальнейшем не способны вступать в нормальный митотический цикл. При повторных амитозах могут образовываться многоядерные клетки.

## 2.2. Цитологическая организация носителей 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 дезоксирибонуклеиновой 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 необходимые аминокислоты из цитоплазмы к белоксинтезирующему аппарату клетки – рибосомам, а рибосомальная РНК (р-РНК) принимает участие в биосинтезе соответствующего полипептида.

Реализация генетической информации в фенотипе индивида осуществляется благодаря двум основным молекулярным процессам – транскрипции и трансляции.

- **Транскрипция** заключается в синтезе и-РНК на матрице ДНК, при этом происходит копирование генетической информации.
- **Трансляция** – это синтез полипептидной цепи на матрице и-РНК.

Генетический код содержат ДНК и и-РНК, поэтому они являются *генетически значимыми нуклеиновыми кислотами – гНК*, а т-РНК и р-РНК уже не содержат генетического кода и 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

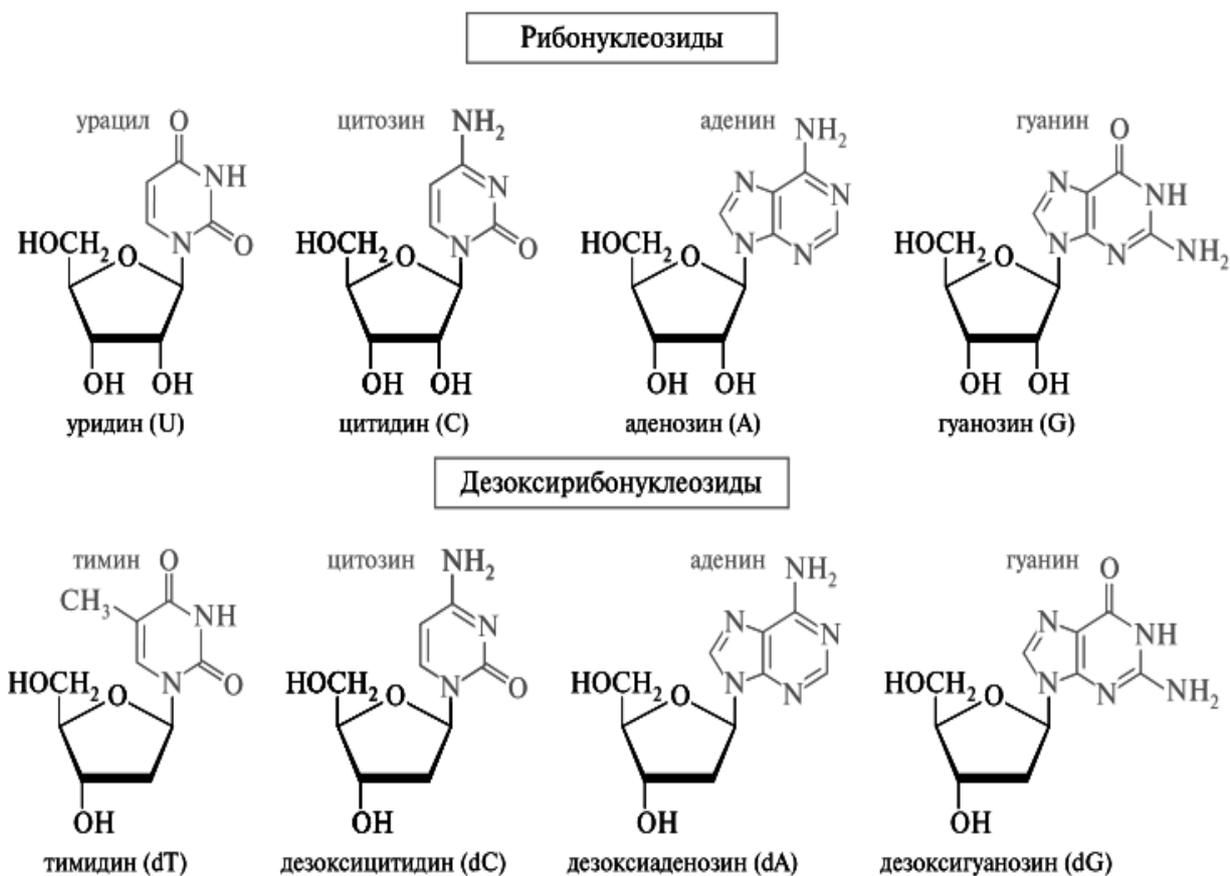
посредством биосинтеза различных по структуре белков, в том числе и нейроспецифических белков, определяющих индивидуальные особенности психики и поведения человека.

ДНК и и-РНК представляют собой биополимеры, мономерными звеньями которых являются остатки мононуклеотидов. Мононуклеотиды – это фосфорные эфиры нуклеозидов (рис. 2.3), 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 – Цитозин и Тимин; РНК вместо Тимина содержит Урацил.

Таким образом, *отличие ДНК от и-РНК* (генетических нуклеиновых кислот) *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).*



**Рис. 2.3. Нуклеозиды, входящие в состав нуклеиновых кислот**

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

Остатки нуклеотидов-мономеров в гНК соединены между собой фосфодиэфирными связями, которые осуществляются 3'-м углеводным атомом одного нуклеотидного остатка и 5'-м атомом другого. Поэтому связь между двумя соседними нуклеотидами называют 3'-5'-фосфодиэфирной.

Полинуклеотидные цепи ДНК и РНК – полярные: на одном конце молекулы всегда лежит свободная или замещенная группа 3'-ОН, а на противоположном – фосфорилированная либо дефосфорилированная группа 5'-ОН, которая не была использована для образования следующей фосфодиэфирной связи. Фосфодиэфирные связи в дезоксирибополинуклеотидах и рибополинуклеотидах 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* либо *фосфодиэстеразами* (они могут быть ДНК-азами, РНК-азами, а также ферментами 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*. Последние могут начинать свою работу с 5'-конца биополимера в направлении 3'-конца (5'→3'-экзонуклеазная активность); другим экзонуклеазам присуща 3'→5'-экзонуклеазная 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*): они распознают в молекуле ДНК определенную специфическую последовательность нуклеотидов и поэтому разрезают любую ДНК на

сравнительно небольшие фрагменты. Эти ферменты принимают участие в процессе восстановления молекулы ДНК при ее повреждении, «вырезая» измененные в результате мутации фрагменты ДНК. 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*.

**Первичная структура ДНК** – это *последовательность расположения дезоксирибонуклеозидмонофосфатов в полинуклеотидной цепи*.

Запись генетической информации в гНК природа осуществила в виде определенной последовательности нуклеотидов. В этой последовательности закодирована определенная последовательность аминокислот (АМК) в соответствующих полипептидных цепях (определенных по структуре белков). Код, который отвечает или соответствует одной аминокислоте, состоит 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 Дж. Уотсоном и Ф. Криком в 1961 году. Выяснилось, что последовательность кодонов (триплетов нуклеотидов в генах) соответствует последовательности определенных аминокислот в синтезируемом полипептиде и является *коллинеарной*, то есть соответствующей одна другой. Благодаря усилиям многих ученых генетический код – «смысл жизни» – был полностью расшифрован, но приоритет принадлежит вышеуказанным исследователям.

Итак, из четырех нуклеотидов, которые входят в состав ДНК (Аденин, Гуанин, Цитозин, Тимин) можно образовать  $4^3 = 64$  триплета или кодона, 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 нуклеотида 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 последовательности нуклеотидов.

#### **Основные свойства генетического кода:**

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 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 первой букве нуклеотида) называют *иницирующими*, поскольку именно с них в рибосоме начинается синтез генного продукта – полипептида. Три триплета нуклеотидов в составе и-РНК, а именно УАА, УАГ, УГА – называют *нонсенс-кодонами* или бессодержательными, поскольку эти кодоны не кодируют аминокислоты. Однако эти кодоны очень важны: они несут важную смысловую нагрузку, поскольку определяют окончание синтеза полипептидной цепи. Их еще называют *терминирующими* триплетами, так как их появление – это сигнал об окончании синтеза белка.

Все вышеуказанные положения относительно генетического кода относятся к гНК (ДНК и и-РНК). Первичная структура 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 принимают участие в реализации генетической информации (транспортировке необходимых аминокислот и синтезе белковых молекул), записанной в виде генетического кода в ДНК и и-РНК.

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

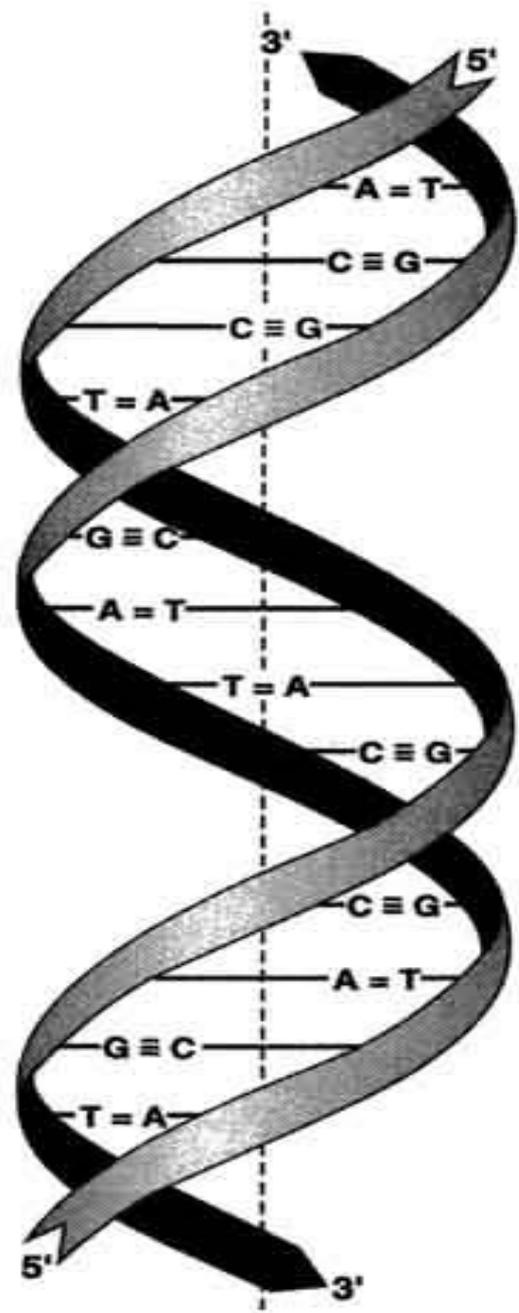
*Функция р-РНК* состоит в их участии в белоксинтезирующем процессе вместе со специфическими белками, которые входят в состав рибосом («фабрик сборки» белковых молекул).

Макромолекулярная или пространственная организация ДНК и РНК определяется их нуклеотидными последовательностями посредством структур двух уровней: *вторичной и третичной*.

**Вторичная структура ДНК.** В 1953 г. Дж. Уотсоном и Ф. Криком была предложена модель пространственной структуры ДНК. Согласно этой модели молекула ДНК имеет форму спирали, образованной двумя полинуклеотидными цепями, закрученными относительно друг друга и вокруг общей оси (рис. 2.4). Двойная спираль *правозакрученная*, полинуклеотидные цепи в ней антипараллельны, т.е. если одна из них ориентирована в направлении 3'→5', то вторая – в направлении 5'→3'. Поэтому на каждом из концов молекулы ДНК расположены 5'-конец одной цепи и 3'-конец другой цепи.

Все основания цепей ДНК расположены внутри двойной спирали, а пентозофосфатный остов – снаружи. Полинуклеотидные цепи удерживаются относительно друг друга за счёт водородных связей между *комплементарными* пуриновыми и пиримидиновыми азотистыми основаниями А и Т – две водородные связи и между Г и Ц – три связи (рис. 2.5). При таком сочетании каждая пара нуклеотидов содержит по три кольца, поэтому общий размер этих пар оснований одинаков по всей длине молекулы. Водородные связи при других сочетаниях оснований в паре возможны, но они значительно слабее.

Последовательность нуклеотидов одной цепи полностью комплементарна последовательности нуклеотидов второй цепи. Свою модель Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили, опираясь на данные рентгеноструктурного анализа М. Уилкинса и Р. Франклина, а также на правила, установленные Э. Чаргаффом в 1951 г.



**Рис. 2.4. Двойная спираль ДНК.** Цепи ДНК закручены относительно друг друга в правозакрученную спираль с комплементарной последовательностью нуклеотидов так, что на один виток приходится примерно 10 пар нуклеотидов



**Рис. 2.5. Водородные связи в пурин-пиримидиновых парах оснований ДНК**

Согласно правилам Чаргаффа 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 цитозина:  $A/T = G/C = 1$ .

Необходимо отметить, что соотношение между суммами комплементарных оснований  $(A+T)/(G+C)$  является видоспецифичным и значительно отличается у различных видов организмов.

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

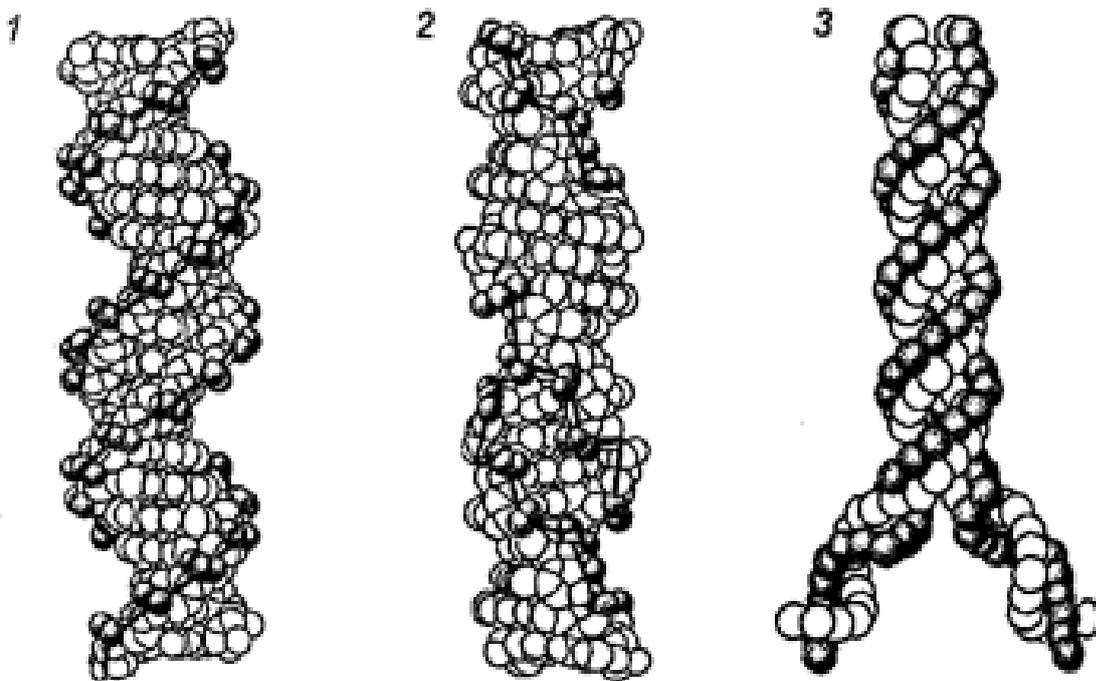
начиналась она более чем скромно: «Мы хотим предложить модель структуры соли дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эта структура обладает новыми свойствами, представляющими интерес для биологии». В статье были указаны лишь основные параметры предложенной структуры ДНК, но опубликовать все результаты своей работы в 1953 году они побоялись: на пороге открытия стояли многие ученые и счет в «гонке вооружений» в это время шел буквально на дни. Этому открытию предшествовал 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 обнаружил ее в 1927 году после работы над ней в течение 34 лет на 111-ем 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-Ресовского 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 США, 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 антропогенетики.

Итак, ДНК – это двухцепочечная спиральная структура, в сердцевине которой находятся спаренные азотистые основания А—Т и Г—Ц (комплементарные), а снаружи фосфатные остатки нуклеотидов. Спираль закручена таким образом, что на ее поверхности образуются две бороздки: большая (ширина около 2,2 нм) и малая (шириной в 1,2 нм). Полинуклеотидные цепи в спирали ДНК антипараллельны, то есть на каждом из концов линейной двухцепочечной молекулы ДНК расположены 5'-конец одной и 3'-конец другой цепи. Диаметр спирали равняется 1,8 нм, длина витка приблизительно 3,4 нм. В одном витке спирали умещается около 10 нуклеотидных остатков каждой цепи.

Позже выяснилось, что модель Уотсона и Крика описывает модель наиболее распространенной удвоенной спирали, которая получила название В-форма или В-конформация. В настоящее время известно, что существуют и другие формы, они могут переходить одна в другую (рис. 2.6).



**Рис. 2.6. Вторичная структура ДНК.** 1 – В-форма, 2 – А-форма, 3 – Z-форма

ДНК в В-форме наблюдается при высокой относительной влажности (92%); если влажность около 70%, то В-форма переходит в А-форму, для которой необходимо наличие ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  (это укорачивает длину ДНК приблизительно на 25%). При низкой влажности (приблизительно 66%) в присутствии ионов  $\text{Li}^+$  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. Считается, что переход правозакрученной формы в левозакрученную служит сигналом, контролирующим экспрессию генов (проявление функции генов).

**Третичная структура** нуклеиновых кислот – это форма молекул, которая всегда возникает в результате взаимодействия нуклеотидных остатков, которые принадлежат фрагментам вторичной структуры (рис. 2.7).

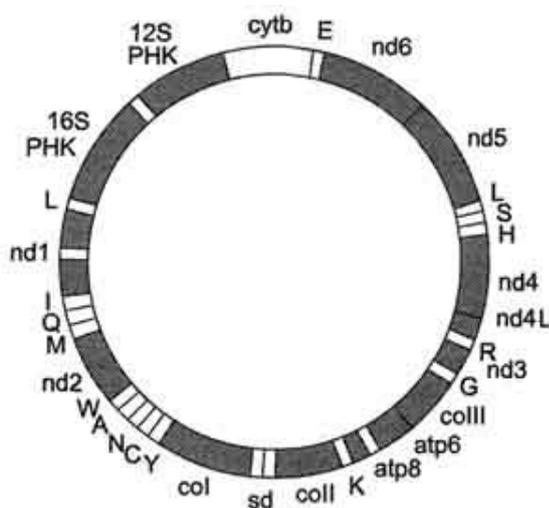


**Рис. 2.7. Третичная структура ДНК**

В природе существуют линейные и кольцевые формы молекул 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 см, 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 ковалентнозамкнутой молекулы ДНК является количество сцеплений (перекрещиваний) одной полинуклеотидной цепи с другой в двуспиральном кольце. В зависимости от направлений супервитков (вправо или влево) суперспирализация может быть позитивной или негативной. Ковалентнозамкнутые кольцевые ДНК, выделенные из клеток, всегда имеют

негативную сверхспирализацию (направление супервитков влево). Такая ДНК имеет более значительный запас энергии в сравнении с релаксованной (без сверхспирализации) формой, способствует локальному расплетанию 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 и для хромосом человека. Существуют ферменты, увеличивающие или уменьшающие количество супервитков, то есть регулирующие 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 106-107 Д (рис. 2.8), она не связана с белками, информационная емкость ее невелика, как и других цитоплазматических ДНК. Митохондриальный геном человека кодирует 13 белков, используемых на построение компонентов митохондрий.



Гены *nd1–nd6*, *nd4l* кодируют субъединицы NADH-дегидрогеназного комплекса; ген *coIII* – субъединицы цитохромоксидазы; ген *cytb* – цитохром Б.

Гены *atp8* и *atp6* кодируют субъединицы АТФ-синтазы (NADH-дегидрогеназный комплекс, цитохромоксидаза, цитохром Б – белки, участвующие в энергетическом обмене). Остальные гены кодируют рибосомные (12S РНК и 16S РНК) и транспортные РНК соответствующих аминокислот, обозначенные латинскими буквами.

**Рис. 2.8.** Кольцевая молекула митохондриальной ДНК

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

**Макромолекулярная организация РНК.** Большинство РНК – это одноцепочечные (однонитевые) полинуклеотиды. Негенетические РНК – это одноцепочечные рибосомальные РНК (р-РНК) и транспортные (т-РНК); генетически значимые – это матричные или информационные (и-РНК). Каждая РНК выполняет свою роль в биосинтезе белка; основные принципы организации вторичной структуры таких одноцепочечных РНК были сформулированы А.С. Спириным.

**Р-РНК** составляют 90% всей РНК клетки, они отличаются по коэффициенту седиментации (у человека 28S; 18S; 5S: 5,8S; сведберг – 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 одноцепочечных сегментов одной и той же молекулы.

**Т-РНК** – одноцепочечные 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 определенную вторичную и третичную структуру.

**Вторичная структура т-РНК.** Каждая молекула т-РНК образует локальные спиральные участки, которые размежевываются одноцепочечными петлями. Количество спирализованных областей достигает половины общей длины полинуклеотидной цепи. Спаренные последовательности образуют характерные элементы структуры – стебли, на которых расположены петли (рис. 2.9). Для т-РНК характерными являются такие структуры:

а) акцепторный стебель: на его 3'-конце располагаются три нуклеотидных основания (ЦЦА—ОН); при участии специфических ферментов аминоксил-т-РНК-синтетаз альфа-карбоксильная группа соответствующей аминокислоты ковалентно связывается с концевой (терминальной) последовательностью ЦЦА, то есть с остатком адениловой кислоты по месту расположения 3'-ОН-группы. Существуют 20 видов ферментов этого типа – по одному для каждой из 20 известных аминокислот;

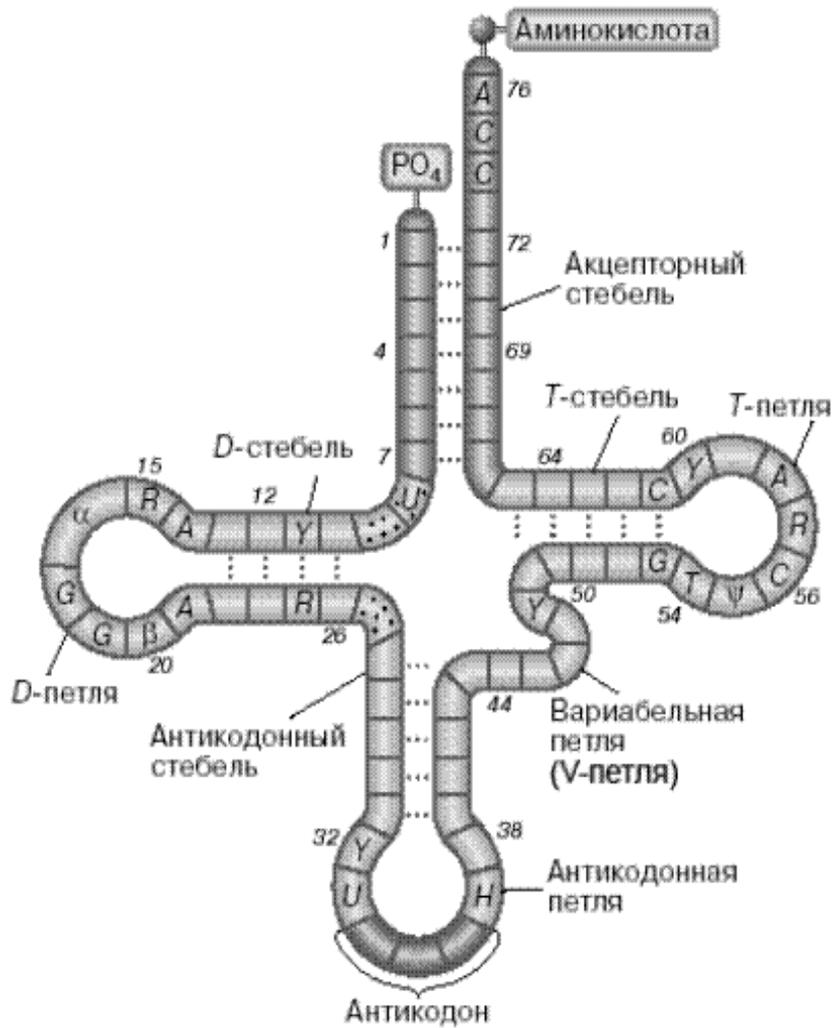


Рис. 2.9. Вторичная структура т-РНК

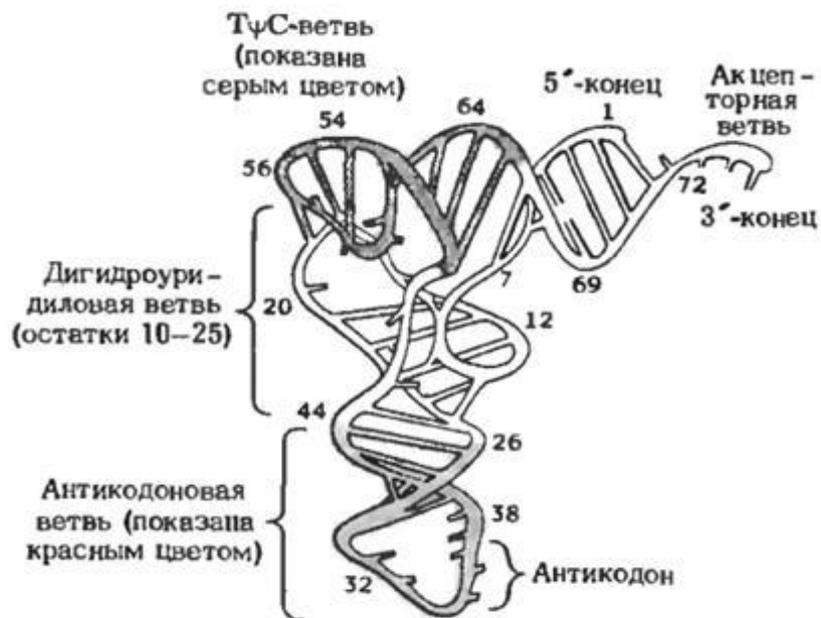


Рис. 2.10. Третичная структура т-РНК

б) псевдоуридиновая или ТҮС-петля, состоящая из 7 нуклеотидов; она необходима для взаимодействия с рибосомой;

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

г) антикодонная петля – содержит 7 нуклеотидов и группу из трех оснований (*антикодон*); комплементарных соответствующему кодону в и-РНК;

д) дигидроурединовая петля – содержит 8—12 нуклеотидов; она используется для взаимодействия т-РНК с аминоксил-т-РНК-синтетазой.

**Третичная структура т-РНК** очень компактна: молекула имеет вид палочки, загнутой по типу буквы «Г» (см. рис. 2.10).

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 более чем одна т-РНК. Разные молекулы т-РНК, которые могут акцептировать одну и ту же аминокислоту, называют *изоакцепторными*, каждый тип клеток в организме имеет свое соотношение изоакцепторных т-РНК.

**И-РНК** (или матричная – м-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 информационной РНК.

**Вторичная структура и-РНК** формируется за счет комплементарных последовательностей, расположенных в различных частях молекулы (обычно спаренные участки возникают в 3' и 5' 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 у эукариотов от десятков минут до нескольких дней); наличие в и-РНК длинных последовательностей из адениловой кислоты (поли-А) обеспечивает защиту от нуклеаз.

Таким образом, в качестве заключения по подразделу 2.2 приводим

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

2. Каждая хромосома удерживает одну молекулу ДНК, которая имеет очень высокую степень компактизации при укладке в хромосому; ДНК структурно состоит 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).

3. 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 универсален для всех живых организмов; он не прерывается, является вырожденным: 64 триплета кодируют синтез 20 аминокислот, из которых синтезируется всё разнообразие белков в организме.

### **2.3. Взаимосвязь происхождения клетки и вирусов**

Проблема происхождения вирусов – это, по существу проблема независимости генетических элементов вирусов и клеток-хозяев в репродуктивном и эволюционном отношении. Основные вопросы здесь касаются того, насколько длинный путь прошли вирусы в своей независимой эволюции и в какой точке разошлись пути эволюционного развития вирусов и тех генетических элементов, которые мы находим в настоящее время в клетках. Вирус, проникнув в клетку, может оставаться в ней либо в течение какой-то доли клеточного цикла, либо на протяжении многих клеточных генераций. У организмов, размножающихся половым путем, некоторые вирусы могут передаваться последующим поколениям через гаметы. Вирус, долго сохраняющийся в клетке, практически не отличим от клеточного генетического компонента. Такую частицу мы могли бы счесть

вирусом, плазмидой или геном в зависимости от диагностического приёма, благодаря которому ее удалось обнаружить.

Таким образом, проблема происхождения вирусов включает следующие вопросы:

- 1) характер отношений между вирусами и клеточными компонентами;
- 2) происхождение клеточных компонентов;
- 3) степень родства между различными генами вирусов.

Довольно широко распространено представление о монофилетическом происхождении клетки – о том, что набор ее генов, то есть геном создавался в результате дифференциации одного исходного самовоспроизводящегося элемента, копии которого иногда не разделялись и благодаря мутациям приобрели различные формы и функции. Из таких групп генов должны были затем образоваться хромосомы, ибо наличие какого-то организованного механизма, обеспечивающего равное распределение генетического материала, дает большое преимущество – помогает сохранять благоприятные комбинации генов.

Появление полового процесса в ходе дальнейшей эволюции усложнило эту схему, однако у организмов, у которых еще не было полового процесса, все гены должны были возникнуть в пределах одной клеточной линии. Таким образом, все генетические компоненты клеток, относящихся к одной линии, должны иметь единое происхождение. Передача генетического компонента - гена или хромосомы - другой клетке была бы уже слиянием части генетического материала одной линии с геномом другой линии.

В то же время не исключена возможность и полифилетического происхождения нормальной клетки. Несколько первичных самореплицирующихся молекул могли, объединившись, создать благоприятную комбинацию и сформировать в дальнейшем клеточный геном. Или же, наконец, какие-то генетические элементы могли проникнуть в уже образовавшуюся клетку. Слияние генетического материала разных линий могло бы произойти на относительно раннем этапе эволюции клетки, и тогда приобретение геномом, хромосомой или плазмидой способности переходить из одной клетки в другую было бы возвращением к исходной независимости и повторением исходного процесса слияния.

Таким образом, все теории происхождения вирусов сводятся к рассмотрению различных возможностей слияния двух или большего числа генетических элементов и образования из них функционирующей генетической системы. В случае вирусов, вызывающих быстрое разрушение

клетки, такое слияние может не быть очевидным, и фундаментальное значение этого процесса не было замечено ранними вирусологами, для которых вирус, размножающийся в клетке, был подобен бактерии, растущей в культуре клеток. На самом же деле даже клетка, зараженная вирулентным вирусом и обреченная на быструю гибель, представляет собой функциональную систему, чья конечная судьба - полная дезинтеграция - это лишь побочный результат главного события, а именно генетической и биохимической интеграции вирусных и клеточных механизмов. Слияние может приводить к длительной интеграции клетки с вирусом, которая сохраняется в течение нескольких клеточных генераций, иногда даже при половом процессе. В случае профагов, а возможно, и некоторых онкогенных вирусов интеграция может стать почти постоянной. Некоторые плазмиды и, быть может, даже сегменты хромосом могли сформироваться именно таким путем. С другой стороны, эволюция механизмов, реализующих передачу генетического материала, могла привести к превращению отдельных генов и групп генов в плазмиды и вирусы.

Из всех живых существ, быть может, именно для вирусов монофилетическое происхождение наименее вероятно, ибо вирусы всегда реплицируются в окружении больших количеств невирусных нуклеиновых кислот. К какой категории мы отнесем данный генетический элемент - к генам, плазмидам, или вирусам, - в конечном счете, будет зависеть от того, насколько длительным был период общности его эволюционной истории с историей других компонентов клеточного генома. Способность к возвращению независимости может определяться не только мутабельностью, но длительностью совместного существования, которая может приводить к всё большей взаимозависимости между различными генетическими компонентами клетки. Экзогенный элемент, внесенный в клеточную линию, вероятно, подвергнется столь же выраженным эволюционным изменениям, как и любой другой генетический компонент клетки, и будет не более похож на своего первичного предка, чем похожи на своих предков эти компоненты.

Генетические элементы вирусов, быстро разрушающие новую для них клеточную систему, должны были бы в большинстве случаев исчезать, так как они могли бы сохраниться только при доступности для них бесчисленного множества клеток-хозяев. Часто, однако, слияние генетических элементов вируса и клетки могло быть долговременным. При этом остается важный вопрос, на который пока нельзя ответить: является ли такое

слияние новой и необычной особенностью, ведущей в основном к образованию аномальных генетических комплексов, не имеющих значительной эволюционной ценности, то есть больных клеток, или же это один из процессов, который играл и все еще играет существенную роль в эволюции и, возможно, в онтогенезе?

Вирус может быть и регрессировавшим паразитом, и фрагментом клеточного генома, ставшим инфекционным, в зависимости от того, какую фазу его эволюционной истории мы наблюдаем (в различное время он может быть и тем и другим). Подобно тому, как изучение структуры и размножения вирусов, в конце концов, всегда приводит нас к пониманию клетки как сложной функциональной системы, так и проблема происхождения вирусов возвращает нас к вопросу о происхождении клеток как интегрированного целого.

Вирусы считаются теми компонентами клетки, которые достаточно независимы для того, чтобы передаваться другим клеткам, и сравниваются с другими генетическими компонентами, более прочно связанными со всей системой клетки. И именно эти свойства вирусов делают их бесценными для биологов, предоставляя им уникальную возможность наблюдать в относительно изолированном виде активные детерминанты биологической специфичности – поистине это те кирпичики, из которых построено все живое.

Само существование РНК-вирусов ставит ряд трудно разрешимых вопросов. Ни у бактерий, ни у других организмов нет ничего достаточно похожего на репликацию генетического материала в форме РНК. Правда, данные о том, что РНК-содержащие фаги, относящиеся к одной и той же группе, обладают разными специфичными для каждого фага механизмами репликации, заставляют воздерживаться от окончательных выводов. Если эти данные верны, то не исключено и существование пока еще не выявленных клеточных РНК-реплицирующих систем.

Если же клеточных аналогий не окажется, нам придется выбирать одну из ряда других альтернатив. Например, мы можем рассматривать РНК-содержащие вирусы как уникальную группу, представляющую особое направление эволюции. Можно также предположить, что эти вирусы произошли от ДНК-вирусов, информационная РНК которых приобрела способность прямой репликации, так что ее транскрипция с ДНК стала излишней. Но если считать это возможным, то нет причин ограничиваться гипотезой возникновения РНК-вирусов на основе вирусной информацион-

ной РНК: столь же серьезно мы должны рассмотреть и возможность происхождения таких вирусов от клеточных информационных РНК.

В таком случае было бы необходимым приобретение соответствующего механизма репликации и способности к образованию вирионов. Существование вирусов, кодирующих обратную транскриптазу – фермент, транскрибирующий РНК вириона в соответствующую ДНК, – показывает еще одну возможность: некоторые вирусы могли бы приобрести РНК-репликазу, что позволило бы им обойтись без обратной транскрипции, а заодно исключило бы возможность их интеграции с хромосомой клетки. Перечисленные выше возможности, взятые в целом, иллюстрируют ряд путей, которые могли бы при участии механизмов репликации РНК вести к превращению сегментов хромосомного генетического материала в вирусные геномы и наоборот. К сожалению, существующий к настоящему времени арсенал знаний этого направления пока не позволяет построить достаточно обоснованную эволюционную модель происхождения вирусов.

Еще одну загадку составляет существование вирусов с генами из нескольких фрагментов двухцепочечной РНК. Среди таких вирусов есть паразиты самых различных организмов: бактерий, грибов, растений, насекомых и позвоночных. Произошли ли все эти вирусы от общего предка? Или разные их группы возникали независимо на разных путях эволюции вследствие каких-то преимуществ, связанных с подобным строением генома? Ответов на эти вопросы пока нет.

Несомненно, вирусы играли и играют определенную роль в эволюции клетки и многоклеточных, в том числе размножающихся половым путем. К примеру, отделяясь от ДНК хозяина для постройки вириона, вместе с собственной ДНК вирус может случайно «захватить» кусочек его ДНК и перенести в другую клетку, в том числе – и в клетку другого организма. В большинстве случаев вирусы, размножающиеся в клетках организма (например, человеческого), не могут пробиться сквозь барьер Вейсмана и заразить половые клетки. Но все же иногда вирусная инфекция передается потомству. Обычно заражение происходит уже после оплодотворения, во время внутриутробного развития. Если же оно произойдет достаточно рано, когда «барьер Вейсмана» у эмбриона еще не успел сформироваться, то зародыш будет нести вирусную ДНК не только в соматических, но и в половых клетках, и таким образом признак может стать по-настоящему наследственным. При этом совершенно не важно, что от такого «признака» обычно один только вред. Вирус ведь может «при-

хватить» с собой и какой-нибудь полезный кусочек ДНК, хотя вероятность этого, конечно, весьма мала. Поскольку ДНК вируса способна встраиваться в геном клетки-хозяина, а потом снова отделяться от него и формировать новые вирусные частицы, которые могут заражать другие клетки. При этом вместе с собственной ДНК вирус может случайно «захватить» кусочек ДНК хозяина и таким образом перенести его в другую клетку, в том числе - и в клетку другого организма.

**Подытоживая, следует заключить, что в отличие от клетки, вирусы с большой долей вероятности имеют полифилетическое происхождение и имеется тесная эволюционная взаимосвязь генетических компонентов вирусов с функциональной системой клетки.**

## 2.4. Наследование генетической информации

Разнообразие фенотипических признаков, в том числе и психофизиологических характеристик людей, описывается в психологической науке 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 фенотипических 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.

Существует два типа клеточного деления – митоз и мейоз (см. гл. 2.1). Первый характерен для деления соматических клеток, а второй происходит при образовании половых клеток (гамет). *Сперматогенез* и *овогенез* – сложнейшие генетически запрограммированные процессы.

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

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.

Процесс рекомбинации хромосом при редукционном делении соответствует рекомбинации единиц наследственности. Единицы наследственности называются *генами* и располагаются линейно в хромосомах. Гены, расположенные в одной хромосоме, называются *сцепленными*. Сцепленные гены могут рекомбинировать благодаря процессу *кроссинговера*, при котором происходит обмен гомологичными участками между гомологичными хромосомами.

### **Основные положения хромосомной теории наследственности:**

1. Носителями единиц наследственности являются структуры клеточного ядра – хромосомы; хромосомы легко могут наблюдаться в быстро делящихся клетках (лимфоциты, клетки костного мозга);
2. В соматических клетках тела человека содержится диплоидный (двойной) набор хромосом: каждая хромосома имеет аналогичную себе сестринскую хромосому (*гомологичные* хромосомы), всего 46 хромосом (23 пары);
3. В половых клетках (яйцеклетка, сперматозоид) содержится гаплоидный (одинарный) набор хромосом, соответственно, в этих клетках 23 хромосомы;
4. Гены в хромосомах расположены линейно; место в хромосоме, где расположен данный ген, называется *локусом*; различные состояния одного локуса носят название *аллелей*. Явление, при котором данному локусу в популяции может соответствовать более двух аллелей, называется *множественным аллелизмом* (характерно для человека).
5. Процесс рекомбинации хромосом при редукционном делении (мейозе) соответствует рекомбинации единиц наследственности (генов) и лежит в основе генетической изменчивости видов.

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

Наряду с понятием «ген» генетики широко используют термины *геном*, *генотип*, *фенотип*, введенные В. Йохансенем (Дания) в 1908 году.

**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). Однако благодаря *свободному расхождению генов* (хромосом) 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 полноту генетической информации, пришедшей от родителей (зигота → организм). Заложенная в генотипе информация, определяющая своеобразие развития, строения и функционирования организма, реализуется в фенотипе.

**Фенотип** (от греч. *faíno* – проявлять) – это совокупность признаков и свойств, в том числе и психофизиологических, которые характерны для данного организма. Определяются эти признаки и свойства генотипом, но модулируются под воздействием факторов окружающей среды.

Необходимо понимать, что каждая из особенностей строения и функций организма, в частности психофизиологические характеристики человека и сложные поведенческие акты обусловлены функционированием не одного, а многих специализированных белков, а структуру этих белков, в том числе и нейроспецифических, кодируют гены. Сложные фенотипические признаки, которые характеризуют все виды реактивности организма и определенные когнитивные способности индивида, определяются функционированием многих генов, но каждый из элементарных психологических признаков связан с функционированием специфических белков определенного класса.

ДНК оказались тем основным видом молекул, в которых записана генетическая информация, определяющая особенности онтогенеза, включая поведенческие реакции и индивидуальные особенности психики.

С позиции современной молекулярной биологии *явление жизни на Земле определяется как взаимодействие ДНК→РНК→ белков в открытой системе*. Каждая клетка, как и организм в целом, является такой открытой системой, которая испытывает модулирующее влияние факторов внешней и внутренней среды (экто- и энтосферы).

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 на будущее.

Понятием фенотип 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 которых он может проявить себя «максимально»; важно уяснить, что одинаково благоприятную среду для всех генотипов создать нельзя. Суть дела не в обогащенности сред, а в наличии 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 максимальным образом. 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.

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

**Ген** (от греч. *genos*: род, происхождение) – это единица генетического материала; гены – это участки ДНК, различающиеся порядком расположения азотистых оснований (аденин – А, гуанин – Г, тимин – Т, цитозин – Ц). 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».

кислот» для синтеза множества белков, представляющих собой комбинацию всего 20-ти главных аминокислот. Изменение структуры единственного гена (мутация) может привести к синтезу видоизмененного белка, который чаще всего утрачивает свое биологическое предназначение или (крайне редко) меняет функцию. Кроме того, изменение в биосинтезе 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** (от греч. *allelon*: друг друга, взаимно) – различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака. Если аллели возникают за счет изменений структуры гена вследствие природных 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 ( $A, a$ ) можно составить несколько комбинаций ( $AA, aa, Aa$ ). Когда организм является носителем двух идентичных аллелей ( $AA, aa$ ), то такой организм называют *гомозиготным* по аллелю  $A$  или  $a$ , если же организм содержит один аллель  $A$  и один аллель  $a$ , то его называют *гетерозиготным* (от греческих слов, обозначающих соответственно «подобный» и «непохожий»).

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

**Доминантностью** определяется участие только одного аллеля в детерминации 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).

**Рецессивностью** называют отсутствие фенотипического проявления аллеля у гетерозиготной особи: рецессивные аллели обозначаются малыми буквами а, b, с и т.д.

Возможно отсутствие строгого доминирования, 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 участвуют оба аллеля. В случае кодоминантности оба аллеля обозначают, как правило, заглавными буквами. Классическим примером кодоминантности является существование четырех групп крови у человека, при этом их обуславливают три аллеля, которые обозначают как А, В и і, причем наблюдается кодоминантность при взаимодействии первых двух (таблица. 2.1) Эти аллели в популяции человека могут давать шесть различных сочетаний (три типа гомозигот и три типа гетерозигот).

Таблица 2.1

### Кодоминантность при наследовании групп крови

Группа крови А	Группа крови В	Группа крови 0	Группа крови АВ
I I	I I I	I	I V
1. гомозиготы А А	3. гомозиготы В В	5. гомозиготы і і	6. гетерозиготы А В
2. гетерозиготы А і	4. гетерозиготы В і		

Люди с первой группой (0) – всегда гомозиготные; люди с четвертой группой (АВ) – всегда гетерозиготные; среди людей с группами А и В могут встречаться как гомо-, так и гетерозиготные. Люди с типом крови АВ одновременно проявляют признаки группы А и группы В, доминирования в

данном случае не наблюдается, но нет и промежуточных форм (кодоминантность при взаимодействии аллелей А и В).

Человек является носителем пары аллелей каждого гена, а по наследству он передаст своим потомкам только один аллель, поскольку половые клетки (яйцеклетка, сперматозоид) содержат по одной хромосоме каждой пары (гаплоидный набор – 23 хромосомы). В этом заключается важнейшая биологическая роль мейоза: он обеспечивает возможность случайного нового комбинирования аллелей в каждом последующем поколении, в результате чего ни один из потомков не воспроизводит (не повторяет) полностью генетическую индивидуальность своего родителя. То есть, 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 индивида с уникальным генотипом. Фенотипические особенности Личности предопределяются уникальным генотипом, полученным в результате предоставляемой природой «лотереей» случайного комбинирования родительского генетического материала и модулируются под влиянием факторов среды; все этапы онтогенеза индивида представляют собой генотип-средовые взаимодействия.**

## **2.5. Генетическая уникальность индивида. Кариотип человека**

Для нормального физического и психического развития, а также полноценного функционирования человеческого организма необходима координация усилий, по крайней мере, 100 000 генов. Упрощая ситуацию, представим, что каждый из этих генов имеет, по крайней мере, одну варианту, 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  $3.54 \times 10^{-44}$ , 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 до 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 однояйцевых близнецов, развивающихся из одной яйцеклетки, 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 индивидом от одного из родителей: одна приходит от отца, вторая – от матери.

Двадцать две пары хромосом ядра клетки – аутосомы, их набор одинаков для особей мужского и женского пола, но двадцать третья пара – это та пара, которая определяет пол человека 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 процессе 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 в гаметах. Таким образом, в зиготе число комбинаций может достигнуть  $8 \times 10^6 \times 8 \times 10^6 = 64 \times 10^{12}$  (64 триллиона). 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, размеры и форма хромосом (рис. 2.11).

**Кариотипирование** – это изучение хромосомного набора; обычно проводится на определенных стадиях митоза в культурах быстроделющихся клеток (клетки костного мозга или лимфоциты).

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

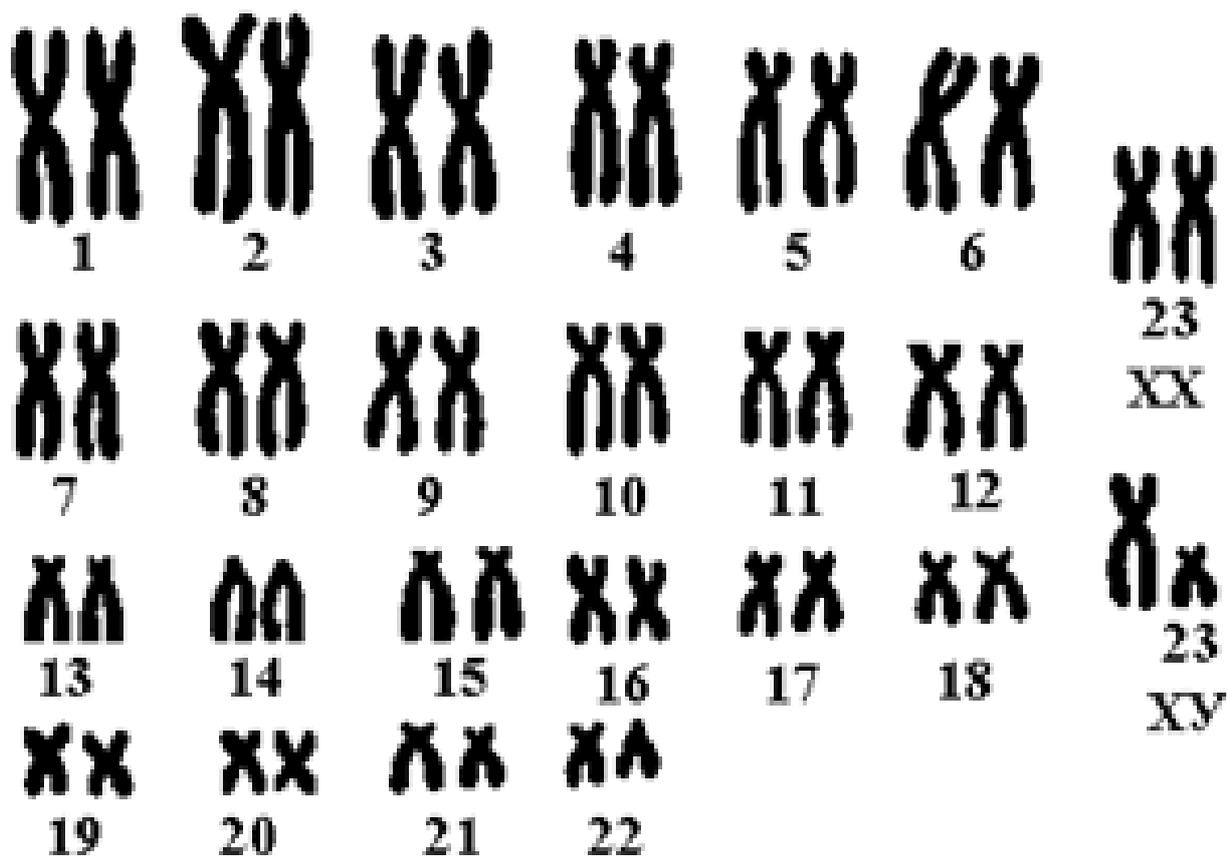


Рис. 2.11. Кариотип человека:  
23-я пара хромосом женщины – вверху, а мужчины – внизу справа



Рис. 2.12. Кариотип больного с синдромом Дауна –  
трисомия по 21 паре хромосом

Ошибки в ходе деления клеток называют **хромосомными aberrациями**, они ведут к искажению нормального кариотипа человека, причем могут возникать спонтанно, но чаще под влиянием определенных средовых факторов (так называемых мутагенов); подобные ошибки, как правило, 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 одинаковы по своей длине, но используются в качестве специальных «дорожных столбов», обозначающих дистанции на хромосоме.

Хромосомные перестройки (**aberrации**) могут происходить в пределах одной хромосомы и между хромосомами:

- в пределах одной хромосомы:
  - а) *делеция* – потеря части хромосомы,
  - б) *дупликация* – удвоение участка,
  - с) *инверсия* – перевертывание на  $180^{\circ}$  отдельных участков хромосомы;
- к межхромосомным перестройкам относят обмен участками между негомологичными хромосомами, который изменяет расположение генов в группах сцепления (*транслокация*).

Хромосомные aberrации, 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 обнаруживается 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 21-ой хромосомой (трисомия по 21 паре) – это больные с синдромом Дауна (см. рис. 2.12). Жизнеспособными могут быть также люди, имеющие нехватку или избыток половых хромосом.

**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 собой замену одной пары оснований на другую, потерю одного или нескольких нуклеотидов, или наоборот, добавление нуклеотидов.

Генные мутации, возникающие в гаметах, оказывают разнообразное воздействие 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: это естественный механизм защиты генофонда популяции. 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 человеческой популяции в течение многих поколений, пока им не удастся встретиться и проявиться в фенотипе. Время от времени очень редко могут возникать и доминантные мутантные аллели, но они сразу же проявляются в фенотипе в виде патологии.

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 воздействие только на *тот* организм, в котором они возникли, но со смертью индивида 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.

На сегодняшний день известно, что каждый ген имеет собственную специфическую генетическую систему регуляции и такие регуляторные взаимодействия являются нормальным проявлением функционирования

генома человека. Существуют гены, усиливающие экспрессию определенных генов (это гены *энхансеры*), а есть гены, которые тормозят проявление функционирования структурных генов (это гены *супрессоры*); кроме того, существуют гены, модулирующие проявление функций гена в фенотипе (гены *модуляторы*). Характер взаимодействий в геноме человека регуляторных и структурных генов еще предстоит изучить.

**Геном человека обладает *выраженной избыточностью*, которая обусловлена следующим:**

- наличием большого числа повторов последовательностей в ДНК;
- 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 биологически активными веществами основных регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной), что в конечном итоге модулирует проявление функций гена на уровне микроокружения генома;
- наличием *спенсеров* (разделяют гены и кластеры генов);
- мозаичностью структуры генов (экзоны кодируют структуру конечного продукта, а интроны, хотя считываются, отсутствуют в зрелой РНК).

После разрушения ферментами нуклеазами ДНК способна к самовосстановлению своей структуры (великое чудо самоорганизации живой материи) – этот процесс носит название ***реассоциация***.

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

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 человека, когда число клеток достигает  $\sim 2 \times 10^{12}$ , остается совсем немного долевого участия исходных молекул из-за многократно осу-

ществленных ауторепродукций ДНК. Это показывает тесную взаимосвязь процессов наследования с состоянием общих процессов клеточного метаболизма и межсистемных механизмов нейроиммуноэндокринной регуляции. Характер протекания различных биосинтетических процессов клетки, а также особенности индивидуальной реактивности организма обуславливают фенотипическую уникальность каждого индивида и фенотипическую дисперсию человеческой популяции в целом.

Грандиозный проект современности – «ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА» – в рамках выполнения международных научных программ к настоящему времени завершен: благодаря совместным усилиям ученых генетических лабораторий ведущих стран мира генетическая карта человека полностью расшифрована.

## **2.6. Механизмы реализации генетической информации в фенотипе**

Молекулярные реакции, которые направлены на сохранение структуры генетических нуклеиновых кислот, гарантируют передачу последующему поколению безошибочной информации. Молекулярные процессы, которые ведут, напротив, к изменениям наследственной информации обеспечивают генетическую изменчивость (новая комбинаторика генов, возникновение новой или утрата старой информации). В данном подразделе будут рассмотрены молекулярные процессы, которые обеспечивают передачу и реализацию генетической информации, т.е. *фенотипическое выражение генотипа*.

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 позволяют осуществлять индивиду адекватные адаптивные реакции в ответ на поступающие сигналы из энто- и эктосферы человека.

Необходимым этапом реализации генетической информации, а именно фенотипического выражения генотипа является *процесс трансляции*, который заключается в биосинтезе специфических белков. Именно белки, в том числе и нейроспецифические, обеспечивают экспрессию генов (проявление их функций в фенотипе). При этом осуществляется регуляция этой экспрессии в онтогенезе благодаря таким важнейшим функциям белковых молекул как *каталитическая (ферментативная), регуляторная, транспортная* и другие.

Синтез молекулы РНК начинается в определенных участках ДНК, которые называют *промоторами*, а заканчивается в тех участках, которые именуются *терминаторами*. Характерно то, что последовательность ДНК, которая располагается между этими участками, считывается как одно целое и 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 транскрипции синтезируются только предшественники зрелой РНК – проРНК; для преобразования этих предшественников в функционально активные зрелые РНК необходим процесс созревания 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, включая сложные формы поведения человека.

Путем альтернативного сплайсинга регулируется экспрессия многих генов в организме человека, среди которых:

- гены гликопротеидов, 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 в том числе 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.

*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, 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 обозначенными 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 нейроиммунноэндокринной 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 самосовершенствование 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. Эти регуляторные системы действуют как на геномном, так и на негеномном (эпигеномном) уровнях, что влияет на экспрессию (активацию) тех или других генов на определенных стадиях индивидуального развития.

Генетическая детерминация и механизмы наследования эпигеномных процессов еще недостаточно изучены. Примером эпигеномной наследственности 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.

Важной чертой онтогенеза человека является генетически запрограммированное размножение одних клеток и летальная дифференциация других специализированных клеток; эти процессы происходят на протяжении всех этапов онтогенеза 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 (вспомним структуру функциональной системы поведения по П.К. Анохину) с механизмом обратной афферентации и акцептором результата действия в неокортексе. Механизмы психонейроиммунотуляции опосредуют взаимовлияние генотипа, фенотипа и среды, что предполагает на уровне морфофункциональной организации различных нейроструктур ЦНС реа-

лизацию двух основных генетических программ. Одна - обеспечивает видоспецифические закономерности онтогенетического развития и функционирования ЦНС, а другая программа ответственна 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 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 [ $\Phi_{n-1}$ ];
- Продуктов экспрессии генов, соответствующих этой стадии развития (белки-регуляторы и структурные белки) [ $\Gamma$ ];
- Условий среды, специфичных для этой стадии развития [ $E$ ].

То есть, справедлива общая формула:

$$\Phi_n = \Phi_{n-1} + \Gamma + E.$$

На экспрессию генов – их проявление в фенотипе оказывают влияние генотип-средовые взаимодействия. В растущем организме на протяжении всего онтогенеза активность генов изменяется как под влиянием генетических факторов (взаимодействие генов – это естественный механизм функционирования генома человека), 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 частности и на психофизиологическом уровне.

**В организме постоянно происходят адаптационные перестройки в плане адекватного приспособления Личности к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды, включая социум и, таким образом, преобразуется характер генотип-средовых взаимодействий,**

**что формирует изменчивость психологических особенностей в различные периоды онтогенеза человека и лежит в основе межиндивидуальной вариативности психологических признаков в человеческой популяции.**

## **2.7. Генетическая популяция. Понятие нормы и диапазона реакции; подходы к анализу связей между генотипом и фенотипом человека**

Человеческий организм обладает целым набором присущих ему свойств, некоторые из них являются общими для всех представителей данного вида *Homo sapiens* – это видоспецифические особенности. Видоспецифическими особенностями Человека являются: способность к прямохождению, отсутствие волосяного покрова на большей части тела, высокоразвитый интеллект, речевая коммуникация и творческая активность. Каждый индивид, помимо видоспецифических характеристик, обладает целым набором индивидуальных, только ему присущих качеств – это индивидуально-специфические особенности Личности. Все особенности, присущие данному индивиду, как видоспецифические, так и индивидуальные принято называть в антропогенетике признаками.

Все виды организмов, населяющие Землю, образуют сообщества, причиной образования которых является аналогичная приспособленность особей к определенным экологическим условиям проживания. В биологии и общей генетике *популяциями* считают сообщества особей одного вида, занимающие определенную территорию.

**Генетическая популяция (дем)** имеет такие основные признаки:

- Принадлежность особей к одному виду;
- Пространственно-временное единство;
- Сходство экологических потребностей;
- 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 назва-

ние *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 частью популяции.

В любой популяции наблюдается изменчивость, то есть разнообразие признаков у членов сообщества; индивиды различаются не только по внешнему виду, а и по особенностям поведения – психомоторике, жестикологии, манере говорить, смеяться и прочим признакам.

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, при этом 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 качественных признаков, имеющих дискретный характер изменчивости. Из этих признаков, которые не связаны грубой патологией, наиболее известными являются некоторые, имеющие отношение к сенсорной чувствительности, такие как: а) чувствительность к вкусу фенилтиомочевины (одни люди ощущают вкус этого вещества, а другие – нет; б) цветовая слепота (дальтонизм – неспособность некоторых индивидов различать некоторые отдельные цвета спектра).

Большинство известных на сегодняшний день простых качественных признаков у фенотипически здоровых людей не имеет значительных заметных проявлений в поведении; большинство из них связано с биохимическими факторами крови и могут быть обусловлены наследственными аномалиями. Однако часто качественные полиморфизмы, которые проявляются в определенных девиантных формах поведения, связаны с наследственными аномалиями, которые приводят к дегенеративно-дистрофическим изменениям в нейроструктурах мозга. Примерами таких полиморфизмов является фенилкетонурия (нарушение метаболизма, приводящее к тяжелой умственной отсталости) и хорея Гентингтона (дегенеративное поражение моторной зоны коры, приводящее к непроизвольным движениям, изменениям личности и постепенно нарастающему слабоумию).

Основную массу психофизиологических характеристик человека относят ко второй категории признаков, обладающих непрерывной, или **количественной изменчивостью** (континуальностью проявлений) в процессе индивидуального развития. Непрерывная изменчивость наблюдается в морфологических признаках растущего организма как рост, вес, цвет волос и кожи, а также в таких психофизиологических характеристиках личности как уровень интеллекта, адаптационные возможности, специальные способности и другие. Все значения каждого из количественных признаков можно разместить на некоей непрерывной шкале: очень высокие, средние и очень низкие значения признака по объективным критериям психофизиологического обследования или балльным оценкам психологического тестирования. Как правило, в человеческой популяции высокие и низкие значения 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 встречаемости в человеческой популяции. 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 люди с задержкой психического развития и особо одаренные индивиды).

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, к примеру, на имеющих «сильный» и «слабый» тип нервной системы весьма не корректно, поскольку в эти группы попадают индивиды с крайних частей распределения, тогда как в человеческой популяции встречаются различные степени выраженности основных свойств нервной системы (раздражимость, возбудимость, лабильность, подвижность). Точно так же весьма условно деление людей на экстравертов и интровертов. Ведь истинное описание объективных параметров основных свойств нервной системы и психофизиологических характеристик в популяции возможно на основе измерений по непрерывной шкале, поэтому любое типологическое деление индивидов 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 – это **признаки с пороговым эффектом**. С данными признаками чаще всего приходится иметь дело психологам и врачам. Внешне эти признаки напоминают качественные полиморфизмы, но они отличаются дискретным характером проявлений: организм индивида либо несет этот признак, либо нет. Чаще всего признаки с пороговым эффектом наблюдаются при таких заболеваниях как сахарный диабет, бронхиальная астма, шизофрения, эпилепсия, а также присущи различным врожденным аномалиям развития (заячья губа, волчья пасть и другие пороки). Для этих болезней и пороков развития наблюдаются четкие альтернативные распределения в популяции, 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 определенной патологии 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 (акцентуация) рассматривается как еще не психическое заболевание, но является психологическим расстройством. 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, психологические 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).

Для правильного понимания отношений между генотипом и фенотипом чрезвычайно важно иметь представление о таких двух понятиях как «норма реакции» и «диапазон реакции».

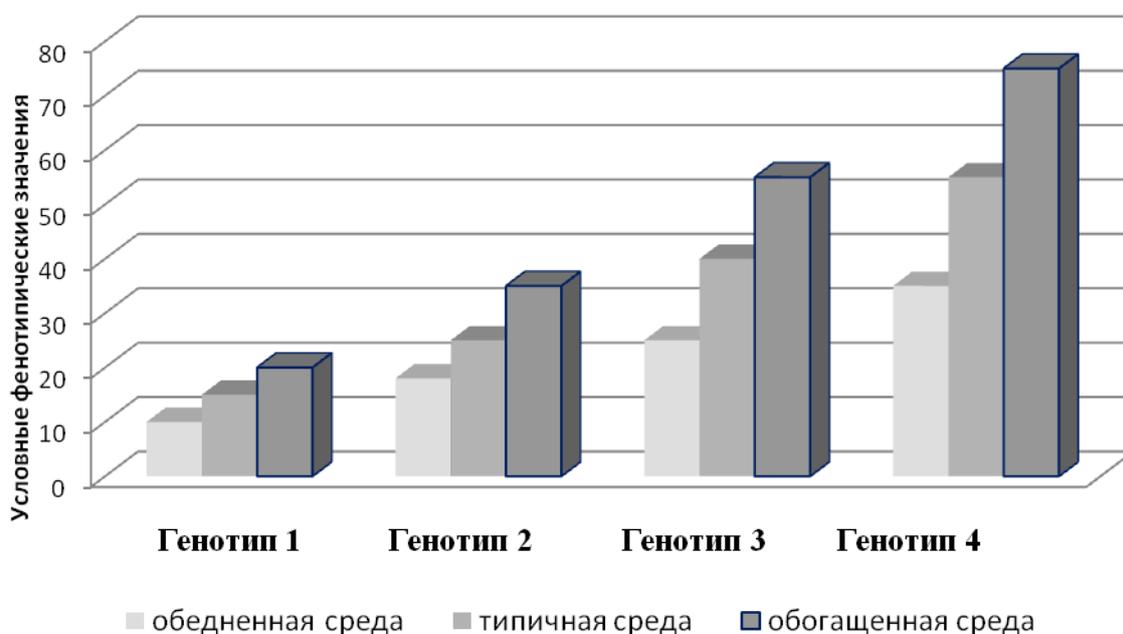
**Нормой реакции** данного генотипа называется *система, описывающая множество фенотипов, существование которых потенциально возможно в том случае, если генотип будет находиться во взаимодействии с определенными видами сред.* Понятие нормы реакции предполагает, что каждый генотип ассоциируется с определенными характерными для него фенотипами, которые формируются в разных средовых условиях.

Однако необходимо уяснить, что разброс фенотипических значений определенного признака существенно возрастает в типичной среде, достигает максимума в обогащенной среде, но в обедненной среде фенотипическое выражение данного признака у индивида варьирует незначительно.

**Диапазоном реакции** называют *разницу между фенотипическими значениями данного генотипа по определенному изучаемому признаку 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

индивида. Предположим, что существует четыре генотипа (1, 2, 3 и 4) и все эти генотипы будут помещены в разные типы сред, которые отличаются друг от друга по уровню обогащенности. Схематически это представлено на рис. 2.13. 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.



**Рис. 2.13.** Иллюстрация понятия «диапазон реакции» как разницы фенотипического значения данного генотипа в обедненной и обогащенной средах

Однако в типичной среде разброс фенотипических значений существенно возрастает и достигает максимума в обогащенной среде. Необходимо уяснить, что понятие диапазон реакции подразумевает сохранение рангов фенотипических значений генотипов в разных средовых условиях. Например, Генотип 1 ассоциируется с низкими фенотипическими значениями и в обедненной и в обогащенной средах, в то время как Генотип 4 является «процветающим» в любой среде при оценке конкретного психологического признака индивида. При этом соответственно для Генотипа 1 диапазон реакции будет наименьшим, а для Генотипа 4 диапазон реакции является наибольшим.

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. При изменении средовых условий на обогащенные фенотипическое проявление конкретного Генотипа может резко и линейно возрастать. Примерами подобной ситуации могут стать математические, музыкальные или 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 такие условия для полноценного развития и совершенствования названных способностей предоставляют в значительно меньшей степени.

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 монозиготных близнецов-пятерняшек, шестерняшек), родители которых согласились бы разлучить детей при рождении и растить в разных средовых условиях. Создание генетически идентичных человеческих организмов в настоящее время реально осуществимо (клонирование), но с точки зрения биоэтики 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, если это касается черт характера, а также проявлений свойств личности и специфических способностей индивида. Сравнительно легче решаются проблемы медицинской генетики, когда в ряде случаев можно указать, что именно необходимо исключить из условий

среды с целью профилактики развития заболеваний с наследственной предрасположенностью (к примеру при фетолкетонурии).

**Антропогенетике еще только предстоит получить сведения о том, какие конкретные средовые условия существенны для развития того или другого психологического признака, а какие нет, какая среда будет являться оптимальной для максимального фенотипического проявления того или иного признака в структуре Личности (проблема индивидуальности в психологии в плане личностной стрессоустойчивости и адаптивности).**

Норма реакции – это понятие, которое подчеркивает саму идею взаимодействия вовлеченных в индивидуальное развитие человека факторов генотипа и среды. Последнее исключительно важно для профилактики возможных отклонений в поведении (агрессивности, тревожности и других).

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, как природный процесс (естественный механизм функционирования генома человека).

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

Для того чтобы правильно описать сравниваемые генотипы необходимо сопоставлять их фенотипические проявления 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 конкретной 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; а во-вторых, каждый человек развивается в особенных средовых условиях, что 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 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.

**Таким образом, фенотипическая изменчивость психологических признаков популяции складывается из генетической и средовой изменчивости, а именно: фенотипическая популяционная дисперсия признака представляет собой сумму его генетической и средовой дисперсий, т.е. наблюдается совместный вклад генотипа и среды в количественную изменчивость фенотипических признаков индивида. Генетическая и средовая дисперсии выступают как составляющие популяционной фенотипической дисперсии определенных психофизиологических характеристик и психологических признаков у человека.**

Важно уяснить, что существует сложно-опосредованная зависимость между генотипом и фенотипом; т.е. между определенным геном и первичным биохимическим проявлением его функционирования в виде синтеза какого-либо специфического белка, с одной стороны, и влиянием этого гена на проявление психологического признака с другой, – прямого соответствия не прослеживается. Влияние гена на психофизиологические особенности индивидуума, его поведенческие реакции имеют опосредованный характер: это результат целого ряда сложных сопряженных биохимических и нейрофизиологических 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 неокортекса и, кроме того, тесным образом связаны с своеобразными особенностями интегративной деятельности мозга каждого индивидуума.

**Для изучения механизмов реализации сложной зависимости между генотипом и фенотипом в плане проявления психологических признаков в поведенческих реакций индивида антропогенетики используют два основных методологических подхода. Различие этих подходов заключается в том, от какой начальной точки будет определяться направление движения: *первый подход* предполагает движение *от фенотипа к генотипу*, а *второй* – от генотипа к фенотипу.**

Начиная движение от наблюдаемого фенотипа, исследователь, прежде всего, должен удостовериться в том, что анализируемый психологический признак действительно подвержен значимому влиянию со стороны данного гена, и только затем перейти 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, а также его модулирующие эффекты на психику и поведенческие реакции; для этого проводят 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 неизвестна, позволяют сделать вывод о последовательности аминокислот в белке, за синтез которых этот участок ДНК ответственен. Зная выявленную последовательность аминокислот можно синтезировать искомый белок, а затем ввести его животному с целью изучения его функций; при этом становится возможной интерпретация в плане влияния гена на определённые психологические признаки человека. 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 биосинтез изучаемого белка, появляется 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, в частности, выявить те изменения отдельных психофизиологических особенности индивидуума, которые детерминируются этим геном.

Следует отметить, что вышеуказанные методологические подходы могут быть реализованы в специальных научно-исследовательских лабораториях, которые могут объединять усилия мультидисциплинарных специалистов, овладевших валидными диагностическими методиками с использованием сложных биотехнологий и аппаратно-программных комплексов.

Психогенетика развивается на стыке дифференциальной психологии и антропогенетики, 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, описание генов, а также их продуктов – белков, синтез которых они детерминируют. Определение спектра нейроспецифических белков (продуктов, детерминируемых этим геном), которые ответственны за проявление определенного поведенческого признака в организме человека или обнаружение корреляции между мутацией данного гена и изменением анализируемого признака служат свидетельством того, что конкретный ген (гены) вовлечен (ы) в формирование и фенотипическое выражение анализируемого поведенческого признака.

После того, как ген картирован и его продукт описан, изучение нейротропной активности белка, биосинтез которого контролируется данным геном, может привести к пониманию нейрофизиологических механизмов формирования и проявления изучаемого психологического признака у индивида. Исследование и понимание генетической детерминации нейрофизиологических механизмов, которые лежат в основе фенотипического проявления изучаемого психологического признака, в свою очередь, позволит в будущем разрабатывать патогенетически ориентированные

программы профилактической направленности с учётом индивидуальных психофизиологических характеристик личности

Реабилитационные программы преследуют следующие цели:

1. Снижение или полное исключение негативного воздействия тех специализированных белков, в том числе и нейроспецифических, которые синтезируются в результате патогенных мутаций исследуемого гена и повышают риск развития аномалий и девиантных форм поведения.

2. Усиление благоприятного влияния тех специализированных нейротропных белков, синтез которых детерминирован исследованным геном, для оптимизации психофизиологического состояния человека и повышение адаптационных возможностей индивида.

3. Разработку специальных оздоровительных программ: уяснив, каким образом исследуемый ген вовлечен в инициирование и развитие тех или иных патопсихологических проявлений, дизонтогений, в недалеком будущем станет возможной замена патогенных аллелей-мутантов новыми, «здоровыми» вариантами генов, контролирующими формирование конкретных поведенческих признаков.

**Таким образом, конечными целями антропогенетических исследований являются: а) понимание генетических механизмов этиологии, структуры и нейрофизиологического базиса формирования анализируемого признака; б) выявление значимого воздействия эпигеномных факторов, влияющих на индивидуальное проявление психологического признака с учётом тех или иных характеристик среды (культурной, социальной, групповой, семейной, индивидуальной). Антропогенетические и психогенетические исследования подчиняются обоим вышеуказанным целям: изучая генотип и среду в непрерывном их взаимодействии, они объединяют в себе методологические подходы и инструментарий таких современных наук как молекулярная генетика, онтогенетика, генетическая психофизиология и дифференциальная психология.**

#### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Назовите структурные компоненты клетки и их функциональное значение.
2. Каковы функции плазматической мембраны и клеточного ядра?
3. Опишите фазы митоза и мейоза, отметьте их отличия.

4. Что такое генетически-значимые нуклеиновые кислоты и какова их роль в передаче генетического кода?
5. Укажите отличия между ДНК и РНК по молекулярной структуре.
6. Что такое кодон и комплементарность?
7. Перечислите основные свойства генетического кода.
8. Назовите основные функции различных типов РНК.
9. Объясните, что такое первичная, вторичная и третичная структура ДНК.
10. Что Вы знаете о взаимосвязи происхождения вирусов и клетки?
11. Дайте определение «наследованию» и укажите его основные виды.
12. Назовите основные положения хромосомной теории наследственности.
13. Что такое ген, геном, генотип и фенотип?
14. Какие гены называют аллельными, что такое гомозиготность и гетерозиготность?
15. Что такое доминантность и рецессивность, каковы возможные варианты проявления фенотипических признаков?
16. Обозначьте группы крови человека с позиций кодоминирования, гомо- и гетерозиготности.
17. Раскройте явление генетической уникальности индивида.
18. Что такое кариотип человека и хромосомные aberrации?
19. Укажите виды хромосомных перестроек.
20. Что такое генные мутации и каковы возможные их последствия?
21. В чем проявляется «выраженная избыточность» генома человека?
22. Какие фракции ДНК различают и что такое реассоциация?
23. Назовите молекулярные процессы, обеспечивающие фенотипическое выражение генотипа.
24. В чем заключается «процессинг» и «сплайсинг»?
25. Укажите значение альтернативного сплайсинга.
26. Что такое эпигеномная наследственность? Приведите ее примеры.
27. Раскройте роль ЦНС в реализации генетической информации в фенотипе.
28. Каким образом обеспечивается реализация каждой стадии онтогенеза?
29. Перечислите основные признаки генетической популяции.
30. Назовите два класса изменчивости. Какие признаки им соответствуют?
31. Что такое норма и диапазон реакции?
32. Раскройте два подхода к изучению взаимосвязи между генотипом и фенотипом.

## ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Классические законы наследственности

Гениальным предвидением исследователя и его творческой удачей было открытие Грегором Менделем основных законов наследуемости: закона единообразия гибридов первого поколения, закона расщепления и закона независимого комбинирования признаков. Эти законы были опубликованы им в 1865 году, а переоткрыты практически одновременно и независимо друг от друга учеными К. Коренсом, Э. Чермаком и К. де Фризом в 1900 году.

**Первый закон Менделя** – закон *единообразия гибридов первого поколения* утверждает, что скрещивание особей, различающихся по данному признаку (гомозиготных по разным аллелям), дает генетически однородное потомство – поколение  $F_1$ , все особи которого гетерозиготны. При этом все гибриды  $F_1$  могут иметь либо фенотип одного из родителей (полное доминирование), либо промежуточный фенотип (неполное доминирование); но позже выяснилось, что гибриды  $F_1$  могут проявлять и признаки обоих родителей (кодминирование). Этот закон основан на том, что скрещивание двух гомозиготных по разным аллелям форм ( $AA$  и  $aa$ ) будет давать потомков одинаковых по генотипу ( $Aa$ ). Такой тип наследования можно проследить для простых альтернативных признаков.

**Второй закон Менделя** – это закон *(независимого) расщепления*, его суть состоит в следующем: когда у организма, гетерозиготного по исследуемому признаку, формируются половые клетки – гаметы, то одна их половина несет один аллель данного гена, а вторая – другой. Поэтому при скрещивании таких гибридов первого поколения  $F_1$  между собой среди гибридов второго поколения  $F_2$  в определенных соотношениях появляются особи с фенотипами как исходных родительских форм, так и новых.

В основе этого закона лежит закономерное поведение пары гомологичных хромосом (с аллелями  $A$  и  $a$ ), которое обеспечивает образование у гибридов  $F_1$  гамет с аллелями двух типов, в результате чего среди гибридов  $F_2$  выявляются особи трех возможных генотипов в соотношении  $1AA : 2Aa : 1aa$ . Иными словами, «внуки» исходных форм – двух гомозигот, фенотипически отличных друг от друга, дают расщепление по фенотипу в соответствии со вторым законом Менделя.

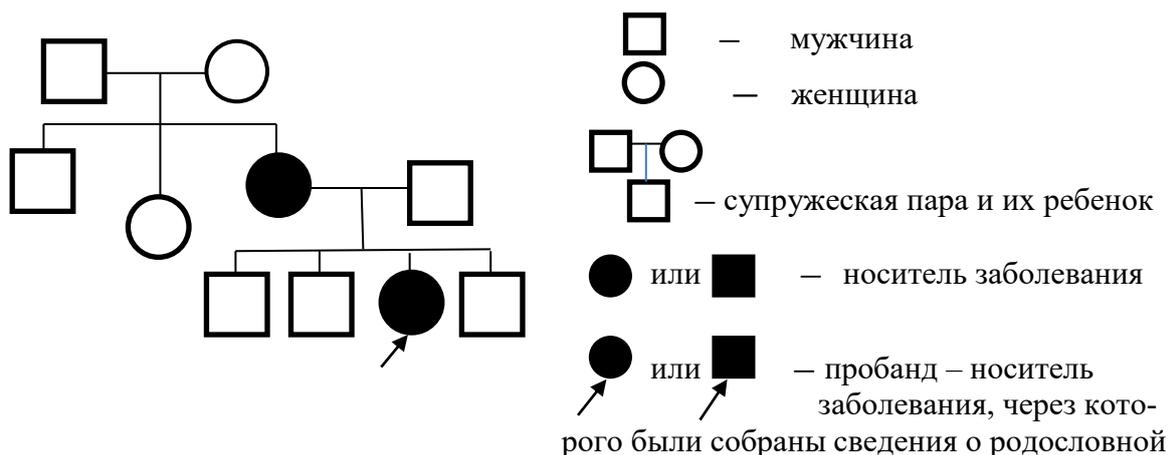
Однако это соотношение может меняться в зависимости от типа наследования. Так, в случае полного доминирования выделяются 75% особей с доминантным и 25% с рецессивным признаком, т.е. два фенотипа в соотношении 3:1. При неполном доминировании и кодоминировании 50% гибридов второго поколения  $F_2$  имеют фенотип гибридов первого поколения и по 25% – фенотипы исходных родительских форм, т.е. наблюдается расщепление по фенотипу 1:2:1. Рассмотрим эти типы наследования на примерах нейродегенеративной патологии, проявляющейся в нарушениях психомоторики и когнитивных функций.

### Доминантное наследование: болезнь Гентингтона

*Хорея Гентингтона (ХГ)* – дегенеративное заболевание, проявляющееся в поражении нервных клеток в нейроструктурах моторной зоны коры; болезнь начинается с изменений личности больного и сопровождается прогрессирующей забывчивостью, слабоумием и появлением непроизвольных движений. Обычно заболевание диагностируется в зрелом возрасте (45-60 лет), и в течение последующих 15-20 лет пациент полностью теряет контроль над психомоторикой и когнитивной сферой (из-за насильственных непроизвольных движений эта болезнь получила название «пляска святого Вита»). Способы профилактики и лечения этого заболевания пока неизвестны. Частота встречаемости ХГ составляет примерно 1 на 20 000 человек, т.е. примерно четверть миллиона человек на земном шаре уже сегодня больны или в скором времени заболеют ХГ.

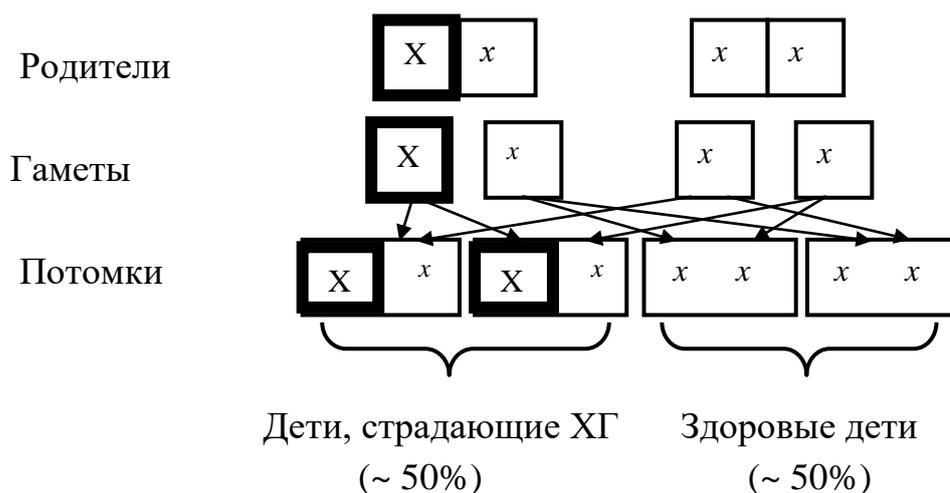
При изучении родственников больных ХГ выяснилось, что это заболевание может быть прослежено в семьях пациентов на много поколений назад, и что ХГ наследуется согласно определенному механизму: по крайней мере, один из родителей каждого пациента страдал этим заболеванием и примерно половина детей этих больных также имеют такую патологию. Приведенный рис. 3.1 представляет собой иллюстрацию родословной семьи пробанда – носителя заболевания, страдающего ХГ.

**ХГ передается по наследству как доминантный признак.** Индивидуум, страдающий ХГ, является носителем одного доминантного аллеля ( $X$ ), вызывающего развитие заболевания, и одного нормального (рецессивного) аллеля ( $x$ ). Крайне редки случаи, когда пациент имеет два доминантных аллеля – эта ситуация предполагает, что оба родителя такого пациента страдают ХГ. Люди, не страдающие ХГ, обладают двумя рецессивными аллелями ( $xx$ ). Родитель, страдающий ХГ, чаще всего является носителем генотипа  $Xx$ , и в результате мейоза порождает гамету (яйцеклетку или спермий) либо с  $X$ -, либо с  $x$ -аллелем.



**Рис. 3.1.** Пример родословной семьи, в которой хорея Гентингтона передается по наследству (один из родителей пробанда также болен)

Гаметы нормального (здорового) родителя всегда содержат рецессивные аллели  $x$ . Четыре возможных комбинации этих аллелей показаны на Рис. 3.2. Дети таких родителей всегда наследуют один здоровый аллель, передаваемый по наследству нормальным родителем. Однако, поскольку при зачатии аллели родителей комбинируются случайным образом, для каждого из потомков вероятность наследования аллеля  $X$  от родителя, страдающего ХГ, составляет 50%. Этим и объясняется тот факт, что у родителя, пораженного ХГ, только 50% детей страдают тем же заболеванием.



**Рис. 3.2.** Схема скрещивания при доминантном типе наследования (аллельный механизм наследования хореи Гентингтона).  $X$  – доминантный аллель, вызывающий развитие ХГ;  $x$  – рецессивный аллель (здоровый)

В 1993 г. ученые открыли ген на хромосоме 4, ответственный за развитие ХГ, и разработали молекулярно-генетический метод, позволяющий тестировать каждого человека с тем, чтобы определить, является ли данный индивидуум носителем патологического аллеля-мутанта, детерминирующего заболевание.

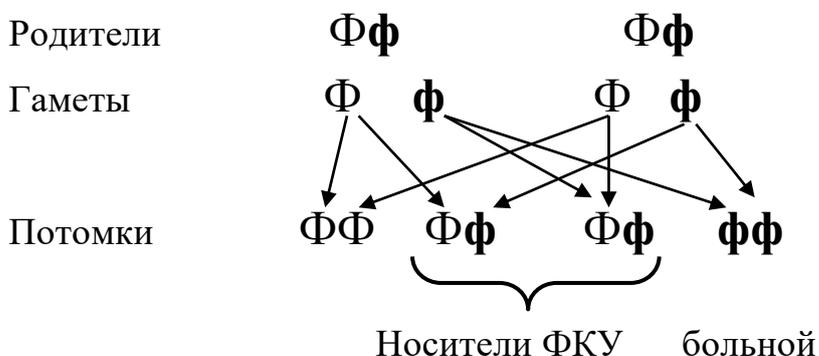
Необходимо указать, что для ХГ характерна важная особенность: первые симптомы этого заболевания проявляются лишь в зрелом возрасте, т.е. тогда, когда большинство больных людей уже создали семью и имеют детей. В ином случае пациенты, страдающие ХГ, вообще не могли бы иметь потомков, так как умирали бы до наступления половой зрелости. Передача по наследству доминантного аллеля  $X$  возможна именно потому, что его летальный эффект не проявляется до начала репродуктивного периода. Такая особенность развития ХГ уже в зрелом возрасте создает для пациента сложную психологическую ситуацию нравственно-этического плана, которая неизбежно имеет проекцию в семейную и социальную сферы.

Рассмотрим те условия, при которых бабушка и дедушка пациента с ХГ по материнской линии умерли достаточно рано, а в семье не сохранилось никаких свидетельств того, что один из них, возможно, был носителем гена ХГ. Тогда если матери пациента 60 лет и она больна ХГ, заболевшему уже 30, то у него есть возможность обратиться в лабораторию клинической генетики с тем, чтобы ему сообщили, о, что такой индивид является носителем этого гена, достаточно велика и составляет при данной болезни 50%. Имеющийся опыт показывает, что большинство взрослых людей детородного возраста, для которых риск развития ХГ высок (поскольку один из родителей болен), предпочитают генетическое обследование не проходить; в результате этого его партнёр в семье остаётся в неведении, а заболевание вновь и вновь наблюдается в человеческой популяции.

Следует подчеркнуть, что проведение генетического анализа имеет принципиально важное медико-социальное значение в плане реализации своевременной пренатальной диагностики, когда заранее можно определить, является ли развивающийся организм носителем патогенного аллеля  $X$ . Пренатальная диагностика позволяет родителям сделать осмысленный выбор относительно жизни их будущего ребенка, создает возможность раннего пренатального клинического вмешательства, а также способствует снижению частоты дрейфа мутантного доминантного аллеля  $X$ , несущего патологический признак в генетическую популяцию.



дителей. Потомки, которые имеют только один такой аллель, не страдают заболеванием, но являются *носителями аллеля ФКУ*, т.е. могут передать его своим детям. На рис. 3.4 показаны возможные пути наследования аллелей ФКУ от двух фенотипически нормальных родителей. Каждый из родителей имеет один рецессивный аллель ФКУ и один нормальный аллель. Вероятность того, что каждый ребенок может унаследовать патологический аллель ФКУ от каждого из родителей, составляет 50%. Вероятность того, что ребенок унаследует аллели ФКУ от обоих родителей одновременно, составляет 25% ( $0,5 \times 0,5 = 0,25$ ; вероятности умножаются, поскольку события наследования аллелей от каждого го родителей независимы друг от друга). Ген ФКУ и его структурные варианты, встречающиеся в разных человеческих популяциях и хорошо изучены.



**Рис. 3.4. Схема скрещивания: аллельный механизм рецессивного наследования ФКУ**

В настоящее время возможно проведение своевременной пренатальной диагностики с тем, чтобы определить, унаследовал ли развивающийся зародыш две копии патогенного аллеля ФКУ от обоих родите. В тех странах, например в Италии, где частота встречаемости ФКУ достаточно высока, такая пренатальная диагностика проводится в обязательном порядке для каждой беременной женщины.

Как уже отмечалось, ФКУ чаще наблюдается среди тех, кто вступает в брак с кровными родственниками. Несмотря на то, что встречаемость ФКУ сравнительно низка (примерно 1 человек из 50 является носителем аллеля ФКУ), вероятность того, что один носитель аллеля ФКУ вступит в брак с другим носителем такого аллеля, составляет примерно 2%. Однако при заключении брака между кровными родственниками (супруги принадлежат к одной родословной, в которой аллель ФКУ передается по наследству) вероятность того, что оба супруга окажутся носителями аллеля ФКУ и

одновременно передадут два рецессивных аллеля будущему ребенку, станет значительно выше двух процентов.

Фенилкетонурия является уникальным примером такого наследственного заболевания патологические проявления которого можно предотвратить путём исключения из питания новорождённых детей продуктов, содержащих аминокислоту – фенилаланин (творог и другие молочно-кислые продукты).

**Третий закон Менделя – закон независимого комбинирования (наследования) признаков.** В соответствии с этим законом каждая пара альтернативных признаков ведет себя в ряду поколений независимо друг от друга, в результате чего среди потомков первого поколения (т.е. в поколении  $F_2$ ) в определенном соотношении появляются особи с новыми по сравнению с родительскими комбинациями признаков. Например, в случае полного доминирования при скрещивании исходных форм, различающихся по двум признакам, в следующем поколении ( $F_2$ ) выявляются особи с четырьмя фенотипами в соотношении 9:3:3:1. При этом два фенотипа имеют «родительские» сочетания признаков, а оставшиеся два – уже новые. Данный закон основан на независимом поведении нескольких пар гомологичных хромосом. Так, при дигибридном скрещивании это приводит к образованию у гибридов первого поколения ( $F_1$ ) 4-х типов гамет ( $AB$ ,  $Ab$ ,  $aB$ ,  $ab$ ), а после образования зигот – к закономерному расщеплению по генотипу и, соответственно, по фенотипу в следующем поколении ( $F_2$ ).

В современной антропогенетике огромное внимание уделяется не столько самому третьему закону Менделя в его исходной формулировке, сколько исключениям из него. Закон независимого комбинирования не соблюдается в том случае, если гены, контролирующие изучаемые признаки, сцеплены, т.е. располагаются по соседству друг с другом на одной и той же хромосоме и передаются по наследству как связанная пара элементов, а не как отдельные элементы. Научные успехи Г. Менделя были обусловлены удачным выбором первых объектов для его дигибридных экспериментов – его везением было исследование именно альтернативных признаков. Если бы он случайно выбрал признаки, контролируемые сцепленными генами, то полученные результаты были бы иными, поскольку неальтернативные признаки наследуются не независимо друг от друга.

Важность исключений из закона Менделя о независимом комбинировании признаков состоит в том, что именно эти исключения позволяют исследователям определять хромосомные координаты (локусы) генов.

В случаях, когда наследование определенной пары генов не подчиняется третьему закону Менделя, то вероятнее всего эти гены наследуются вместе и, следовательно, располагаются на хромосоме в непосредственной близости друг от друга. *Зависимое наследование генов* называется **сцеплением**, а статистический метод, используемый для анализа такого наследования, называется **методом сцепления**. Однако при определенных условиях закономерности наследования сцепленных генов нарушаются. Основная причина этих нарушений – явление *кроссинговера*, приводящего к рекомбинации (перекресту) генов. Биологическая основа рекомбинации заключается в том, что в процессе образования гамет гомологичные хромосомы, прежде чем разъединиться, обмениваются своими участками.

Кроссинговер – процесс вероятностный, а вероятность того, произойдет или не произойдет разрыв хромосомы на данном конкретном участке, определяется рядом факторов, в частности физическим расстоянием между двумя локусами одной и той же хромосомы. Кроссинговер может произойти и между соседними локусами, однако его вероятность значительно меньше вероятности разрыва (приводящего к обмену участками) между локусами с большим расстоянием между ними.

Данная закономерность используется при составлении генетических карт хромосом (картировании генома). Расстояние между двумя локусами оценивается путем подсчета количества рекомбинаций на 100 гамет. Это расстояние считается единицей измерения длины гена и называется *сентиморганом* в честь генетика Т. Моргана, впервые описавшего группы сцепленных генов у плодовой мушки дрозофилы – любимого объекта генетиков. Если два локуса находятся на значительном расстоянии друг от друга, то разрыв между ними будет происходить так же часто, как при расположении этих локусов на разных хромосомах.

Используя закономерности реорганизации генетического материала в процессе рекомбинации, ученые разработали статистический метод анализа, называемый *анализом сцепления*.

Следует подчеркнуть, что законы Менделя в их классической форме действуют при наличии только определенных условий, а именно:

- 1) гомозиготность исходных скрещиваемых форм;
- 2) образование гамет гибридов всех возможных типов в равных соотношениях, что обеспечивается правильным течением мейоза, одинаковой жизнеспособностью гамет всех типов и равной вероятностью встречи любых гамет при оплодотворении;

3) одинаковая жизнеспособность зигот всех типов.

Нарушение вышеуказанных условий может приводить либо к отсутствию расщепления во втором поколении, либо к расщеплению в первом поколении, либо к искажению соотношения различных генотипов и фенотипов (т.е. к несоблюдению классических законов наследственности).

Законы Менделя имеют универсальный характер для всех диплоидных организмов, размножающихся половым способом, в том числе и для человека. В целом они справедливы для аутосомных генов всех соматических клеток организма при их полной пенетрантности и постоянной экспрессивности.

**Пенетрантность** – это частота проявления анализируемого признака у носителей аллеля; 100%-я пенетрантность подразумевает, что признак обнаруживается у *всех* носителей аллеля, детерминирующего развитие этого признака.

**Экспрессивность** – характеризует степень проявления анализируемого признака; постоянная экспрессивность подразумевает, что фенотипическая выраженность признака одинакова или примерно одинакова у всех носителей аллеля, детерминирующего развитие этого признака.

**Таким образом, заключить, что знание и применение классических законов наследования, открытых Г. Менделем, имеет огромное значение для правомерного проведения генетического анализа, медико-генетического консультирования и определения генотипа фенотипически «здоровых» людей, родственники которых страдали наследственными заболеваниями. Универсальные законы наследования позволяют определять степень риска развития этих заболеваний у родственников больных, включая патопсихологические расстройства и психические болезни.**

### **3.2. Основные генетические механизмы неменделевской генетики**

Классические законы Менделя для генетиков и антропологов являлись фундаментальным базисом на протяжении многих лет и в настоящее время не утратили своей значимости. Однако в ходе дальнейших антропогенетических исследований выяснилось, что этим законам подчиняются только немногие генетически контролируемые признаки в человеческих популяциях. Оказалось, что у человека большинство и нормальных, и пато-

логических признаков детерминируются иными генетическими механизмами, которые стали обозначать термином «неменделевская генетика». Таких генетических механизмов существует множество, целесообразно рассмотреть основные из них на примере синдромов и заболеваний, встречающихся наиболее часто в человеческой популяции, а именно: *хромосомные aberrации* (синдром Дауна); *наследование, сцепленное с полом* (цветовая слепота); *импринтинг* (синдромы Прадера-Вилли, Энгельмана); *появление новых мутаций* (развитие раковых заболеваний); *экспансия (инсерция) повторяющихся нуклеотидных последовательностей* (мышечная дистрофия Дюшенна); *наследование количественных признаков* (сложные поведенческие характеристики).

### **Хромосомные aberrации: синдром Дауна**

Синдром Дауна (СД) относится к числу таких наследуемых заболеваний, фенотип которых хорошо известен даже неспециалистам. Частота встречаемости СД достаточно высока и фенотип этого заболевания легко узнаваем (см. рис. 2.12). Больным с СД свойственны характерные внешние черты, специфическое выражение лица и умственная отсталость при наличии позитивного отношения к окружающим.

Первые клинические и научные описания СД появились в середине прошлого века, а точное определение синдрома было дано в 1866 г. Дж. Дауном, который описал клиническую картину синдрома у нескольких таких пациентов. Гипотезы о том, что СД контролируется генетически, были сформулированы в начале XX века, а в 30-е годы было высказано предположение, что это заболевание развивается в результате aberrации хромосом (структурных отклонений в хромосомном наборе) и причиной этого является их нерасхождение в процессе мейоза. В 1959 году было обнаружено, что СД вызывается трисомией 21-й хромосомы, т.е. наличием в клетках трех, а не двух, как обычно, хромосом в 21-й паре (см. рис. 2.12).

**Сегодня известно, что примерно 1 из 600 новорожденных является носителем этой аномалии; по современным оценкам примерно 1 из 150 оплодотворенных яйцеклеток человека является носителем трисомии 21 (успокаивает, что большинство яйцеклеток с трисомиями гибнет). Выжившие аномальные новорожденные - пациенты с синдромом Дауна составляют около 25% всех умственно отсталых и они формируют самую большую этиологически однородную по генетическому механизму развития группу с когнитивной дефицитностью.**

Генетический механизм СД представляет собой иллюстрацию явления хромосомных aberrаций. Напомним, что во время формирования гамет при мейозе все 23 пары хромосом делятся, и каждая гамета становится носителем одной хромосомы из каждой пары. Когда спермий оплодотворяет яйцеклетку, хромосомные пары восстанавливаются, причем в каждой паре одна хромосома приходит от матери, вторая – от отца. Несмотря на отлаженность процесса образования гамет при мейозе, в нем возможны ошибки, и тогда разделение хромосомных пар нарушается – появляется гамета, которая содержит не одну хромосому, а две гомологичные хромосомы. Это нарушение называется *нерасхождением хромосом*. Когда такая гамета при оплодотворении сливается с нормальной гаметой, то образуется зигота с тремя одинаковыми хромосомами; подобное явление и называется *трисомией*. Нерасхождение хромосом служит главной причиной спонтанных аборт в течение первых нескольких недель жизни плода, однако тем не менее существует некоторая вероятность того, что зародыш с аномальным хромосомным набором продолжит своё развитие.

До настоящего времени точная причина нерасхождения хромосом при мейозе неизвестна, но основным фактором риска возникновения трисомии-21 считают возраст матери. Согласно полученным данным у 56% матерей старше 35 лет эмбрионы оказываются носителями трисомии-21, и в таких случаях примерно 90% пренатально диагностированных женщин предпочитают искусственно прервать беременность. Однако часть беременных женщин, имеющих плодов с трисомией 21, не считают для себя это возможным и сознательно не делают такого выбора (вмешательство врача или психолога в плане влияния на принятие женщиной того или иного решения считается нарушением прав человека)

**В связи с тем, что синдром Дауна может в генетической популяции человека появляться в каждом поколении вновь и вновь из-за нерасхождения хромосом при мейозе – этот синдром, обусловленный хромосомной aberrацией, нельзя рассматривать как заболевание, передающееся по наследству от родителей. Хотя появление трисомии 21 вследствие нерасхождения хромосом является единичным событием, известно, что с увеличением возраста матери его вероятность резко возрастает. Выжившие новорожденные с синдромом Дауна представляют однородную по генетическому механизму развития группу умственно отсталых детей, но этим «солнечным детям» успешно оказывают квалифицированную помощь специалисты психолого-педагогического профиля.**

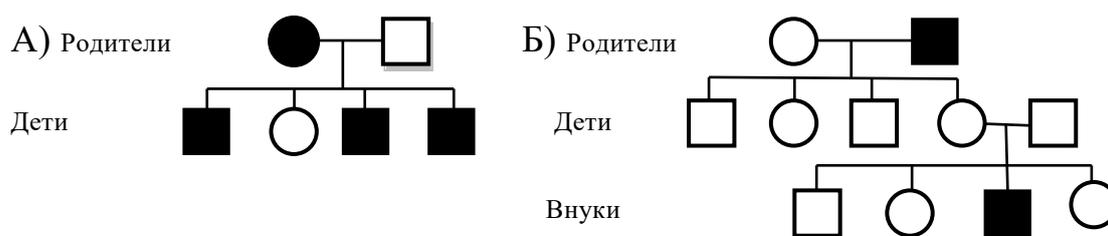
### Наследование, сцепленное с полом: цветовая слепота

Известно, что цветовая слепота (дальтонизм) встречается чаще у мужчин, нежели у женщин, и относится эта наследственная аномалия, по генетическому механизму к наследованию, сцепленному с полом, а именно с X-хромосомой. Наиболее часто встречающийся пример цветовой слепоты – это неразличение красного и зеленого цветов, такой синдром развивается в результате недостатка соответствующего цвето-поглощающего пигмента в сетчатке глаза.

При изучении наследования цветовой слепоты были описаны два типа родословных:

а) мать страдает цветовой слепотой, отец – нет, и все их сыновья (но ни одна из дочерей!) также имеют это заболевание (рис. 3.5 А).

б) отец страдает цветовой слепотой, мать и все дети имеют нормальное цветовое зрение, но один из внуков также цвето-слепой (рис. 3.5 Б).



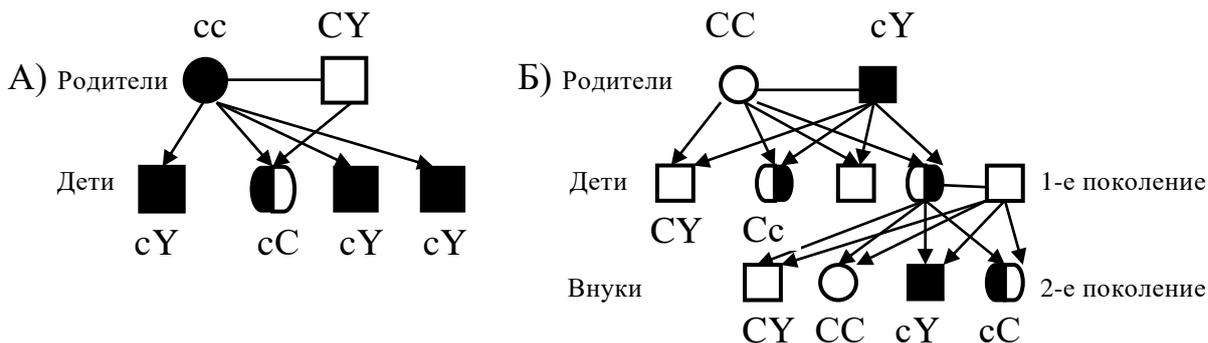
**Рис. 3.5. Родословные пробандов, страдающих цветовой слепотой (наследуется по сцепленному с полом механизму).** В случае А основателем родословной, в которой дальтонизм передается по наследству, является мать; в случае Б – отец

Феномен, объясняющий тип наследования цветовой слепоты, называется *наследованием, сцепленным с полом*, – гены, ответственные за данную аномалию, локализованы в половых хромосомах. Поскольку лица разного пола несут разные половые хромосомы (XX у женщин и XY у мужчин), это приводит к определенным отклонениям от менделевских закономерностей наследования.

Цветовая слепота детерминирована рецессивным аллелем *c* на X-хромосоме. В результате того, что мужчины получают свою единственную X-хромосому от матери, даже одного патогенного аллеля, вызывающего цвето-слепоту, достаточно, чтобы у мужчины, унаследовавшего аллель *c* на X-хромосоме матери, развился дальтонизм. Для женщин же одной копии аллеля *c* недостаточно для развития этой аномалии – они должны унаследовать две X-хромосомы, несущие гены цветовой слепоты. Именно этим

объясняется то, что у мужчин цветовая слепота встречается чаще, чем у женщин.

Уже неоднократно указывалось, что у человека существует 23-я пара хромосом, которая различается у мужчин и женщин. Женщины имеют две X-хромосомы, а мужчины несут одну X и одну Y-хромосому. Последняя значительно меньше по размеру, чем любая другая хромосома в геноме человека, и содержит голландрические (мужские) гены, а также относительно небольшое количество генов, отвечающих за другие признаки, включая маскулинные черты характера. Сын и дочь наследуют одну хромосому X от матери; от отца дочери наследуют вторую X-хромосому, а сыновья – Y-хромосому. Сыновья не могут унаследовать отцовскую X-хромосому: если в зародыше сольются две X-хромосомы – одна от матери, другая от отца, то это слияние и определит женский пол ребенка. Дочери наследуют одну X-хромосому от своих отцов, но для проявления рецессивных признаков они должны получить идентичную копию рецессивного аллеля от своих матерей. Механизмы наследования цветовой слепоты показаны на рис. 3.6.



**Рис. 3.6. Механизм наследования цветовой слепоты. В случае А основателем родословной, в которой дальтонизм передается по наследству, является мать; в случае Б – отец. Обозначения те же, что на рис. 3.1; наполовину заштрихованы фенотипически здоровые носители аллеля цветовой слепоты**

Если семья состоит из цвето-слепой матери и нормального отца (Рис. 3.6 А), то это означает, что мать несет два аллеля *s* (по одному на каждой из X-хромосом), а на X-хромосоме отца располагается нормальный аллель *C*. Поэтому каждый из сыновей неизбежно унаследует одну из X-хромосом матери, несущую *s*-аллель, и, соответственно, будет страдать цветовой слепотой. Все дочери тоже унаследуют одну из X-хромосом матери, несущую аллель *s*, однако в результате того, что они получают X-хромосому отца с нормальным аллелем *C*, фенотипически они будут нормальны. Однако дочери будут носителями рецессивного признака (для обозначения фенотипически нормального носителя патологического аллеля

символ этого индивида штрихуется наполовину). В случае, когда семья состоит из цвето-слепого отца и здоровой матери, не являющейся носителем рецессивного аллеля, фенотипически все дети будут здоровы (рис. 3.6 Б, первое поколение), но все дочери окажутся носителями аллеля цветовой слепоты, поскольку унаследовали отцовскую X-хромосому, содержащую аллель *c*. Если же одна из дочерей образует семью с мужчиной, нормально различающим цвета, то половина ее сыновей (но ни одна из дочерей) будут страдать цветовой слепотой (рис. 3.6 Б, второе поколение). Половина дочерей такой женщины будет нести аллель *c*, который может проявиться в следующем поколении.

**Итак, тип наследования цветовой слепоты по генетическому механизму относится к наследованию, сцепленному с полом а именно с X хромосомой.**

### **Импринтинг: синдромы Прадера-Вилли и Энгельмана**

Клиническая картина синдрома Прадера-Вилли (СПВ) включает широкий спектр поведенческих (переедание, несдержанный темперамент, подавленное состояние, депрессия) и физических (ожирение, низкий рост) признаков. Характерными симптомами синдрома Энгельмана (СЭ) являются умственная отсталость, неуклюжая походка и частый неадекватный смех. Примечательно, что в развитие этих двух фенотипически разных заболеваний вовлечен один и тот же участок 15-й хромосомы; различие состоит в том, от кого эта хромосома наследуется – от отца или от матери. Такой генетический механизм называется *эффектом запечатления* (гаметно/генного запечатления или *импринтинга*) – это зависимость проявления (экспрессии) гена от того, от кого (отца или матери) наследуется данный ген. Подробно феноменология геномного импринтинг представлена в подразделе 5.1.

**Генетический механизм, по которому запечатлевается один из патогенных аллелей на хромосоме 15, обуславливающих развитие вышеуказанных синдромов, пока неизвестен. Если мутантная 15-я хромосома наследуется от отца, то ребенок страдает синдромом Прадера-Вилли, а если от матери, то развивается синдром Энгельмана.**

### **Появление новых мутаций: онкопатология**

Новообразования груди являются одними из самых часто встречающихся онкологических заболеваний среди женщин. Совокупный риск

развития этой онкопатологии, по современным оценкам, составляет к возрасту 85 лет около 12,6% (т. е. заболеть может 1 из 8 представительниц женского пола). Предположение о существовании генов, ответственных за наследственную предрасположенность к развитию новообразований груди, впервые было высказано более 100 лет назад. Когда оно подтвердилось, оказалось, что примерно 5-10% всех случаев этой онкопатологии контролируются мутациями определенных генов: к настоящему моменту картированы два таких гена на 17-ой и 13-ой хромосомах.

Мутации, т.е. изменения наследственного аппарата клетки, затрагивающие целые хромосомы или их части, – наиболее часто встречающиеся примеры генетических механизмов неменделевской генетики. Выделяют два типа мутаций: гаметные и соматические. Первые происходят в генах, находящихся в половых клетках; вторые – в клетках сомы (тела человека). Гаметные мутации не влияют на фенотип родителей, поскольку они происходят во время формирования гаметы, т.е. когда фенотип родителя уже сформировался. Однако, с момента возникновения этой новой мутации в гаметах, она передается из поколения в поколение по законам Менделя. В результате таких мутаций, возникающих в поколении  $F_0$  (поколение родителей) и фенотипически не проявляющихся признаками болезни, затем они передаются из поколения  $F_0$  в последующие поколения ( $F_1$ ,  $F_2$ ,  $F_3$  ...) и в соответствии с законами Менделя таким образом могут развиваться многие наследственные заболевания. Если мутация не летальна и не ведет к серьезному повреждению репродуктивной способности, процесс передачи мутировавшего гена из поколения в поколение приводит к появлению родословных со многими носителями мутации, появившейся только в одном аллеле (на одной из хромосом представителя поколения  $F_0$ ). Так, одна из мутаций гена на 17-ой хромосоме, приводящая к развитию онкопатологии, обуславливает примерно 57% всех наследуемых случаев новообразований груди. Механизм возникновения таких вредоносных мутаций неизвестен; предполагается, что в большинстве случаев это спонтанные мутации, а значит их генез не установлен.

Вышеизложенное относилось к гаметным мутациям на хромосомах 17 и 13, которые могут чётко указать на наследственную этиологию рака грудной железы в 5-10 % случаев данной онкопатологии у женщин. Однако примерно 90% случаев новообразований груди развивается в результате возникновения соматических мутаций. Соматическими мутациями называются мутации в клетках, не связанных с формированием гамет. Они патологиче-

ски или непатологически воздействуют только на самого носителя мутации и определяют его фенотипические особенности. Наиболее широко известные патогенные соматические мутации, которые ведут к развитию онкопатологии. Соматические мутации приводят к замене исходных аллелей их аллелями-мутантами. Если соматическая клетка с таким аллелем-мутантом начинает делиться, то во всех ее дочерних клетках появляются аллели-мутанты. Поэтому у индивида-носителя соматических мутаций сосуществуют разные клеточные популяции: а) та, которая развивается из нормальных клеток, неповрежденных влиянием мутагена; б) та, которая развивается из клеток, содержащих аллели-мутанты и являющихся причиной заболевания.

Онкопатология может развиваться вследствие как спонтанных мутаций (причина которых не установлена), так и индуцированных мутаций. Возникновение мутаций – процесс вероятностный, и, соответственно, существует набор факторов, изменяющих эти вероятности. Факторы, вызывающие мутации, называются мутагенами, а процесс изменения вероятностей появления мутации – индуцированием. *Мутации, возникающие под влиянием мутагенов, называют индуцированными мутациями.*

В современном технологически сложном обществе люди подвергаются воздействию самых разных мутагенов, поэтому изучение индуцированных мутаций приобретает все большее медико-социальное значение.

К физическим мутагенам относятся все виды ионизирующих излучений (гамма- и рентгеновские лучи, протоны, нейтроны и др.), ультрафиолетовое излучение, высокие и низкие температуры; к химическим – многие алкилирующие соединения, аналоги азотистых оснований нуклеиновых кислот, некоторые биополимеры (например, чужеродные ДНК и РНК, в том числе вирусные), алкалоиды и многие другие химические агенты. Существуют мутагены, которые увеличивают частоту мутаций в сотни раз.

К числу наиболее изученных и сильных мутагенов относятся радиация высоких энергий и некоторые химические вещества. Радиация вызывает такие изменения в геноме человека, как хромосомные aberrации и потеря нуклеотидных оснований. Частота встречаемости мутаций половых клеток, индуцированных радиацией, зависит от пола и стадии развития половых клеток. В незрелых половых клетках мутации возникают чаще, чем в зрелых; женские половые клетки мутируют реже, чем мужские. Кроме того, частота мутаций, индуцированных радиацией, зависит от условий и дозы облучения.

Соматические мутации, возникающие в результате радиации, представляют собой основную угрозу населению любого региона, поскольку часто появление таких мутаций служит первым шагом на пути образования злокачественных опухолей у представителей данной популяции. Так, одно из наиболее драматических последствий Чернобыльской аварии связано с возрастанием частоты встречаемости разных типов онкологических заболеваний. В настоящее время наблюдается резкое увеличение числа детей, страдающих разными видами онкопатологии (их частота по сравнению с до-аварийной ситуацией увеличилась в десятки раз).

**Следует заключить, что появление мутаций, как в гаметах (половых клетках), и в соматических клетках организма обуславливает развитие онкопатологии. При гаметных мутациях фенотипически здоровые родители могут передавать патогенные аллели-мутанты согласно законам Менделя последующим поколениям и может наблюдаться накопление их в родословной, а при соматических мутациях аллели-мутанты заканчивают своё существование со смертью больного индивида и такие виды онкопатологии не наследуются.**

#### **Экспансия (инсерция) повторяющихся нуклеотидных последовательностей: миотоническая дистрофия**

Встречаемость миотонической дистрофии (МД) составляет 1 на 8000. Это заболевание наследуется как аутосомно-доминантное заболевание и представляет собой наиболее часто встречающуюся форму мышечной дистрофии у взрослых и детей. Клинически это заболевание крайне разнообразно; его симптомы включают: миотонию, прогрессирующую слабость, атрофию мышц, расстройства сердечно-дыхательной системы, катаракты, раннее облысение, умственную отсталость и атрофию половых органов. Обычно первые клинические проявления МД наблюдаются в 30-40 лет, однако в некоторых случаях она развивается с момента рождения, и тогда ее симптоматика намного тяжелее. Врожденная МД отличается высокой смертностью, у выживших же детей классическая симптоматика МД обнаруживается уже к 10-летнему возрасту. Мутация, вызывающая развитие МД, была выявлена, описана и картирована. Биологический механизм этой мутации связан с нестабильной природой повторяющейся последовательности азотистых оснований на участке гена, расположенном на длинном плече хромосомы 19. Генетический механизм нестабильных повторяющихся последовательностей был открыт сравнительно недавно. По неизвестной до

сих пор причине короткие сегменты ДНК, состоящие из 2, 3 и 4 нуклеотидов, выстраивают повторяющиеся последовательности, которые включают от двух до нескольких сотен таких сегментов. Повторяющуюся последовательность можно представить следующим образом:

*АСАСТ* — сегмент повторяющейся последовательности;

*АСАСТАСАСТАСАСТАСЛСТАСЛСТ* – повторяющаяся последовательность из 5 сегментов;

(*A*) *АСАСТ АСЛСТ*, (*a*) *АСАСТ АСАСТАСАСТАСАСТ* - 2 разных аллеля (*A* и *a*) локуса, содержащего повторяющуюся последовательность. На языке генетики это означает, аллель *A* содержит 2 повтора (2 сегмента нуклеотидов), а аллель *a* содержит 4 повтора (4 сегмента нуклеотидов).

Сегодня эти повторяющиеся последовательности найдены более чем в 50 000 локусах человеческого генома. Каждый локус содержит несколько (иногда до 20 и более) аллелей, включающих разное количество таких повторяющихся последовательностей. Эти аллели обычно наследуются по законам Менделя, однако были обнаружены и отклоняющиеся от них случаи, когда при переходе от одного поколения к другому количество повторяющихся сегментов меняется. Благодаря этому, а также высокой вариативности аллелей в каждом локусе, повторяющиеся последовательности привлекают особое внимание антропогенетиков, занимающихся картированием и локализацией генов в геноме человека.

Было замечено, что чем большее число (количество) повторяющихся в геноме клетки (т.е. чем длиннее вся повторяющаяся последовательность) у больных с МД, тем тяжелее протекает заболевание (табл. 3.1).

Таблица 3.1

**Фенотипические проявления миотонической дистрофии в зависимости от количества сегментов нуклеотидных повторяющихся последовательностей**

Фенотип	Клинические симптомы	Количество повторяющихся сегментов
Легкая форма	катаракты	50-150
Классическая форма МД	миотония, мышечная атрофия, преждевременное облысение, атрофия половых органов, кардиорасстройства	100-1000
Врожденная МД	гипотония, дисплегия, умственная отсталость	>1000

Как правило, здоровые люди являются носителями повторяющихся последовательностей длиной в 5-35 сегментов. Аллели больных, страдающих легкой формой МД, содержат 50-150 повторов.

Аллели пациентов с классическим МД фенотипом (обычно это больные, у которых клинические симптомы появляются в 30–40-летнем возрасте) содержат от 100 до 1000 повторов, а аллели больных МД, симптоматика которых проявляется при рождении, могут содержать более 2000 повторов. В целом, чем длиннее повторяющаяся последовательность (чем больше повторов она содержит), тем раньше обнаруживается заболевание и тем тяжелее оно протекает. Это явление известно под названием «*генетическая антиципация*». Генетическая антиципация характерна не только для МД, но и для ряда других заболеваний (например, хореи Гентингтона и синдрома «ломкой» X-хромосомы – второго, после синдрома Дауна, по частоте встречаемости среди умственно отсталых).

**Таким образом, миотическая дистрофия обусловлена экспансией повторяющихся последовательностей нуклеотидов в аллеле генома соматических клеток, чем больше их численность, тем ранее обнаруживается и тяжелее протекает заболевание.**

### **Наследование психологических признаков**

При изучении генетических механизмов наследования качественных признаков значительных трудностей не возникает – возможно дифференцировать людей на группы страдающих и не страдающих конкретной патологией (цветовой слепотой, хореей Гентингтона и другими наследственными заболеваниями). Однако существует целый ряд признаков человека, для которых такая дифференциация вообще невозможна, или возможна только со специальными оговорками. Такие признаки называются количественными или континуальными (например, рост, вес, баллы IQ и др.). Распределить людей на альтернативные группы по таким признакам как высокие и низкие, «умные» и «глупые», экстраверты и интроверты можно только весьма условно.

Большинство признаков, изучаемых антропогенетикой, характеризуется тем, что в середине вариационного ряда такого признака располагаются максимальные частоты встречаемости его в популяции, а справа и слева от них располагаются убывающие к концам ряда частоты. Такие признаки относятся к классу количественных и имеют, как правило, нормальное распределение (его свойства описаны в любом руководстве по статистике).

Анализ кривых нормального распределения количественных признаков имеет чрезвычайно важное значение для антропогенетики. Каждый из признаков в своем развитии зависит от очень большого количества факторов, в том числе средовых, и от проявления функций (экспрессии) многих генов. Именно нормальное распределение отражает фенотипическое разнообразие проявления количественных признаков в популяции, в частности и психологических.

*Коэффициент интеллекта (IQ)*, а точнее, его оценки (баллы и т.п., полученные в результате выполнения испытуемым набора различных субтестов, а затем усредненные с тем, чтобы получить обобщенную переменную, описывающую познавательные признаки человека), распределен в человеческой континуально, т.е. является примером количественного признака. При исследовании континуальных характеристик невозможно определить количество «больных» и «здоровых», т.е. нельзя применить законы Менделя, описывающие механизмы наследования дискретных признаков. Тем не менее, многочисленные психогенетические исследования интеллекта показали, что когнитивные функции передаются по наследству (приблизительно на 50% интеллект генетически детерминирован) Например, родители при высоких показателях по интеллекту обычно имеют детей, чьи интеллектуальные способности выше среднего. Однако механизм передачи по наследству интеллектуальных способностей не соответствует законам Менделя и поэтому его относят к неменделевской генетике.

С целью описания механизмов передачи по наследству континуальных признаков Ф. Гальтон предложил статистический аппарат, который до сих пор широко используется учеными всего мира. Он создал статистику, которую назвал «корреляция» (англ. *co-relation* – соотношение) и которая затем превратилась в известный всем коэффициент корреляции. В статистической литературе этот тип корреляции называется Пирсоновской корреляцией, названной так в честь К. Пирсона, одного из учеников Ф. Гальтона, детально разработавшего технику получения корреляции. Корреляция представляет собой индекс сходства, изменяющийся от нуля ( $r = 0$ ), который обозначает отсутствие какого-либо сходства, до единицы ( $r = \pm 1,0$ ), обозначающей абсолютное сходство (или абсолютную противоположность, если имеет отрицательный знак).

Установлено, что корреляции, описывающие сходство родственников по тестам интеллекта, зависят от степени их кровного родства. Следует заметить, что супруги, в отличие от других неродственников, коррелируют

между собой по интеллекту с высоким уровнем корреляции ( $r = 0,30-0,40$ ). Этот феномен не случайного подбора супружеских пар в человеческой популяции (в данном случае по интеллекту) носит название **ассортативность**. Кроме того, это имеет особое значение для **интерпретации** сиблинговых и близнецовых корреляций.

До настоящего времени ещё недостаточно известно о механизмах передачи по наследству сложных поведенческих, т.е. количественных, континуальных, признаков. Генетические модели, описывающие механизмы наследственной передачи конкретных психологических признаков изучает психогенетика, а данный подраздел освещает в общем виде наследование психологических признаков с позиций менделеевской генетики и генетики количественных признаков.

Для менделирующих признаков при такой патологии, как болезнь Гентингтона и фенилкетонурия, наличие одного гена-мутанта – необходимое и достаточное условие для формирования и проявления соответствующего признака в фенотипе: наличие в генотипе вредоносного аллеля (одной или двух его копий в зависимости от типа наследования) с неизбежностью вызовет у его носителя развитие заболевания. При этом другие генотипические и средовые факторы существенной роли практически не играют. В подобных случаях фенотипические проявления признаков дихотомичны: генотип – или носитель вредоносного аллеля, или нет; фенотип – или характеризуется проявлением определенного признака, или нет. Сегодня известно примерно 3000 моногенных (т.е. вызываемых одним геном) заболеваний, наследуемых однозначно по правилу «или– или».

Наследование сложных психологических признаков обеспечивается, очевидно, многими генами и такие признаки называются *полигенными*.

Когда законы Менделя были переоткрыты в начале XX столетия, серьезные теоретические баталии развернулись между теми, кто считал, что все признаки наследуются согласно закону Менделя (так называемые менделисты), и теми, кто утверждал, что законы Менделя неверны (так называемые биометристы), поскольку эти классические законы не могли объяснить передачу по наследству сложных поведенческих признаков.

В последствии выяснилось, что обе стороны (менделисты и биометристы) были одновременно и правы, и не правы. Менделисты были правы в том, что признаки, контролируемые одним геном, наследуются по законам Менделя. Ошибочность их позиции заключалась в том, что они считали законы Менделя универсальными, применимыми ко всем, в том числе и к

психологическим признакам. Биометристы были правы в том, что многие сложные поведенческие признаки распределены непрерывно, а не альтернативно, но заблуждались, утверждая, что законы Менделя справедливы только для растений.

Противоречие этих двух позиций разрешилось само собой, когда выяснилось, что законы Менделя применимы к наследованию полигенных признаков при отдельном рассмотрении каждого из генов, вовлеченных в генетический контроль исследуемого признака.

Кроме того, обнаружилось, что на функционирование каждого гена (его экспрессию в фенотипе) оказывают влияние характеристики среды. Например, некоторый ген *A* чувствителен к изменению температуры в окружающей его клеточной среде (т.е. экспрессия гена зависит от характеристик окружающей среды). Тогда можно предположить существование следующей причинной цепочки: температура клеточной среды повышается (в ответ на какие-то внешние средовые воздействия или на внутреннюю реакцию организма, например, на инфекцию) → в измененных условиях аллель *A2* производит больше специализированного белка (вероятнее всего, в какой-то своей измененной форме), который оказывает влияние на изучаемый нами признак → признак в фенотипе проявляется сильнее. Таким образом может модулироваться выраженность лихорадочной реакции в организме за счёт изменения продукции цитокинов лимфоидными клетками.

В итоге антропогенетики пришли к заключению о возможности еще одной модели наследования признаков, называемой *мультифакторной*: согласно этой модели, формирование признака контролируется сложным взаимодействием многих и генных, и средовых факторов.

Итак, в ситуации, когда рассматриваемый признак чувствителен к средовым влияниям, когда аллелей у каждого гена больше двух и когда каждый из этих аллелей может иметь или не иметь отличные по величине вклады в фенотипическое своё выражение, вся совокупность этих факторов приводит к формированию континуальных (непрерывных) распределений в популяции. Поэтому в природе часто наблюдается континуальность, даже в тех случаях, когда сами аллели генов, контролирующих исследуемый признак, наследуются в соответствии с законами Менделя.

Представление о том, что количественные признаки формируются в результате действия (проявления функций) множества генов, является краеугольным положением генетики и рассматривается в разделе, который обозначен как *генетика количественных признаков*. Эта область научных

знаний была разработана Р. Фишером и С. Райтом. Генетика количественных признаков представляет собой теоретический базис в плане общей теории происхождения (этиологии) индивидуальных различий, включая психофизиологические характеристики, и по своей сути является междисциплинарной наукой. Междисциплинарность этого научного направления определяется как концептуальными знаниями, создающими его теоретическую основу (общая биология, генетика, нейрофизиология, психология и статистика), так и используемыми им методологическими подходами разных наук (антропогенетики, психофизиологии, дифференциальной психологии и др.). В данном случае имеет место обоюдное движение навстречу друг другу теоретических и прикладных знаний, поскольку, обогащаясь от различных наук, генетика количественных признаков сама обогащает эти науки.

Центральной догмой генетики количественных признаков является утверждение о том, что внутри популяции существуют континуальное (непрерывное) распределение (фенотипическая дисперсия) количественных оценок определённых признаков и это непосредственно относится и к индивидуально-психологическим особенностям. Генетика количественных признаков систематизирует межиндивидуальные различия и рассматривает их не как «шум в системе», а как *закономерную изменчивость внутри изучаемой группы*. Кроме того, генетика количественных признаков указывает на генез появления изменчивости признаков в популяции и, по возможности, устанавливает доленое участие (вклад) каждого из инициирующих факторов в эту изменчивость.

Не останавливаясь подробно на генных моделях, лежащих в основе генетики количественных признаков, укажем только, что именно полигенная модель является теоретическим концептом, объясняющим природу сходства родственников разной степени по фенотипическим признакам. Если генетические факторы влияют на формирование индивидуальных различий по какому-то признаку, то степень фенотипического сходства родственников должна изменяться в зависимости от степени их генетического родства. Например, родственники первой степени родства (родители–дети и родные сиблинги) в среднем имеют 50% общих генов. Иными словами, ребенок наследует примерно по 50% генов от каждого из родителей (но это – средняя величина; в каждом конкретном случае может быть и больше, и меньше). Если один из сиблингов унаследует какой-то аллель от одного ро-

дителя, то вероятность наследования того же аллеля конкретного гена другим сиблингом составит в среднем 50%.

В случае познавательных способностей (и ряда психопатий, в том числе шизофрении) степень фенотипического сходства между родственниками увеличивается по мере увеличения их генетической близости. Например, вероятность того, что отдельно взятый в популяции человек заболевает шизофренией, составляет 1%. Если же в семье есть больной, то риск заболевания шизофренией для его родственников второй степени (внуков и племянников) составит примерно 4%. Однако для родственников первой степени родства (родителей, сиблингов, детей) этот риск увеличивается до 9%. Наконец, риск развития шизофрении стремительно возрастает до 48% для монозиготных близнецов-шизофреников и эта цифра намного больше цифры, полученной для дизиготных пар (17%). Вышеуказанный пример указывает на необходимость пояснения того, почему (на каком основании) шизофрения представляет собой континуальный признак. Да, действительно, принято рассуждать о шизофрении в терминах дихотомии (человек или болен, или здоров), а на самом деле это заболевание возникает в результате действия множества генов в сочетании с неблагоприятной средой. Оказывается, что даже в случае, когда на детерминацию признака оказывает влияние множество генов, проявляться в фенотипе он может в альтернативной форме (больной – здоровый). Для объяснения данного факта предложены понятия «подверженность» («предрасположенность») и «порог». Предрасположенность проявляется в том, что в случае наследственных заболеваний риск заболеть у родственников выше, чем у неродственников, причем сам по себе этот риск представляет континуум возрастающей восприимчивости к заболеванию (чем выше степень родства, тем выше риск). Пороговый эффект проявляется в том, что на условной шкале подверженности к развитию патологического признака (в данном случае шизофрении) за этим порогом оказываются носители данного признака, т.е. больные.

«Подверженность» («предрасположенность») и «порог» – гипотетические понятия в антропогенетике, тем не менее используя их и основанные на них модели, можно получить много полезной статистической информации о том, как осуществляется передача того или иного признака по наследству. Например, если корреляция по признаку шизофрении для кровных родственников первой степени родства равняется 0,45, то, основываясь на оценках частоты встречаемости шизофрении в популяции (1%), можно подсчитать, что риск заболевания для таких родственников составляет 9%.

В отношении наследования сложных поведенческих признаков можно утверждать, что порогов, разделяющих различные психологические состояния организма не существует. Что касается симптоматики заболевания, то таковая может плавно возрастать, создавая непрерывный континуум между нормативным и патологическим. С патофизиологической точки зрения нарушение механизмов нейроиммуноэндокринной регуляции всегда предшествует развитию патологии и только срыв компенсаторных адаптационных механизмов в организме индивида приводит к появлению клинических признаков заболевания (т.е. патологические изменения накапливаются в организме - всё больше показателей биохимического, эндокринологического, иммунологического и неврологического статуса отличается от нормативных значений). В последнее время широко обсуждаются социально-значимые проблемы алкоголизма и депрессии с позиций генетической предрасположенности или признаков с пороговым эффектом, поскольку установить четкие границы между нормой и патологией при этих видах психопатических расстройств.

В связи с вышеизложенным, если идёт речь о механизмах наследования сложных психологических признаков на основании психологического тестирования (баллы IQ, скорости сенсо-моторных реакций, особенности памяти, качества внимания, калифорнийский и миннесотский личностные опросники), деление индивидов только на альтернативные группы (например: «быстрых» и «медленных»; экстравертов и интровертов) возможно лишь весьма условно. В пределах исследованной выборки «медленный» индивид в данной выборке может оказаться «быстрым» в другой; кроме того важна не только валидность и адекватность методик психологического тестирования, а и регистрация психоэмоционального состояния обследованных лиц. Для решения актуальных проблем психогенетики использование моделей количественной генетики является наиболее адекватным и правомерным.

Сходство родственников по анализируемым психологическим признакам позволяет утверждать, что генетические факторы влияют на количественные признаки, примером которых могут качества и когнитивные способности личности. Однако, необходимо указать, что неоспоримым доказательством генетической этиологии анализируемых психологических признаков сходство близких родственников считаться не может. Следует отметить, что большинство кровных родственников, живущих под одной крышей, не только проводят вместе много времени, а и

имеют сходные привычки питания, однозначный материальный и социокультурный уклад жизни. Эти сходства условий семейной среды могут играть существенную роль в формировании сходства близких родственников по фенотипическим признакам. С целью разделения относительного вклада среды и генотипа в становление и формирование психологического признака исследователи применяют специальные статистические модели или изучают несколько типов родственников одновременно.

Есть все основания заключить, что многие генетически контролируемые заболевания у человека и психологические признаки личности развиваются в результате вовлечения таких генетических механизмов, которые не подчиняющихся законам Менделя. Среди таких механизмов обычно называют хромосомные aberrации, сцепленное с полом наследование, импринтинг, появление новых мутаций, экспансии повторяющихся нуклеотидных последовательностей, наследование сложных континуально распределенных поведенческих признаков. Накопление новой информации, касающейся наследования неменделирующих признаков, не опровергает классические законы Менделя. Все противоречия снимаются, когда наследуемые признаки возможно разделить на моногенные, в развитие которых вовлечен только один ген, и полигенные, в развитие которых вовлечено множество генов. Менделевские принципы сохраняют свою значимость при наследовании моногенных признаков, а также при наследовании каждого отдельно взятого гена, включенного в полигенную систему.

**Таким образом, наследование континуально распределенных психологических признаков не подчиняется законам Менделя. Эти признаки, в категорию которых попадает большинство сложных поведенческих характеристик человека, наследуются согласно мультифакторным моделям, которые учитывают совместное влияние многих генов и многих факторов среды; при этом гены и среда взаимодействуют между собой. Одна из таких моделей выстраивается в концепте понятия «подверженность» («предрасположенность»). Генетическая предрасположенность является не достаточным условием для развития психологического признака, однако она предопределяет возможную вероятность его появления. Это понятие обычно используется в медицинской генетике, но следует полагать, что концепция генетической предрасположенности справедлива для целого ряда психологических признаков, характеризующих человека как Личность.**

### 3.3. Генетические основы изменчивости

*Изменчивость* – это универсальное свойство живой природы, которое является условием и одним из факторов эволюционного процесса, постоянно действующим наряду с наследственностью и природным отбором. Изменчивость можно рассматривать как результат реагирования индивидуального генотипа на изменения условий как внутренней среды организма, так и окружающей среды. Именно изменчивость служит источником создания в природе новых генотипов и фенотипов для закрепления в последующих поколениях полезных для эволюции вида признаков. Механизмы изменчивости и ее причинные факторы изучает генетика изменчивости – этот раздел для антропогенетики очень важен, и перспективы его развития трудно переоценить в эволюционном и социальном плане.

**Фенотипическая изменчивость** индивида складывается из *наследственной* и *ненаследственной* изменчивости. К генетической (наследственной) изменчивости организма относят ту, что определяется собственно изменениями генетического материала, который передается потомкам. Ненаследственная изменчивость не связана с существенными изменениями генотипа, а является проявлением способности организма реагировать на изменяющиеся условия внутренней и внешней среды в пределах так называемой нормы реакции (см. раздел 2.7). Это та мера реакции, которая характерна для оптимального состояния регуляции основных физиологических процессов в организме человека. В случае, когда реактивность индивида неадекватна воздействию какого-либо агента, следует думать о дизрегуляции в состоянии основных биологических систем организма, которая предшествует инициации любого патологического процесса. При наследственной изменчивости изменение фенотипа индивида является следствием изменений генотипа, а при ненаследственной изменчивости меняется только фенотипические особенности индивида. Поэтому считают, что ненаследственная изменчивость, которая обусловлена особенностями индивидуальной реактивности организма, не передается последующим поколениям и ее еще называют *модификационной*.

**Наследственную изменчивость** разделяют на *комбинационную* и *мутационную*.

**Комбинационная наследственная изменчивость** является следствием уже известных нам генетических процессов, а именно:

1) независимого разделения хромосом в мейозе и случайного соединения их в зиготе, что обеспечивает разнообразие гибридных форм в природе и, собственно, генетическую уникальность индивида;

2) процессов генетической рекомбинации, при которых создаются новые комбинации аллельных генов исходных геномов родительских форм.

При данном, комбинационном типе изменчивости структура хромосом и дискретных единиц наследственности – генов – не изменяется, а изменяется только порядок соединения генов, а также характер их взаимодействия в геноме. Этот тип наследственной изменчивости не затрагивает генетического материала в отличие от той изменчивости, которая обусловлена мутационными процессами.

**Мутационная изменчивость** – это возникновение новых аллелей генов и даже возможных существенных перестроек в генетическом аппарате клеток. Эти перестройки могут осуществляться на уровне хромосом и других носителей генетической информации. Во всех случаях мутационной изменчивости перестройки в генетическом аппарате клеток необратимы и передаются из поколения в поколение при наличии мутаций генов в половых клетках.

**Мутации** – это стойкие структурные изменения в генетически значимых нуклеиновых кислотах, которые приводят к появлению новых фенотипических признаков и наследуются.

**Модификационная изменчивость** – это ненаследственная изменчивость, которая связана с особенностями реагирования организма на изменяющиеся условия внешней/внутренней среды и проявляется только в фенотипе конкретных индивидов.

Отсутствие наследования модификационной изменчивости было не сразу выявлено. Так, эволюционная теория Ж.Б. Ламарка (1744-1829) базировалась на ошибочном мнении, что все изменения, которые приобретаются в процессе жизни, наследуются, возможность наследования приобретенных признаков допускал и Ч. Дарвин (1809-1882). Первым, кто исследовал модификационную изменчивость, был К. Нэгели, который показал, что альпийские формы растений могут изменяться до неузнаваемости в условиях ботанического сада, однако при повторной пересадке на бедные почвы высокогорья они приобретают снова первичный вид. А. Вейсман (1833-1914) считал, что фенотипические изменения могут отразиться на половых клетках и таким образом наследоваться. На протяжении 22-х поколений вышеуказанный ученый отсекал белым мышам хвосты, но ни разу он не

обнаружил, чтобы у новорожденных мышат были укороченные хвосты. В. Йогансен четко показал, что разнообразие фенотипов определяется модификационной изменчивостью и она не проявляется в поколениях до тех пор, пока не возникнут мутации. Другими исследователями это было также подтверждено, и данный постулат впоследствии был признан универсальной закономерностью.

Согласно центральной догме молекулярной биологии генетическая информация может передаваться с нуклеиновых кислот на белки, а не наоборот: ДНК→РНК→белок.

Таким образом, модификационная изменчивость не наследуется, а если иногда и передается ближайшим поколениям, то это не результат наследования соответствующих измененных фрагментов ДНК, а следствие иных причин. Это не означает, что ядерный аппарат клетки не имеет никакого отношения к модификациям. Следует подчеркнуть, что модификационная изменчивость осуществляется в пределах той меры реакции, которая определена генотипом клетки. Для специализированных клеток нервной, эндокринной и иммунной систем организма, обеспечивающих адекватное реагирование на раздражители внешней и внутренней среды, компенсаторные возможности реагирования определяются функциональным состоянием их ядерного и рецепторного аппарата, поэтому пределы нормы реакций специализированных клеточных элементов этих гомеостатических систем в значительной мере определяются генотипом.

Следует подчеркнуть, что преобладающее большинство модификаций, возникающих в пределах нормы реакций генотипа, являются по сути адаптивными, т.е. способствуют выживаемости организма и его приспособлению к конкретным условиям обитания, к воздействию неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды. Эти адаптивные реакции обеспечивают оптимальную жизнедеятельность организма, его здоровье и препятствуют развитию патологических процессов индивида при сохранении нормативной меры реакции. Примером таких распространенных модификаций являются адаптивные реакции на облучение или действие агрессивных химических агентов, которые индуцируют защитную SOS-репарацию ДНК. При этом усиливается реакция генов эксцизионной и пострепликативной репарации («вырежь и латай») и, кроме этого, дополнительно включается функционирование генов, контролирующих ошибки генов репарации. Таким образом, защитная, по сути, реакция клетки на повреждающее воздействие – SOS-репарация ДНК формируется в пределах функциональных возмож-

ностей генотипа клетки и расценивается как модификация. Выделяют такие универсальные защитные реакции: синдром теплового шока; повышение температуры (лихорадка), при которой при внедрении в организм чужеродного агента (чаще всего инфекционного) в организме синтезируется целый ряд защитных белков (интерфероны, цитокины, белки острой фазы воспаления); реакция охранительного торможения в ЦНС (при действии сильных раздражителей) и другие адаптивные реакции организма. Все эти реакции защищают организм от повреждающего действия стрессового агента, и такие неспецифические адаптивные модификации требуют четкой работы генетического аппарата специализированных клеток организма относительно репрессии работы одних генов и активизации функционирования других (обеспечивающих продукцию специфических белков, нейромедиаторов, гормонов, лимфокинов, монокинов).

Воздействие многих агентов с точки зрения эволюции может быть и не новым для организма, поскольку основные адаптивные реакции в человеческом организме сформированы и, как правило, индивид адекватно реагирует на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды. Однако необходимо указать, что имеются так называемые критические периоды индивидуального развития, когда организм наиболее чувствителен к повреждающим воздействиям неблагоприятных факторов; к таковым у человека может быть отнесены ранний и старческий возраст, первичная беременность, критические периоды эмбрионального развития. В эти периоды возможны неадекватные реакции субъекта на раздражители, что может проявиться в глубоких фенотипических изменениях, но при этом они не наследуются и называются *морфозами*. Морфозы, которые возникают в критические периоды раннего онтогенеза (закладка определенных органов, дифференцировка тканей, в том числе и ЦНС) могут сохраняться на протяжении всей жизни индивида. В табл. 3.2 представлены основные отличия между мутационной и модификационной видами изменчивости.

Возможный механизм модификаций – это предмутационное состояние ДНК, оно временное, не наследуется и может устраняться системами репарации. Бывают длительные модификации, их механизмы еще не установлены, но их возможен такой механизм как **эпигеномное наследование**. При этом происходит наследование определенных модусов регуляции функции генома в результате преддетерминации генов цитоплазмы клеток под влиянием условий микроокружения и среды.

**Основные отличия модификаций от мутаций**

Особенности мутаций	Особенности модификаций
Неопределенность	Определенность
Выраженность изменений не зависит от силы и длительности действия фактора, который вызван мутацией	Степень изменений фенотипа прямо пропорциональна силе и длительности влияния провоцирующего фактора
Не имеют непосредственного адаптивного значения. Иногда могут быть полезными, но случайно.	В большинстве случаев имеют адаптивное значение в границах нормальной реакции генотипа. Исключения составляют морфозы.
Константные: не исчезают на протяжении жизни особи.	Нестойкие: как правило, исчезают на протяжении жизни, исключение – длительные модификации.
Наследуются.	Не наследуются.

Таким образом, вероятнее всего наследуются модусы реагирования организма в определенных ситуативных условиях; по сути, это эпигенетическое наследование, которое связано с модификацией функционального состояния генома специализированных клеток, а не структурными его изменениями.

Биологическая эволюция совершалась и совершается благодаря тому, что от поколения к поколению носитель генетической информации (ДНК) изменяется. Несмотря на консервативность переноса генетической информации от родителей к детям – эта консервативность не абсолютна. Иногда совершаются ошибки в функционировании систем репликации, репарации и других молекулярно-генетических процессов, вследствие чего изменяется либо количество ДНК в дочерних клетках, либо последовательность нуклеотидов в них. Эти изменения приводят к нарушению биохимического и метаболического гомеостаза, и в результате – к появлению новых свойств у специализированных клеток и в организме в целом.

При мутационных изменениях фенотипическая изменчивость может касаться любых признаков: в таких, что имеют внешние проявления в морфофункциональных особенностях организма; в поведенческих реак-

циях, которые как бы не проявляются внешне, но всегда присутствуют изначально на молекулярном и биохимическом уровнях и будут обнаруживаться в фенотипе индивида

Самое большое число мутаций свойственно клеткам человека. Эти мутации приводят к многочисленным биохимическим, физиологическим и морфофункциональным отклонениям, которые проявляются в виде различных аномалий и увеличивают риск развития многих заболеваний.

Термин «мутация» был впервые предложен Г. де Фризом в его классическом труде «Мутационная теория», им выдвинуты основные положения мутационной теории, которые верны и сегодня. Однако Г. де Фриз ошибочно считал, что в результате мутаций без всякого естественного отбора могут возникать новые виды и формы. На самом деле мутационную теорию не правомерно противопоставлять естественному отбору, поскольку мутации являются источником наследственных изменений и служат материалом для дальнейшего естественного отбора.

*Основные тезисы мутационной теории Г. де Фриза:*

- 1) мутации возникают внезапно, без всяких переходных форм;
- 2) новые формы, которые возникают в результате мутации, являются довольно стойкими;
- 3) в противоположность наследственным изменениям, мутации не образуют непрерывных рядов, а представляют собой качественные изменения;
- 4) мутации проявляются по-разному и могут быть, как полезными, так и вредными;
- 5) вероятность выявления мутаций зависит от количества обследованных особей;
- 6) одни и те же мутации могут возникать многократно.

В дальнейшем эти положения мутационной теории Г. де Фриза были углублены и дополнены. Самым значительным и наиболее важным стало открытие Н.И. Вавиловым *закона гомологичных рядов* наследственной изменчивости, который был сформулирован им в 1920 году. Согласно этому закону: близким видам и родам организмов свойственны подобные ряды наследственной изменчивости, и чем ближе исследуемые организмы в таксономическом отношении, тем больше общего наблюдается в спектрах этой изменчивости. Этот закон Н.И. Вавилова стоит в ряду наиболее выдающихся научных достижений в естествознании, потому что он подтверждает

единство живой природы и универсальность многих биологических и физиологических явлений.

В настоящее время общепринятой является следующая **классификация мутаций**.

1. *В зависимости от способа возникновения мутаций:*

- а) спонтанные – постоянно возникают в природе с определенной частотой;
- б) индуцированные – возникают в ответ на воздействие разнообразных факторов среды;

2. *По проявлению у гетерозиготного организма:*

- а) доминантные;
- б) рецессивные;

3. *По отношению к норме или так называемому дикому типу:*

- а) прямые мутации, при которых гены дикого типа превращаются в аллельные формы;
- б) обратные (супрессорные) мутации, приводящие снова к дикому фенотипу (встречаются редко);

4. *По локализации в клетке:*

- а) ядерные – совершаются в ДНК ядра;
- б) цитоплазматические – совершаются в неядерных ДНК;

5. *В зависимости от типа клеток, в которых возникает мутация:*

- а) генеративные – мутации в половых клетках;
- б) соматические – возникают в соматических клетках и сохраняются при митотических делениях;

6. *По фенотипическому проявлению:*

- а) морфологические – мутации, которые проявляются в изменениях структуры клеток, тканей и организма в целом;
- б) физиологические – проявляются в нарушениях функционирования различных органов и биологических систем организма;
- в) биохимические – мутации, для которых установлена связь с нарушениями обменных процессов, в первую очередь на уровне белковых молекул, ферментов и их комплексов

7. *По влиянию на адаптационные возможности организма:*

- а) полезные мутации – по фенотипическому проявлению они имитируют адаптивные модификации в данных средовых;
- б) нейтральные мутации – не влияют на жизнедеятельность организма;
- в) субвитаальные мутации – снижают жизнеспособность организма на 10-50%;
- г) полублетальные – снижают жизнеспособность генотипов на 50-90%;

- д) летальные – приводят к гибели организма в 100 % случаев;
- е) условно-летальные – проявляются только при определенных условиях;

8. В зависимости от изменений генотипа:

- а) генные или точковые мутации – изменение структуры ДНК в пределах гена;
- б) хромосомные мутации или хромосомные перестройки – нарушения структуры хромосом;
- в) геномные мутации – случайные изменения количества отдельных хромосом или количества хромосомных наборов.

Целесообразно остановиться на характеристике определенных типов мутаций.

*Спонтанные или природные мутации* возникают в природе с определенной частотой ( $10^{-9}$ – $10^{-12}$  на нуклеотид за клеточную генерацию) без каких либо видимых причин; установлено, что их частота зависит не только от генотипа, а и от функционального состояния клетки и организма в целом (возраст, стадия развития организма, состояние его регуляторных систем и др.). Установлено, что спонтанные мутации являются следствием возможных ошибок в работе физиологических систем клетки. Действительно, эффективность действия ферментов репликации, репарации, рекомбинации, а также активность других молекулярно-генетических процессов существенно зависят от индивидуальных особенностей генотипа и условий его существования (этим объясняется разная частота спонтанных мутаций). Кроме того, стали известны гены, которые могут увеличивать или уменьшать частоту мутаций других генов. Вспомним, что каждый ген в геноме человека имеет собственную систему регуляции (гены-модификаторы).

*Генеративные и соматические мутации* по механизмам возникновения не отличаются, но имеют существенную значимость по своим последствиям для эволюционного процесса. Мутации в половых клетках передаются в зиготу, а значит и во все другие клетки будущего организма; если мутации происходят в соматических клетках, они ведут к пролиферации (делению) мутантных клеток только в месте их возникновения в организме человека.

*Морфологические, физиологические и биохимические мутации*, которые имеют фенотипические проявления, по сути являются следствием мутационных процессов на молекулярно-генетическом уровне. Морфологические нарушения, возникающие на основе наследственных изменений в генотипе, называют *дисплазиями*, поскольку они проявляются в искажении дифференцировки определенных органов и тканей (микроцефалия, макро-

цефалия, микрофтальм, арахнодактилия, дисплазия тазобедренного сустава, заячья губа, волчья пасть и др.) Физиологическими называют мутации, которые сопровождаются нарушениями физиологических функций в организме, но по сути они являются антифизиологическими поскольку ведут к изменению нормального функционирования разных органов и систем организма и вызывают болезни крови, резистентность к антибиотикам, коллагенозы и другие системные заболевания, а также провоцируют развитие аномий (отклонений в поведении).

*Генные (точечные мутации)* – это замена структуры молекулы гена ДНК или и-РНК на определенном участке одного гена. Такие мутации возникают вследствие перестановки, выпадения (*делеции*), вставки (*инсерции*) или замены отдельных нуклеотидов в полинуклеотидной цепи. *Транзиции* – это замена одного нуклеотида другим в пределах одной и той же цепи. *Трансверсии* – замена в полинуклеотидной цепи пуриновой основы на пиримидиновую или наоборот.

*Хромосомными мутациями* (хромосомные перестройки, аберрация хромосом) называют изменение количества, размера и организации хромосом. Исследования хромосомных аберраций и другие структурные изменения в хромосомах лучше определять в профазе мейоза, когда происходит конъюгация хромосом. Гомологичные хромосомы соединяются очень четко и точно - хромомер к хромомеру, но аберрации могут нарушать этот специфический процесс. Известные хромосомные аберрации разделяют на: внутривхромосомные, межхромосомные и геномные. При хромосомных мутациях происходит замена кариотипа, что проявляется в увеличении или уменьшении числа хромосом, а также кратности хромосомных наборов.

Различают следующие **виды хромосомных мутаций**:

**1.** Перестройки хромосом, которые влияют на количество генов в хромосомах:

- Делеции – утрачивается определенный участок хромосомы;
- Дупликации – один из участков представлен в хромосомном наборе в виде двух и большего числа копий.

**2.** Перестройки хромосом, которые изменяют локализацию гена:

- Инверсии – происходят в одном из участков хромосомы и тогда гены располагаются в обратной последовательности;
- Транслокации – это реципрокные (т.е. взаимные) обмены генов между нехомологичными хромосомами;

- Транспозиции – это смены положения участков хромосом без реципрокных обменов генами.

### 3. Изменения количества хромосом:

- Центричное слияние – две негомологичные хромосомы сливаются в одну;
- Центричное деление – одна хромосома разделяется на две; при этом обязательно возникает новая центромера; хромосома без центромеры утрачивается в процессе деления клетки;
- Анеуплоидия – в хромосомном наборе отсутствует одна или несколько хромосом, или наоборот, появляется одна или несколько дополнительных групп сцепления;
- Полиплоидия – увеличение в клетке количества хромосом, кратное гаплоидному набору. Различают: *автополиплоидию*, – когда в клетке умноживается один и тот же собственный геном; и *аллополиплоидию*, – когда умножается два или большее количество разных геномов, объединенных в одну клетку.
- Гаплоидная моноплоидия – может считаться геномной мутацией для организмов высокой ploidy.

**Стойкие отклонения от нормальной (ортоплоидной) численности хромосомных наборов у человека следует считать мутантными.**

### 3.4. Механизмы спонтанного и индуцированного мутагенеза

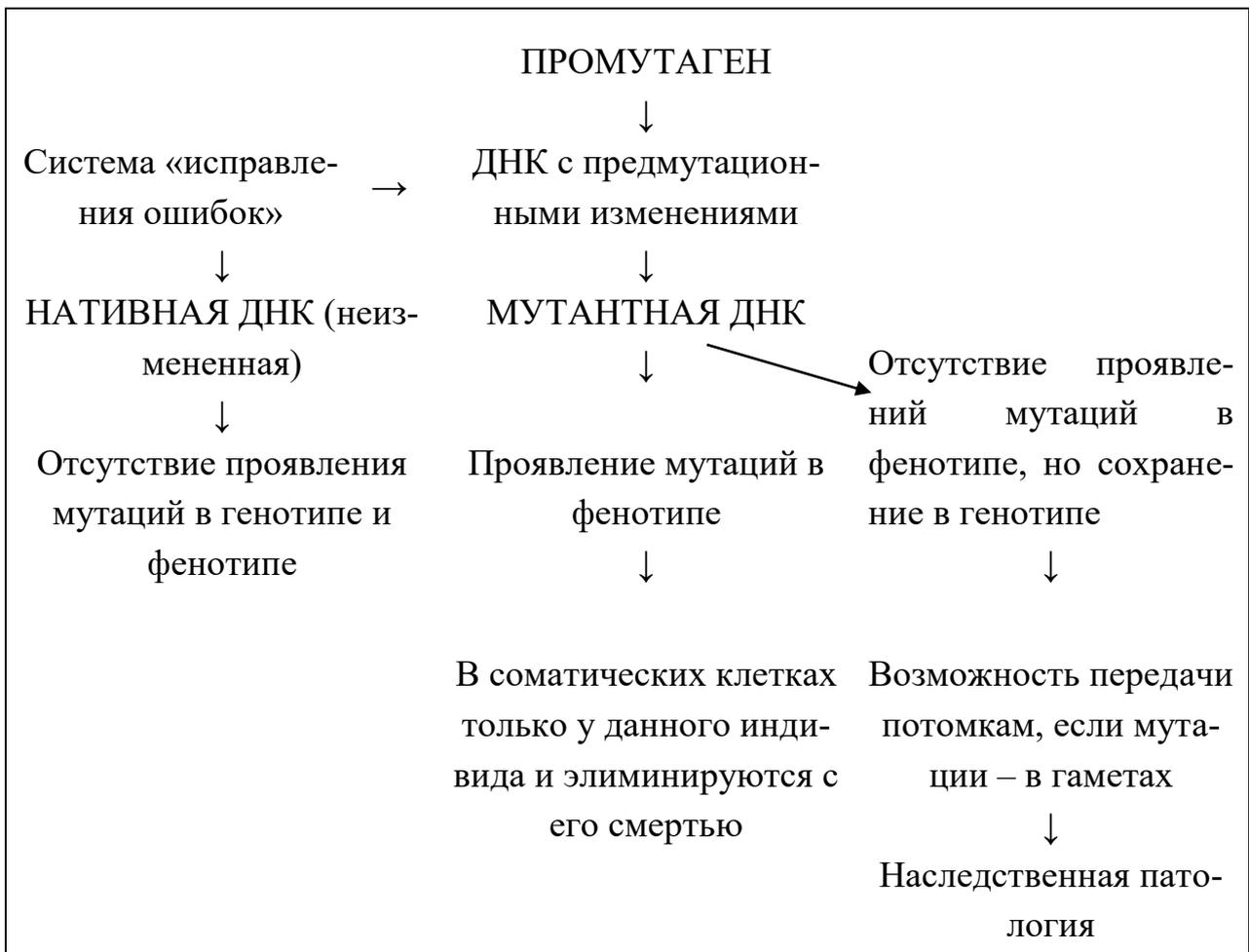
Наиболее значимые открытия по проблеме изучения механизмов спонтанного и индуцированного мутагенеза относятся к 30-40-м годам прошлого столетия и связаны с именами таких ученых как В.В. Сахаров (1932), М.Е. Лобашев, Ф.А. Смирнов (1934). Индивидуальные мутации впервые были получены в 1925 году Г.А. Надсоном, а С.М. Гершензону принадлежит приоритет в выявлении мутагенного действия экзогенной ДНК (1939 г.). Т.С. Фитиновым при рентгеновском облучении грибов впервые было показано, что частота летальных мутаций, сцепленных с полом, находится в прямой зависимости от дозы облучения. Были открыты супермутанты – это химические соединения, которые индуцируют мутации с частотой 90-100%. В 1946 году И.А. Рапопорт (СССР) сообщил о высоком мутагенном действии этиленмина, а Ш. Ауэрбах и Дж. Робсон (Англия) – азотистого иприта. Впоследствии были открыты антимутагены, которые снижают действие мутагенных факторов на ДНК; выявлены «горячие точ-

ки» или сайты высокой мутабельности в ДНК и, кроме того, открыта относительная специфичность действия мутационных факторов. В современной генетике одна из актуальнейших проблем – это изучение направленного мутагенеза (получение мутаций в желаемых местах генома).

Известно такое явление, как гомеозис – это существенные генетические перестройки, которые приводят к значительным морфологическим изменениям в организме животных и человека. Мутанты микроорганизмов исследуются в народном хозяйстве, экологии, медицине; они могут быть ауксотрофами (поглощать какой-либо вид химических соединений или биологических субстратов) или напротив суперпродуцентами аминокислот, витаминов и других БАВ; при этом микроорганизмы могут утрачивать или, напротив, увеличивать вирулентность, а также приобретать наследственную устойчивость к антибиотикам, изменять морфологию колоний и прочее.

В соответствии с выдвинутой М.Е. Лобашевым гипотезой мутационного процесса *мутации* следует считать *следствием случайных ошибок или индуцированных нарушений нормальных процессов клеточной физиологии, в первую очередь, так называемых «трех Р» – репликации, репарации и рекомбинации*. Ферменты, которые обеспечивают протекание этих молекулярно-генетических процессов, одновременно обеспечивают функционирование в клетке многочисленных систем репарации (восстановление структуры ДНК) и исправления ошибок. Поэтому, благодаря наличию этих защитных физиологических механизмов не всякие изменения в молекулярной организации генетического материала следует считать мутациями. Большинство возникающих патологических изменений устраняется системами защиты ДНК, благодаря чему таковые не наследуются и не являются мутациями. Такие временные нарушения структуры ДНК называются *потенциальными* или *предмутационными* изменениями генетического материала – эти изменения могут возникать при ошибках в функционировании ферментов репликации, репарации, рекомбинации вследствие негативного влияния факторов внешней и внутренней среды организма (рис. 3.7).

Таким образом, возникновение естественных или *спонтанных* мутаций зависит от внешних и внутренних факторов, но темп мутирования зависит от индивидуального генотипа, возраста человека, стадии развития половых и соматических клеток, в которых эти мутации совершаются.



**Рис. 3.7. Последствия предмутационных изменений ДНК**

Особое значение имеют мобильные генетические элементы – это последовательности ДНК, которые могут перемещаться внутри генома («прыгающие гены»). Сами по себе эти гены не кодируют белков, но, встраиваясь внутрь какого-то обычного гена, «прыгающий ген» нарушает его работу, т.е. вызывает мутацию нормального гена; когда прыгающий ген уходит на другое место в геноме, нормальная работа обычного гена возобновляется и мутация исчезает. Существует гипотеза, что прыгающие гены возникли из ДНК вирусов, т.к. показано, что многие вирусы могут встраиваться в ДНК клетки-хозяина, а потом покидать их. Кроме того, на возникновение спонтанных мутаций могут влиять отдельные гены, которые увеличивают частоту мутаций (гены-мутаторы) и такие, которые ее уменьшают (гены-антимутаторы). Продукты этих генов могут модифицировать действие ДНК-полимеров и других ферментов, осуществляющих репликацию, репарацию и рекомбинацию.

Аналогичные молекулярно-генетические механизмы, а именно нарушения процессов репликации, репарации и рекомбинации инициируют и возникновение индуцированных мутаций, которые провоцируются в геноме клетки рядом агрессивных химических соединений, облучением и другими неблагоприятными экзогенными факторами.

Основной причиной спонтанного и индуцированного мутагенеза следует считать те биохимические изменения в клетке, которые являются следствием нарушений вышеуказанных основных матричных процессов (три Р). Факторы внешней среды (УФ- и другие ионизированные облучения, химические мутагены, вирусы и др.) оказывают значительное влияние на интенсивность мутационного процесса за счет увеличения предмутационных изменений в ДНК из-за влияния на эффективность функционирования систем репродукции и защиты наследственного материала. В противоположность этому, все те факторы, которые будут способствовать уменьшению потенциальных изменений ДНК, т.е. проявлять антимутагенный эффект, носят название *антимутагенов*. Так, фермент с высокой мутационной активностью, относящийся к типу ДНК-полимераз, выявлен у больных лейкемией. Нарушение процессов репарации ДНК человека приводит к развитию такого наследственного заболевания как пигментная ксеродерма, при котором отмечается повышенная чувствительность кожи к УФ-облучению.

Может также происходить не совсем точная рекомбинация пар азотистых оснований, что приводит к возникновению целого ряда мутаций вследствие реципрокных и нереципрокных перемещений участков ДНК и сопровождается инверсиями, транслокациями, транспозициями и другими изменениями в хромосомах. Для пострепликативной репарации ДНК необходимы ферменты, обеспечивающие процессы рекомбинации, и при этом их активность не должна нарушаться.

**Мутагенными факторами** называют все те физические и химические факторы, которые могут явиться причиной структурных изменений генетического материала. Для инициирования индуцированного мутагенеза при проведении экспериментальных исследований чаще всего используют такие факторы, как УФ- и радиационные облучения, химические мутагены. Молекулярно-генетические механизмы возникновения индуцированных мутаций при воздействии этих экзогенных факторов являются общими, а на некоторые характерные *закономерности* их мутагенного воздействия следует указать.

*Мутагенный эффект УФ-облучения (УФО).* При этом происходит облучение только поверхностных слоёв кожи, так как проницаемость тканей для УФ-лучей низкая; наиболее мутагенным является облучение при длине волн 260 нм, потому что оно поглощается молекулами ДНК. Фотоны УФ-света имеют низкую энергию (3-5 эВ), которая не может приводить к ионизации молекул, но вызывает их возбуждение (могут образоваться димеры тимина, происходит гидратация цитозина и урацила, разрыв водородных связей и связывание ДНК белками). Под влиянием УФО возможны как генные мутации, так и перестройки хромосом. В пределах увеличения относительно невысоких доз частота мутаций возрастает прямо пропорционально, а в пределах высоких доз количество мутаций на единицу затраченной энергии изменяется непропорционально. Считают, что при действии УФО *in vivo* возникновение тиминовых димеров является наиболее распространенным изменением строения ДНК. Подсчитано, что каждый такой димер вызывает задержку репликации ДНК на 10-15 с, и при отсутствии компенсаторных репаративных процессов это может привести к накоплению предмутационных изменений; однако благодаря процессам репарации такие повреждения ДНК частично или полностью устраняются и поэтому рассматриваются только как предмутационные.

Люди негроидной, монголоидной и южной ветви европеоидной расы, которые тысячелетиями живут в условиях высоких доз УФО, наследственно защищены от его негативного воздействия (главной защитой у них служит пигмент кожи меланин). Меланин поглощает кванты УФ-облучения, также как и видимый свет и ионизирующую радиацию, он нейтрализует свободные радикалы и ионы тяжелых металлов, связывая их в своей сетчатой структуре – все эти механизмы обеспечивают защиту от радиации и УФО (рис. 3.8).

В воздухе и мягких тканях организма 1 рад соответствует 1.07 рентгена. Сегодня используется другая единица измерения дозы облучения – это грей (Гр) по имени английского ученого Стивена Грея. 1 Гр = 100 рад – это 1 Дж/кг массы тела для любого вида ИО.

При одинаковых значениях энергии разные виды ИО вызывают различные генетические эффекты. Если УФО принять за единицу, то медленные нейтроны эффективнее в 5 раз,  $\alpha$ -частицы и быстрые нейтроны – в 10 раз, а тяжелые ионы – в 20 раз. Кроме того, для разных организмов, разных тканей и типов клеток эффективность генетического воздействия будет различной; наиболее подвержены негативному влиянию ИО половые клетки,

клетки ЦНС, костного мозга и иммунной системы, поскольку они наиболее чувствительны к повреждающему действию свободных радикалов.

### Модифицирующие

1. Интенсивность метаболизма в клетке (в т.ч. энергетического обмена)
2. Гуморальная регуляция (эндокринная и паракринная системы)
3. Нейроиммуномодуляция (лиганд-рецепторные взаимодействия с белками-регуляторами нервной, иммунной систем и биологически активными веществами)



### Повреждающие

1. Прямое действие облучения ( $\gamma$ -кванты, р-, n-,  $\beta$ - и  $\alpha$ -частицы)
2. Косвенное воздействие ИО (продукты радиолиза воды; первичные радиотоксины –  $H_2O_2$ ; перекиси, оксифенолы, оксихиноны и др.; активированные ДНК-азы).
3. Мутагены (химические, физические, биологические, в т.ч. вирусы)

### Восстанавливающие

1. Ферменты, выщепляющие поврежденные участки ДНК (рестриктазы).
2. ДНК-полимеразы, макроэрги.
3. Природные перехватчики свободных радикалов (антиоксиданты, каротиноиды, витамин Е и др.)

**Рис. 3.8 Факторы модифицирующие, повреждающие и восстанавливающие структуру ДНК**

Генетические эффекты радиации зависят как от непосредственного *прямого* воздействия ИО на компоненты клетки, так и от *непрямого* его

влияния на генетический аппарат, которое опосредуется негативным воздействием свободных радикалов, перекисным окислением макромолекул и другими метаболическими нарушениями.

Частота индуцированных мутаций прямо пропорциональна дозе облучения: кривые зависимости «доза – эффект» отражают то, что с увеличением дозы может увеличиться частота возникновения поражения, поскольку с увеличением дозы увеличивается число мутаций.

*Кислородный эффект* заключается в том, что при наличии кислорода в тканях мутагенный эффект воздействия  $\gamma$ -облучения увеличивается (этот эффект не наблюдается для  $\alpha$ -частиц).

Природа поражения ДНК в условиях ИО, как уже указывалось, может быть различной: разрыв водородных связей в двойной спирали ДНК, одно- либо двуцепочечные разрывы, сшивки между цепями ДНК, а также нарушение связей между акцепторными генами и регуляторными белками. В противоположность генным мутациям частота перестроек хромосом (симметричные и несимметричные обмены, концевые делеции, парацентричные и перичентричные инверсии) часто является пропорциональной квадрату дозы облучения, что свидетельствует о двуударном механизме поражений (прямое и не прямое воздействие ИО). В действительности возникает смесь перестроек: возможно вовлечение как одно-, так и двуударных механизмов. Нейтроны и  $\alpha$ -частицы (в отличие от РО и  $\gamma$ -лучей) дают ионизацию в пределах одного трека и вероятность возникновения двух разрывов в хромосоме вследствие одного «удара» при этих условиях увеличивается.

Повреждения, которые возникают в генетическом материале вследствие прямого или непрямого действия ИО способны фиксироваться как мутации. Как уже было изложено, появление мутаций – это сложные молекулярно-генетические преобразования в хромосомах, появление которых зависит от общего состояния метаболизма в клетке, модифицирующего воздействия факторов внешней среды ( $O_2$ ,  $t^\circ$  и др.) и от гомеостатических регуляторных систем организма. С этих позиций появление наследственных мутаций возможно только при преобразовании потенциальных изменений в действительно генные мутации и хромосомные перестройки. Важное значение имеет функциональное состояние клетки, поэтому различают два класса потенциальных изменений: первый – это мутации, которые фиксируются в фазе G1 (интерфазы митоза); второй – предмутационные повреждения, которые преобразуются в мутации только в фазе синтеза ДНК (в S-фазе). Максимальное число мутаций наблюдается тогда, когда

облучение проводится как можно ближе к S-фазе клеточного цикла (митотически активные клетки наиболее чувствительны к ИО). С увеличением временного промежутка между обучением и синтезом ДНК большая часть потенциальных изменений благодаря защитным репарационным механизмам исчезает и результирующая мутационного процесса в плане изменения генетического материала уменьшается.

**Химический мутагенез.** Первые химические мутагены были открыты в 30-е годы В. В. Сахаровым, М. Е. Лобашевым и через некоторое время благодаря исследованиям И. А. Рапопорта и Ш. Ауэрбаха изучение химического мутагенеза достигло широкого размаха. На сегодняшний день известно *9 основных классов химических соединений*, способных обусловить предмутационные изменения в ДНК, которые могут впоследствии фиксироваться как мутации; это такие классы:

1. Алкилирующие соединения;
2. Перекиси;
3. Альдегиды;
4. Гидроксиламины;
5. Антиметаболиты, в т. ч. аналоги азотистых оснований;
6. Азотистая кислота и ее производные;
7. Соли тяжелых металлов;
8. Акридиновые красители;
9. Ряд других веществ, различных по химическому строению (уретан, гидроксиламид, алкалоиды, свободные радикалы, некоторые лекарственные вещества, гербициды, инсектициды и др.)

По **механизмам действия** все эти соединения можно отнести к таким группам:

- химические агенты, которые модифицируют основания нуклеиновых кислот;
- аналоги азотистых оснований, которые могут быть задействованы в составе полинуклеотидов;
- вещества-интеркаляторы, способные встраиваться между двумя соседними азотистыми основаниями полинуклеотидной цепи ДНК;
- соединения с комбинированным мутагенным воздействием.

Химические мутагены могут приводить к заменам типа *транзиций* и *трансверсий*. Например, замену ЦГ-пары на УА-пару можно получить при помощи азотистой кислоты ( $\text{HNO}_2$ ), которая дезаминирует аминогруппы до гидроксильных групп. При этом цитозин преобразуется в урацил, ко-

торый комплементарно соединяется уже не с гуанином, а с аденином. Таким образом, совершается простое замещение или транзиция. Под влиянием азотистой кислоты аденин преобразуется в гипоксантин, имеющий склонность к соединению с цитозином. Химические модификации азотистой кислоты также мутагенны. Алкилирующие соединения имеют склонность к выборочному взаимодействию с атомом азота в 7-ом положении гуанинового остатка, алкилирование гуанина приводит к увеличению ошибок при комплементарном взаимодействии азотистых оснований (к этому ведет, в частности, апуринизация). Наиболее токсичными и мутагенными являются иприт и его серосодержащие аналоги. В лабораторных условиях часто исследуют N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидин, взаимодействующий с одноцепочечными участками ДНК непосредственно в вилке репликации и воздействующий на ферменты (кроме того, он – сильный канцероген). Также считают, что нитрозамины играют определенную роль в развитии онкопатологии у людей; поскольку растения поглощают нитраты, которые способны восстанавливаться до нитритов и взаимодействовать в желудке с вторичными аминами, образуя мутагенные нитрозамины. Кроме того, в лекарственных препаратах природного происхождения содержатся вторичные амины, которые могут приводить к мутациям и к развитию онкозаболеваний, поэтому, в частности, повышаются требования к растительному сырью для изготовления лекарственных препаратов.

Многим химическим мутагенам присуще продолженное действие (этого не бывает при действии физических мутагенов), суть которого заключается в том, что значительная доля мутаций, индуцируемая химическими агентами, возникает позднее (иногда через 2-3 клеточных поколения). Некоторые промутагены превращаются в мутагены только вследствие так называемой метаболитной активации цитохрома P<sub>450</sub>, который играет важную роль в защите организма от чужеродных веществ, но, окисляя некоторые продукты, может превратить их мутагены. Например, известно, что в результате метаболической активации из продукта плесневого гриба аспергилла может образоваться мутаген афлатоксин.

Понятие *пороговой дозы* очень важно для любого мутагена; пороговой называют дозу, уменьшение которой исключает появление мутаций. Для ионизирующих облучений пороговой дозы не существует (опасны их последствия), в то время как при действии химических соединений частота мутаций может уменьшиться до нуля из-за возможной метаболитной дезактивации, влияния антимутагенов и другого, при этом для многих

химических соединений пороговые дозы не установлены. Более того, влияние так называемых «малых доз» мутагенов из-за накопления предмутационных изменений может быть опасным, поскольку они снижают возможность адаптивного ответа. Явление адаптивного ответа на воздействие малых доз химических мутагенов было установлено Л. Сэмсоном и Дж. Кэрнсом: такая адаптивная реакция клеток при воздействии химических мутагенов заключается в запуске механизмов индуцированной репарации (причем она иная, чем SOS-репарация).

Следует подчеркнуть, что успехи генной инженерии в плане выделения индивидуальных генов и мобилизации их структуры (мутагенез *in vitro*) с последующей пересадкой в различные биологические системы, позволяют указать на перспективы такого подхода при решении актуальных задач народного хозяйства, антропогенетики и медицины.

### **3.5. Экологические аспекты мутагенеза и радиационный стресс**

*Экологическая генетика* – это прикладная наука, которая выясняет взаимодействие организмов и популяций с факторами окружающей среды, в особенности, с мутагенными. В настоящее время целый ряд химических веществ проявляет мутагенную активность, при этом они широко применяются в народном хозяйстве, медицине и в быту (диэтилсульфат,  $\beta$ -пропиолактон, этиленмин, радиоактивные соединения, пестициды, консерванты и красители, в том числе пищевые, лекарственные и косметические препараты).

В связи с ухудшением экологических условий проживания из-за воздействия УФО на озоновый слой атмосферы, последствиями аварии на ЧАЭС, недостаточно эффективной утилизацией промышленных и радиоактивных отходов, а также использованием огромного количества всевозможных добавок при изготовлении конечных пищевых продуктов в настоящее время снизились механизмы иммунологической защиты населения Украины, что обуславливает необходимость проведения контроля (мониторинга) генетических изменений. Следует заметить, что мутагенное действие могут вызывать и биологические агенты: продукты жизнедеятельности микроорганизмов (антибиотики, токсины), чужеродная ДНК вирусов (кори, гриппа, гепатита и др.).

Для скрининга мутагенной активности различных агентов используют специальные тест-системы; в частности широкое применение получил мик-

робиологический тест Эймса. Перспективным является использование культуры клеток млекопитающих для изучения мутагенной активности агентов различного происхождения, в особенности, антропогенного.

В результате аварии на ЧАЭС, как известно, резко увеличилось количество разнообразных мутаций, которые обусловили появление морфозов у растений и животных (вплоть до появления одних органов вместо других, дополнительных или измененных конечностей, второй головы и других пороков развития). Зону отчуждения ЧАЭС можно использовать как полигон для исследований преобразований на геномном уровне. На этой ограниченной территории изменились многие факторы окружающей среды, и живые организмы, в том числе высшие млекопитающие должны были приспособиться к этим переменам. Установлено, что у мышей, живших в зоне Чернобыля, наблюдается повышенная по сравнению с живущими в обычных условиях частота возникновения мутаций клеток костного мозга и хромосомных аномалий. Получены данные, свидетельствующие, что увеличение доз ИО приводит к увеличению гибели потомства у крупного рогатого скота, обусловленного изменениями генетического материала; часть генофонда быков и коров Чернобыльской зоны уходит с погибшими особями; к этому стоит добавить еще и внутриутробный отбор (эмбрионы с плохими наборами генов погибают на начальных стадиях первых делений).

Изучение последствий влияния аварии на ЧАЭС на здоровье людей позволило установить, что 94,5% участников ликвидации по результатам медицинских осмотров признаны больными; для эвакуированного населения эта цифра составила 90%, а среди проживающих в Чернобыльской зоне – 85%. Относительно пострадавшего детского населения признаны больными 80%, при этом в Черниговской и Ровенской областях было зафиксировано наименьшее число здоровых детей – всего 15%.

Конечные негативные радиационные эффекты таковы: мутация; поломка или абerrации хромосом; гибель клеток при делении (страдают, прежде всего, пролиферирующие клетки костного мозга и быстроделющиеся клетки иммунологической защиты – лимфоциты); угнетение синтеза ДНК, РНК, ферментов и других белков. Явление жизни на Земле рассматривается как *взаимодействие ДНК, РНК и белков в открытой системе*. Именно гено-тип-средовые взаимодействия ведут к изменению процессов биосинтеза специализированных белков, а негативное воздействие радиации извращает протекание универсальных биосинтетических процессов, что сказывается на изменении биосинтеза всех пептидов адаптогенной направленности, в том

числе и нейроспецифических белков, предопределяющих и опосредующих сложные формы поведения человека.

Получены данные об анализе связи между поглощенными дозами радиации у плодов и частотой развития лейкозий у детей после аварии на ЧАЭС в следующих странах: Англии, Шотландии, Греции, Германии и Белоруссии. Результаты показали, что риск заболеваемости лейкозией достоверно выше у рожденных в пик облучения с июля 1986 по декабрь 1987 года по сравнению с теми, кто родился до аварии. Установлено негативное воздействие радиации щитовидную железу: частота ее патологии у эвакуированных из зоны почти в 2 раза выше, чем в других группах населения и достигает 18%. У детей отцов-ликвидаторов обнаруживается повышение частоты врожденных уродств по сравнению со средними значениями.

Ионизирующая радиация – это особенный стресс-агент, она проникает глубоко, вызывает изменения одновременно во всем объеме облученной ткани, создает массу свободных радикалов и пероксидов, вызывает развитие цепных радикальных реакций, повреждения ДНК, митохондрий и клеточных мембран. Возникают типичные для стресса поражения иммунной системы (деструкция тимуса, селезенки, лимфатических узлов), язвы желудка и ДПК, гипертрофия надпочечниковых желез, поражения стенки сосудов (петехии, кровоизлияния). Ионизирующая радиация не воспринимается органами чувств человека, поэтому возможны ситуации, когда человек длительное время находится под действием опасных доз радиации, даже не замечая этого.

Острую лучевую болезнь вызывают большие дозы общего облучения – 4-6 Гр и больше. Картина острой лучевой болезни напоминает картину любого вида тяжелого острого стресса другой природы. Период начальных реакций лучевого поражения отвечает стадии тревоги стресса по Г. Селье – это психическое возбуждение, подъём артериального давления, покраснение кожи, раздражительность и повышение вязкости крови. Латентный период острой лучевой болезни – это стадия стресс-резистентности. При развитии лучевого поражения типичными проявлениями клинической картины являются высокая температура, геморрагический синдром, резкое снижение лимфоцитов и тромбоцитов в крови, тошнота, рвота, диарея (стадия истощения).

Любая морфофункциональная структура организма человека и его специализированные клетки имеют равные шансы быть пораженными при ИО, однако клеточные структуры имеют неодинаковую чувствительность к действию радиации. Молекулы белков, жиров, углеводов, мембраны клеток могут сохранять свои функции даже в условиях поражения части их струк-

тур, но совсем по-другому ведут себя уникальные клеточные структуры – нуклеиновые кислоты. Поражение лишь только одной молекулы ДНК, какого-то небольшого ее фрагмента, а в хромосоме – отдельных генов, может уже вызывать утрату или нарушение определенной части наследственной информации, приводить к возникновению мутации, в том числе и летальных. Таким образом, ДНК, хроматин и хромосомы – главная мишень воздействия ионизирующей радиации на любую клетку в организме. Митохондрии (энергетические станции клетки), имеющие собственный геном, также слабо защищены от проникающей радиации, и их поражение вносит существенный вклад в общий эффект от лучевого поражения.

Ионизирующая радиация в больших дозах создает такую лавину активных форм кислорода, что антиоксидантная система организма не может справиться с их нейтрализацией. Каскад цепных реакций вызывает деструкцию мембран и ведет к нарушению координации биохимических процессов клетки, поэтому мембранный аппарат клетки – еще одна мишень воздействия радиации.

Радиационный стресс и лучевые поражения связывают с воздействием ИО на клеточные мишени, а на уровне организма есть свои тканевые мишени и критические ткани и органы, которые являются наиболее чувствительными к облучению. Это такие ткани и органы, в которых наиболее интенсивно идут процессы пролиферации, дифференциации и регенерации: костный мозг, иммунная и нервная система, слизистые оболочки ЖКТ, половые железы.

С патофизиологических позиций радиационные поражения представляют собой острый или хронический стресс, при котором дезадаптация происходит, прежде всего, в гомеостатических регуляторных системах организма, испытывающих наибольшую чувствительность к гипоксии. В связи с нарушением контролирующих механизмов нейроиммуноэндокринной регуляции на всех иерархических уровнях организации (от молекулярно-генетического и клеточного до организменного и психофизиологического) возникает *дизрегуляторная патология*, которая и обуславливает развитие патологических процессов системного характера (астено-вегетативный синдром, иммунодефициты, онкопатология, эндокринопатии и психопатические расстройства). Самоподдерживающиеся патологические процессы в организме человека развиваются в дальнейшем по собственным закономерностям и их клиническая картина зависит от индивидуальной реактивности и компенсаторных возможностей.

Таким образом, ионизирующая радиация – типичный стрессор, который имеет определенные особенности биологического воздействия в зависимости от величины и дозы облучения, а также длительности действия. Радиация поражает «святая святых» – геном каждой клетки человека (прямое и косвенное действие на структуру ДНК – (см. рис. 3.8).

Радиация при малых дозах облучения (0,3-3,0 сГр) стимулирует жизненно важные процессы в организме – это так называемый *гормезис-эффект*, который также наблюдается при действии слабых доз стрессоров другой природы. Благодаря радиационному гормезису ускоряется вызревание хлебов и других сельхозкультур, возрастает на 10-30% их урожайность, повышается яйценоскость кур, увеличивается количество лейкоцитов в крови и продолжительность жизни животных.

Возникающие под влиянием радиации мутации могут оказываться полезными; в целом они обогащают генотип вида и, через несколько поколений, полезная мутация, распространяясь среди особей данного вида, становится признаком нового вида (новой таксономической категории). Итак, мутационный процесс является «поставщиком сырья» для естественного отбора, который необходим для адаптации к изменяющимся условиям среды. При этом природа приносит в жертву неприспособленных мутантов и оставляет редкие полезные мутации. Именно поэтому унаследованные способности защиты от стресса, от мутагенного воздействия радиации и других агентов оставляют «окошко» для появления ограниченного количества мутаций, которые потом контролируются естественным отбором. Естественный радиационный фон выступает одним из факторов мутационного процесса; его влияние на людей – причина возникновения в каждом поколении людей небольшого количества уродств и наследственных заболеваний. На долю радиации приходится 2-4% общего мутационного процесса; основную часть наследственной патологии обуславливают химические мутагены, причем как природные, так и созданные человеком, а также спонтанные ошибки ауторепродукции ДНК.

На Земле есть немало районов с повышенным радиоактивным фоном и они достаточно плотно населены (штат Карела в Индии, провинции Гуанфонг в Китае, Рамзар в Иране и некоторые районы Бразилии). Во всех этих местностях исследуется влияние радиации на человека, и полученные результаты очень интересны. Так, в Бразилии у более чем 40 000 беременных женщин из таких районов не наблюдается повышенной частоты спонтанных аборт и врожденных аномалий, хотя у жителей этих районов наблюдается

высокая частота хромосомных aberrаций в клетках крови. В провинции Рамзар годовая поглощенная человеком доза составляет 260 мЗв\*<sup>1</sup> (в среднем по миру – 3,5 мЗв/год), но и здесь нет ни повышенной смертности, ни детей с врожденными дефектами развития; клетки крови жителей этой провинции оказались более стойкими к воздействию радиации. В Китае за период с 1979 по 1995 год было обнаружено, что смертность от онкологических заболеваний у жителей радиоактивной провинции ниже, чем у людей в контрольной зоне.

Данные по радиоактивным провинциям, жители которых эволюционно адаптированы к постоянному воздействию повышенных доз облучения, резко контрастируют с последствиями Чернобыльской катастрофы и атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки. Повышение частоты онкозаболеваний у человека начинает отчетливо прослеживаться после поглощенной дозы, превышающей 100 мЗв/год, т.е. в три раза меньшей, чем уровень в Рамзаре. Среди 116 000 человек, отселенных из Чернобыльской зоны, только около 5% получило такую дозу.

Чернобыльская радиационная катастрофа убедила ученых, что наряду с острой лучевой болезнью существуют поражения, вызываемые относительно малыми дозами радиации при условии, если они действуют довольно долго. Первый контингент пострадавших вследствие этой аварии (около 500 человек), получили дозы радиации от 2 до 16 Гр; у них, в соответствии с полученной дозой, развилась острая лучевая болезнь I-IV степени. Другой контингент (более 600 000 человек) – ликвидаторы последствий аварии – во время своей работы в 30-км зоне получили дозы 0,1-0,75Гр. Такие дозы раньше считались допустимыми, но в условиях хронического воздействия они вызывали у большинства ликвидаторов вегето-сосудистые дистонии, головные боли, заболевания дыхательных путей и ЖКТ и, реже, энцефалопатию. Установлено специальными исследованиями, что в условиях такого лучевого поражения (хронический метаболический стресс, речь о котором шла выше) структура ДНК практически не страдает, а возникающие патологические изменения обусловлены постоянным образованием активных форм кислорода в клеточных мембранах, что, в конечном итоге, приводит к истощению антиоксидантных резервов клетки и организма в целом. Несколько десятков миллионов жителей районов Украины, Белоруссии и некоторых других стран, загрязненных радионуклидами, получили меньшие

---

<sup>1</sup> В звертах измеряют эффективную дозу облучения, показывающую биологическую активность того или иного вида облучения при взаимодействии с конкретной тканью.

дозы ИО, однако впоследствии существенное значение приобрела инкорпорация радиоактивных элементов преимущественно с пищей и водой.

Радиоактивное загрязнение местности после взрыва четвертого реактора АЭС было масштабным – выброс радионуклидов был в 200 раз большим, чем в Хиросиме и Нагасаки; в Чернобыле основная масса радионуклидов выпала в виде «горячих частиц» – оплавленных частиц непрогоревшего урана и графита с высокой концентрацией в них радиоактивных изотопов цезия, стронция, церия, циркония и других. Оплавленная оболочка этих частиц задерживала изотопы, затрудняла образование растворимых их солей и, соответственно, прохождение по пищевой цепи «вода-растения-животные-человек» (это смягчило остроту ситуации в первые годы после аварии). В первые недели главное значение в плане повреждающего воздействия имели летучие газообразные изотопы йода, которые способны проникать в организм человека не только с воздухом, водой и пищей, а также через кожу.

Полесье – геохимическая провинция с дефицитом йода, поэтому щитовидная железа жителей этих загрязненных районов Беларуси и Украины жадно поглощала изотопы йода, которые включались в синтез гормонов – тироксина и трийодтиронина. Со временем это привело к развитию рака щитовидной железы у жителей этих районов, хотя сами изотопы йода распались в основном в течение трех месяцев после аварии; пострадавшими оказались в основном дети, поскольку в растущем организме наиболее интенсивны процессы основного обмена. В последующие годы после аварии наибольшую опасность представляли стронций-90 (период полураспада 29 лет; накапливается в костях вместо кальция и облучает костный мозг) и цезий-137 (период полураспада 33 года, замещает калий), а также церий-144, цирконий-95 и др.

Миллионы людей, которые проживали и проживают на загрязненных радионуклидами территориях, подвергаются хроническому внутреннему облучению, сначала радиоактивным йодом, а потом стронцием, цезием и плутонием, которые накапливаются в организме. Лучевые поражения можно было бы расценивать как незначительные с позиций классической радиобиологии, но наблюдения за населением загрязненных районов позволило установить, что длительное низкоинтенсивное облучение в малых дозах (все-го в 20-40 раз больше фонового) не проходит бесследно для организма. В условиях длительного психоэмоционального и хронического метаболического стресса, некачественного питания, жилищных и других социальных проблем в качестве постоянного дополнения к повышенному радиационному

фону истощает антиоксидантные резервы и снижает компенсаторные возможности организма.

**Таким образом, радиационный стресс разной силы и длительности инициирует постоянное психоэмоциональное напряжение и индивидуальную стресс-реактивность, а осознание незримой радиационной опасности значительно осложняет клиническое течение радиационных поражений. В связи с этим стоит проблема не только устранения источников повышенной радиации, а и актуализируется разработка комплекса психотерапевтических приемов. После крупнейшей экологической катастрофы – аварии на ЧАЭС – возникла необходимость новой стратегии, которая требует углубленного понимания последствий долгосрочного воздействия долгоживущих радионуклидов на организм человека. Для человечества техногенная катастрофа в Чернобыле – это не только боль прошлого и проблема настоящего, а и вызов будущего.**

### **3.6. Биоэтические аспекты мутагенеза в концепте ноосферного развития**

Во второй половине XX в. на планете Земля состоялась Ноосфера – ее появление было ознаменовано не атомной энергетикой, не полетами в космос, не компьютерными технологиями, а возникновением качественно новой, автономной от Биосферы, внутренне самодостаточной, системы существования мирового сообщества Homo Sapiens. На всем эволюционном пути своего существования человечество развивалось в составе биосферы как ее часть: оно было связано с биосферой ее контрольными механизмами, подобно любому другому виду организмов. Биосфера развивалась как самоорганизующаяся многокомпонентная система, а для того чтобы существовать в виде устойчивой системы, все компоненты ее должны находиться в рамках слаженного взаимодействия, причем эти рамки допускают все, кроме того, что может разрушить систему. Контролирующие механизмы Биосферы обеспечивают поддержание численности любого вида в пределах, не угрожающих всем остальным видам (это такие механизмы как количество пищевых ресурсов и воды, наличие доступной территории проживания с подходящими климатическими условиями, определенный пресс хищников и паразитов и т. д.). Эволюция Биосферы, кроме всего прочего, шла в направлении совершенствования вышеуказанных механизмов, однако с середины прошлого столетия человек начал активно вмешиваться в эти контролирую-

щие механизмы и создал свои, удивительно эффективные механизмы вытеснения, вытравливания, вытаптывания, и даже прямого уничтожения целого ряда представителей фауны и флоры.

Таким образом, ориентировочно с последней четверти прошлого столетия на планете Земля, по мнению В.А. Кордюма, существуют две, ставшие фактически альтернативными, самодостаточные системы: Биосфера и Ноосфера. В настоящее время человечество только пытается сформировать в своей Ноосфере собственные контролирующие механизмы, поскольку при их отсутствии любая система не может сохранять свою стабильность и может подвергнуться саморазрушению. Необычность ситуации в том, что Ноосфера как система состоялась, а нравственные ценности ее носителей, контролирующие механизмы, принятие законов Ноосферы и соотнесение с ними всех форм психической деятельности Человека как главного управителя и распорядителя в новой системе либо ей не соответствует, либо вообще отсутствует.

Общей спецификой кризисных процессов при возникновении Ноосферы является то, что все они явились следствием нарушения человечеством универсальных механизмов Биосферы и отсутствия собственных механизмов самоконтроля. Эти последствия лежат в основе переживаемого сегодня Первого ноосферного кризиса, особенностью и отличительной характеристикой составляющих которого является принципиальная невозможность их решения в рамках доноосферного периода. Искать решение необходимо именно в рамках инновационных политических и социальных концепций, а также технических (включая нанотехнологии), экономических, этнопсихологических и прочих возможностей современной человеческой цивилизации.

Главным по значимости проявлением кризиса является *разрыв контролирующих механизмов Биосферы*, отвечающих за поддержание равновесия мутационного давления на генофонд и численность человечества. Фундаментальным и определяющим существование живой материи на Земле является сформировавшаяся на первых этапах возникновения жизни ее функционально-субстратная основа – матричный синтез. Первичным материальным носителем генетической информации стала ДНК, а главные механизмы обеспечивающие жизнедеятельность – таковы: ДНК как носитель информации, рибосомальный синтез белка и мембрана, создающая компартментацию индивидуальной единицы живого – клетки. Для сохранения информации, совместимой с той точностью процессов, которые, реализуясь в единице живого – клетке, необходим избыток продуктов матричного самокопирования.

Неограниченное существование невозможно вследствие фундаментального принципа эволюции – накопления повреждений в матрице. Для поддержания матриц в неизменном виде или с минимальными изменениями, обеспечивающими далее существование их носителей, необходимо избыточное воспроизводство матриц. И чем ниже точность воспроизводства, тем большая избыточность нужна для того, чтобы на одну исходную матрицу появилась хотя бы одна ее производная, которая была бы неизменной или приемлемо изменённой. Как известно для реализации механизма естественного отбора необходима и избыточность, и изменчивость, поэтому все то, что приводят как «удивительные» возможности живого, не более чем абсолютно необходимые его атрибуты. Так, одна клетка бактерий за сутки при размножении с максимальной реально реализуемой скоростью деления без жестко ограничивающих внешних условий поддержания численности займет объем всех морей и океанов; потомство одного одуванчика за 10 лет займет всю поверхность нашей планеты; потомство пары мышей за 15 лет – объем всей литосферы и т. д. В реальности все организмы существуют в некоем равновесном количестве с весьма ограниченными колебаниями. Всё сверх того погибает, обеспечивая виду существование, – это плата за поддержание неизменности геномов в поколениях.

Человек, созданный Биосферой, не отличается и не может отличаться сколько-нибудь принципиально от других видов. Подсчитано, что за сутки происходит в среднем 106 различных повреждений в геноме каждой клетки, причем это обычный процесс, который встречает подготовленную систему репарации. Однако репарация идет не мгновенно, эффективность ее не абсолютна, при этом наблюдается динамическое равновесие между повреждениями и репарацией, т.е. в геноме постоянно имеются повреждения (как разница между скоростью их возникновения и репарацией). Геномные повреждения реализуются в различные хромосомные нарушения, которые уже не репарируются, а могут элиминироваться вместе с клетками. Для лимфоцитов, например, такое динамическое равновесие между реализацией нерепарированных повреждений в регистрируемые хромосомные нарушения по классу «абerrации хромосом» в норме колеблется от 1 до 3 % от общего пула этих клеток.

Основные события происходят на уровне генных мутаций, однако их тестировать значительно сложнее. Принимая время жизни лимфоцитов ~ 1 месяц, получаем  $(1-50) \times 10^{-6}$  мутаций гена за месяц или  $\sim (1-50) \times 10^{-5}$  за год. В геноме человека по разным оценкам от 50 до 150 тысяч генов. Если с

такой средней частотой мутируют все гены, то ежегодно в каждой клетке 1 ген становится полностью неактивен вследствие тех или иных структурных изменений, которые уже не узнает система репарации. Поскольку все клетки и гены разные, то процессы повреждений и эффективность репарации у них не одинаковая. Необходимо подчеркнуть, что особенно надежно должна быть защищена от мутаций репродуктивная система, поэтому в зародышевой сфере неизбежно должен быть избыток. На этом пути стоят различные репродуктивные фильтры: элиминация мутантных гамет, зигот, эмбрионов. Так, например, частота синдрома Тернера — 1 случай на 50 зачатий. Известно ~90% зигот и эмбрионов элиминирует пренатальный фильтр и спонтанное абортирование. Тем не менее, незначительная часть таких зачатий проходит этот фильтр, в результате чего рождается больной ребенок. Один из 400 новорожденных имеет аномалии половых хромосом (см. разд. 5.2). Для генных мутаций анализ эффективности пренатального фильтра и частоты его преодоления крайне сложен.

Среднее количество вредных мутаций, которые преодолевают пренатальный фильтр и подлежат отбору путем элиминации их носителей должно быть таким, чтобы рождалась достаточная избыточность людей без таких мутаций (хотя и с иными мутациями, не влияющими на выживаемость) — это и даёт возможность сохраняться роду людскому в каждом поколении. Такая избыточность характерна для периода человеческой эволюции, когда среднее количество детей для каждой женщины составляло около 10-и, а мутабельность соответствовала дотехногенному, т. е. экологически чистому периоду.

Необходимо указать на путь поддержания равновесной численности человеческой популяции за счет ограничения репродуктивных возможностей людей, у которых накапливаются вредные мутации; вероятно, ограничение репродуктивных возможностей — это тот же естественный отбор. Так же, как и другие факторы естественного отбора, за последние полтора столетия, вышеуказанный путь последовательно устраняется человеческой цивилизацией. Ограничения репродуктивной способности успешно преодолеваются экстракорпоральным оплодотворением, технологии которого быстро совершенствуются и широко внедрены в практическую медицину.

Для человеческого генофонда особое значение имеют гены нуклеинового обмена и, в первую очередь, гены репарации. Детальный анализ таких мутировавших генов показал, что каждый из них может превратиться в источник повышенной мутабельности всего генома. Например, среди изученных 10 генов белков системы репарации (из 70 известных) при обсле-

довании 135 здоровых людей были обнаружены мутации в одном из генов у 7 индивидуумов. Если экстраполировать обнаруженную частоту на все 70 генов, то можно ожидать, что у трети обычных, внешне здоровых людей один из генов репарации мутирован. Некоторые нередко встречающиеся изменения в геноме относят к категории «нормального полиморфизма». Так, в 5 генах репарации выявлено 9 аминокислотных замен, из которых 6 – в неконсервативных аминокислотах. В популяционной выборке здоровых людей они встречаются с частотой от 0,04 до 0,45 и могут служить факторами риска развития злокачественных опухолей. В целом же для генов, если учитывать весь геном, эта величина еще более значительна.

Темпы мутирования, характерные для вида *Homo Sapiens*, таковы, что в среднем по человеческой популяции изменились значащие последовательности генома до того предела, при котором еще может поддерживаться существование вида на стационарном уровне только при реализации его репродуктивного потенциала на доноосферном уровне. В настоящее время наблюдается стремительное нарастание мутационной перегрузки, все более несовместимой с жизнью. Анализ только классических аутосомно-рецессивных заболеваний и уровня рождаемости приводит к единственно возможному выводу: в условиях планирования рождаемости частота носителей рецессивных заболеваний в популяции может достигнуть 45 %. Мутационная перегрузка будет расти вместе с ростом возможностей медицины, компенсирующей возрастающее нездоровье человечества. Медицина искусственно и только на уровне фенотипа компенсирует многие мутации, но на уровень молекулярно-генетических процессов она пока не оказывает значительного влияния.

В соответствии с универсальными механизмами трехмиллиарднолетней эволюции и самой возможности ее поддержания живое может быть только либо избыточным, либо исчезнуть, генетически деградировав. Игнорирование этого человечеством – путь к самоуничтожению, поскольку то, что происходит при нулевом приросте с минимальной рождаемостью, – это эффективно функционирующий механизм самоуничтожения (это справедливо не для всех народов и не для всех стран). Казалось бы, такой ценой (исчезновение одних этносов, у которых нулевой прирост, и замене их другими, у которых репродуктивный потенциал реализуется в полной мере) можно остановить деградацию генофонда человечества в целом. Однако тот стремительный рост населения планеты (за счет развивающихся стран), который отмечается в последние 100 лет, при его дальнейшем сохранении приведет к очень быстрому

исчерпанию всех ресурсов планеты с последующим коллапсом. Если же рост населения остановится, то начнется деградация генофонда.

Следующая серьезная проблема связана с *бурным развитием анти-биологических* по своей сути *форм человеческой деятельности*: промышленность, сельское хозяйство, хищническое природопользование – при которых Биосфера низводится до уровня подсобного хозяйства, перестраивается и даже уничтожается в соответствии с исключительно собственными потребностями. В результате своей «деятельности» человечество уже сегодня, согласно расчетам акад. В. А. Ковды, влияет на биосферу в 2000 раз сильнее, чем она сама на себя и, как следствие, согласно прогнозам, это приведёт к мощным общепланетарным изменениям в течение ближайших 50 лет. Так, площадь пустынь увеличится на 50 %, исчезнет четверть всех живых существ – и это еще вполне оптимистические прогнозы. Пессимисты же вообще уверены, что необратимый коллапс уже начался. Мир при этом изменится кардинальным образом с непредсказуемыми последствиями для дальнейшей эволюции Ноосферы, и что будет в реальности – зависит от пока неизвестных возможностей Ноосферы с одной стороны, а с другой – от других составляющих кризиса.

Еще одна проблема, которую с сожалением приходится констатировать, это – *невыполнимость постулата альтруистического гуманизма* (основного принципа современной цивилизации), а именно полноценной жизни для всех людей в достойных для человека условиях, соответствующих таковым в наиболее развитых странах. По форме – это необходимое условие счастливой жизни, а по сути же это какой-то неосознанный глобальный самообман. К примеру, в США, где уровень жизни очень высокий (но не самый высокий в мире), на душу населения расходуется в 200 раз больше энергии, чем в 120 странах, относящихся к экономически слабо развитым. Сегодня в мире ежегодно сжигается 10 млрд. тонн условного топлива. Если все страны, в которых уровень жизни невысок, поднимут свою экономику хотя бы до уровня, вдвое меньшего, чем США, то за год сгорит триллион тонн условного топлива, а через несколько лет такого торжества равенства хорошей жизни на Земле вообще не останется ничего, способного гореть. Сейчас 10 % населения Земли использует 90 % биологической продукции. Если для провозглашенного равенства бедным странам, к которым относится большинство, удесятерить потребление биологической продукции, то через несколько лет ничего съедобного уже на планете нигде не останется. Это касается всех ресурсов планеты, население которой стремительно растет (за прошлое

столетие его численность увеличилась с 1 до 6 млрд, а все попытки ограничить рост населения оказались безуспешными).

Неожиданно острой проблемой современной цивилизации стали *социальные механизмы внутреннего самоуничтожения*. В переходный период от Биосферы к Ноосфере появились и теперь стремительно развиваются негативные социальные механизмы. Безупречная идея – оградить человека от бездушной, бюрократической и заформализованной государственной машины, от тирании, подавления всего того, что не укладывается в господствующую концепцию – привела к появлению Декларации прав человека. Но в ней как абсолютное торжество светлой идеи прав личности заложили нечто противоположное – утверждение того, что интересы личности превыше интересов общества. Но общество состоит из личностей, и в реальной действительности все будет зависеть от возможностей конкретной Личности реализовать свое право, включая реализацию творческого потенциала. Для этого необходимо создать механизм его реализации и лучше всего сделать это таким образом, чтоб благие намерения стали узаконенными ( превратились в статью закона). Тогда это уже будут не просто декоративные права – их выполнение в конкретной уже форме должно обеспечиваться государственной машиной и становится обязательным для всех в демократических сообществах (в ряде стран таковые эффективно выполняется признанными и даже приветствуемыми социальными технологиями).

К примеру, гомосексуализм биологически бессмыслен, поскольку ведёт к репродуктивной элиминации его носителей (он обусловлен, как уже указывалось, индивидуальными особенностями генотипа). Социальный и репродуктивный отбор непрерывно элиминировал его, удерживая популяции на невысоком уровне, поскольку гомосексуализм до определенного времени считался неприемлемым для человеческого общества. Однако не так давно в ряде стран его официально объявили нормой, приняли соответствующие законы, появились однополые официально зарегистрированные браки и интенсивно начали готовить общественное мнение к появлению у таких пар детей путем клонирования. Конечно нельзя, как это было раньше, считать гомосексуализм преступлением, но не стоит и так широко пропагандировать его.

Подобная ситуация наблюдается и в решении ряда других этических проблем. Возможен даже жесточайший прессинг, начиная от политического и экономического давления на уровне государств до откровенного терроризма и бандитизма отдельных групп личностей, при котором убивают врачей, соглашающихся по просьбе беременных женщин прервать беременность,

рассылают неординарным ученым по почте взрывпакеты, уничтожают опытные посевы и т.п.

Следующее глобальное набирающее силу направление в переходный период от Биосферы к Ноосфере – это *появление и начало реализации* качественно новых возможностей *подгонки реального мира под мир нереальный*. Принципиальной особенностью человеческой психики является способность к абстрактному мышлению. Такие атрибуты мышления, как восприятие происходящего, его конкретный анализ, адекватное поведение в соответствии с конкретным анализом, чувство реально происходящего свойственны животным и прекрасно у них развито. Но только человек и в самой начальной стадии человекообразные приматы могут, живя в реальном мире, мысленно представлять себе мир несуществующий. Хотя, по логике естественного отбора, абстрактное мышление должно устраняться дарвиновской эволюцией как несоответствующее мировой реальности, тем не менее, буквально за несколько десятков тысяч лет, оно стало доминирующей составляющей человеческого мышления и определило принципиальную особенность человеческой психики – баланс реально отображаемого в сознании мира и – порождаемого абстрактным мышлением.

Поведение любого человека – это реализация компромисса между его внутренним нереальным миром и социо-культурными реалиями. Развитие науки, искусств, техники, технологий привело к тому, что возник и взмошел по ускоряющей сдвиг равновесия в сторону мира нереального. Если раньше он был достоянием только представителей мира искусства, то теперь стал массовым поставщиком интеллектуального материала, обеспечившего в последнее столетие взрыв в развитии цивилизации. При этом принятые в демократическом обществе нормы, права, законы позволяют носителям виртуальной и даже извращенной нереальности подгонять под нее окружающую реальность. Пока это наблюдается локально, но технические и социальные возможности, способные обеспечить такую подгонку, растут настоящее время стремительными темпами.

Появление и совершенствование виртуального компьютерного мира и совмещение его с психикой человека обеспечивают массовый тренинг любой, ничем не ограниченной нереальности. Сейчас в неё пытаются загнать все, что только можно для максимального совмещения реальности с нереальностью. Поэтому можно ожидать появления «групп по интересам», объединенных одной программой общего нереального мира. Каковыми будут трудно прогнозируемые последствия этого будет зависеть от появления саморегули-

рующих механизмов в Ноосфере, но пока невозможно представить ни уровня допустимого равновесия, ни контролирующих механизмов для вышеуказанного пагубного для человечества процесса.

Следует детальнее остановиться и на такой сугубо ноосферной проблеме как *подготовка, появление и преднамеренное создание новых форм разума*. Если в случае биосферного происхождения разума, возможным материальным его носителем могла быть только биологическая основа, то при ноосферной эволюции материальной основой может быть, в принципе, какой угодно материал. Средства массовой информации, развивая эту тему, рисуют картины мира, в котором единый для планеты, объединенный в могучую сеть, машинный интеллект подчинит себе людей, сделав из них сервисные элементы, а затем и вовсе устранил представителей нашего вида за ненужностью. Все это может показаться «страшилкой» некой околонушной фантастики, но вот конкретные примеры научных работ в этом направлении.

Экспериментально показана возможность переживания и дифференцировки эмбриональных нервных клеток дрозофилы в мозгу амфибий и млекопитающих. На этой основе уже предложено имплантировать в ЦНС людей смесь эмбриональных клеток человека и эмбриональную нервную ткань лабораторно полученных мутантов дрозофилы. Возможно обратное направление: клетки мозга человеческого эмбриона переносят в мозг эмбриона крысы, после чего происходила дифференцировка клеток человека в нейроны, распределяющиеся в переднем, среднем и заднем мозге крысы с образованием химерного крысино-человеческого головного мозга. Поскольку это индивидуальное творение, то по генетическим законам наследование далее происходить не будет. Но возможности генетической модификации становятся неограниченными: уже в клетки человека успешно переносят не отдельные гены и их наборы, а целые искусственно сформированные хромосомы.

Гены любого организма способны кодировать соответствующие белки в любом другом организме, которые при соблюдении известных правил нормально в нем функционируют. Например, в клетки кишечной палочки встроили ген, кодирующий синтез белка почек крысы, и бактерия приобрела способность выдерживать гипотонический стресс. Почка это, конечно, не нейроструктура мозга, и, если создание «думающих бактерий» – это, скорей всего, утопия, то интеллектуально развитые агрессивные млекопитающие при дальнейшем развитии подобных технологий уже вовсе не только плод воображения фантастов. Разработки в направлении использования ДНК как

природного компьютера напрямую связывают живые системы и вычислительные машины. Поскольку ДНК является самокопируемой матрицей, последствия таких нанотехнологий весьма непредсказуемы. Так, учеными из США создан робот, мозг которого состоит из нейронов крысы и взаимодействует с механическим телом по Bluetooth (живой мозг Гордона). В течение 24 часов после того, как нейроны крысы (от 50 до 100 тысяч), были вложены в голову Гордона, между ними начали образовываться многочисленные связи, и, уже через неделю, было отмечено появление их активности по типу активности мозга животного, причем этот мозг способен к самостоятельному обучению без внешних команд от человека или компьютера. Создатели Гордона вырастили несколько различных мозгов для робота, которые могут менять его «личность»: один набор нейронов «обучаем» и хорошо реагирует на факторы окружающей среды, а другой можно назвать «упрямым». Одна из задач при создании биороботов – это изучение механизмов хранения воспоминаний в мозгу, что может оказаться полезным при разработке подходов к лечению нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера. Несмотря на то, что организации, контролирующие этичность научных исследований, не позволят использовать нейроны человека, это не помешает созданию биороботов, поскольку различие между мозгом крысы и человека определяется только количеством нейронов (у крысы ~ 1 млн нейронов, у человека – 100 млрд.). Таким образом, на всех уровнях – от человека до бактерии – тихо и спокойно, но в каком-то фатальном темпе развивается подготовка создания новых типов разума на биологической основе. Кроме того, учитывая и разработки имплантов на основе кремниевой и титановой биосовместимости (пока только для лечебных целей), современных полупроводников и всей основанной на них техникой, которая прямо вписывается во все живое, – все это, опять-таки, только начало непредсказуемых последствий относительно появления новых форм разума на нашей планете

Вышеуказанные острые проблемы Первого ноосферного кризиса свидетельствуют о тесной взаимосвязи постоянно происходящего мутационного процесса с биоэтическими проблемами человечества и в настоящее время сложно дать правомерный прогноз дальнейшему развитию Ноосферы. Принципиальная сложность состоит в том, на основе законов ноосферы, которые представлены только в общем виде, невозможно экстраполировать будущее в его конкретных проявлениях. Последствия Первого ноосферного кризиса сегодня непредсказуемы: он может завершиться гибелью Ноосферы как

системы; он может привести к появлению новых носителей разума, которые будут способны быстро заменить вырождающееся человечество; он даже может привести к разрушению Земли как небесного тела; либо ,как позитив, приведет к созданию человечеством качественно новых, не присущих Биосфере контролирующих механизмов, которые обеспечат осознание человеком Ноосферного статуса своего существования. Необходимо подчеркнуть непреходящее значение предложенной концепции ноосферы по В.И. Вернадскому, актуальность которой сегодня очевидна. В этом концепте перспектива дальнейшего изучения мутационного процесса в контексте решения актуальных биоэтических проблем человечества несомненна.

Интеллектуальное развитие человека следует рассматривать как самоорганизацию целостных психофункциональных систем мозга, а человеческое тело – как целостность всех его биологических систем. Все эти системы друг друга взаимно регулируют, а их развитие происходит *абсолютно нелинейно*: характерными чертами процесса развития являются нерегулярность (асинхронность) и вариативность. В этом плане функционирование генетических систем существенно зависит и от влияния эпигеномных факторов, а изменчивость генома, в свою очередь оказывает воздействие на функционирование всех систем в организме человека. Интеллектуальные навыки человека – это его результат его собственной, самоуправляемой психической деятельности в окружающем мире, т.е. не только гены и среда определяют интеллектуальное и эмоциональное развитие, а именно вариативность личностной активности играет значительную роль. Эпигенез человеческого интеллекта включает наряду с генетической детерминацией его активности и социо-культурную активность Личности и своеобразия приобретения собственных интеллектуальных навыков при освоении различных форм психической деятельности.

**Таким образом, биоэтические принципы могут стать теми первыми контролирующими механизмами, которые призваны обеспечить благоприятные векторы развития человечества в переходный период к Ноосфере и уже сейчас это дает возможность сформировать отдельные стратегические, жизненно необходимые для Ноосферы направления гармоничного развития будущих поколений.**

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Сформулируйте классические законы наследственности Менделя.
2. Объясните механизм доминантного наследования на примере болезни Гентингтона.

3. Поясните механизм рецессивного наследования на примере фенилкетонурии.
4. Назовите условия, при которых соблюдаются классические законы Менделя.
5. Дайте определение понятиям «экспрессивность» и «пенетрантность».
6. Что понимают под термином «неменделевская генетика»?
7. Раскройте генетический механизм синдрома Дауна.
8. Охарактеризуйте наследование, сцепленное с полом на примере цветовой слепоты.
9. Раскройте связь онкопатологии с появлением мутаций.
10. Укажите генетический механизм развития миотонической дистрофии.
11. Как наследуются сложные поведенческие признаки?
12. Назовите известные Вам типы изменчивости.
13. Укажите основные отличия мутаций от модификаций.
14. Приведите основные тезисы мутационной теории Г. де Фриза.
15. Опишите принципы, лежащие в основе классификации мутаций.
16. Что такое генные и хромосомные мутации?
17. Назовите виды хромосомных мутаций.
18. Раскройте механизмы спонтанного и индуцированного мутагенеза.
19. Назовите последствия предмутационных изменений ДНК.
20. Опишите мутагенный эффект ультрафиолетового и ионизирующего облучений.
21. Укажите факторы, модифицирующие, повреждающие и восстанавливающие структуру ДНК.
22. Охарактеризуйте механизмы действия химических мутагенов.
23. Что изучает экологическая генетика?
24. Укажите основные последствия радиационного стресса.
25. В чем состоит разрыв контролирующих механизмов Биосферы в настоящее время?
26. Раскройте механизмы возможного внутреннего социального самоуничтожения в переходный период от Биосферы к Ноосфере.
27. Каковы последствия нарушения баланса между реальным и виртуальным для развития цивилизации?
28. Опишите появление новых форм разума как актуальную проблему ноосферного развития.

## ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОНТОГЕНЕЗА

### 4.1. Общие закономерности индивидуального развития с позиций антропогенетики

В геноме человека все гены подразделены на две основные группы – структурные и акцепторные, их постоянные взаимодействия обеспечивают оптимальную регуляцию всех биологических систем организма на молекулярно-генетическом уровне, что имеет исключительно важное значение для всех этапов индивидуального развития.

**Акцепторные** гены служат местами специфического взаимодействия с регуляторными белками и различными биологически-активными веществами, в частности с нейропептидами, нейромедиаторами, гомоноподобными веществами, цитокинами; биосинтетическая продукция нервной, эндокринной и иммунной систем модулируется экзо- и эндогенными факторами, а белковые молекулы этих гомеостатических систем играют важную роль в регуляции процессов транскрипции и трансляции, что оказывает существенное влияние на проявление активности структурных генов (их экспрессию в фенотипе).

**Структурные** гены кодируют различные молекулы РНК: одни из них являются переносчиками генетической информации (и-РНК)- они несут информацию про первичную структуру полипептида до места белкового синтеза рибосом, а другие (р-РНК и т-РНК) – имеют свои специфические функции в биосинтезе белковых продуктов.

Благодаря наличию экзонов и интронов в составе генома человека из-за возможности осуществления альтернативного сплайсинга увеличивается количество разных и-РНК, которые могут транскрибироваться с одного гена. Так, при экспрессии гена основного белка миелиновых оболочек (миелина), которые окружают нервный ствол и обеспечивают не только эффективную передачу афферентного сигнала на значительное расстояние, но и адресную эффективную передачу нервного импульса к рабочему органу, вследствие альтернативного сплайсинга образуются четыре различные формы этого основного белка. Альтернативный сплайсинг способен обеспечивать разные пути экспрессии генов полипептидных гормонов, белков ионных каналов и ядерных белков, которые регулируют функции генов, ответственных за ключевые стадии развития клетки и онтогенез организма в целом. В связи с тем, что один и тот же участок молекулы ДНК может обеспечивать получение

различной генетической информации в зависимости от особенностей транскрипции и процессинга (процесс дозревания синтезированных белковых структур) формула «один ген – одна РНК» устарела так же, как и формула «один ген – один фермент» или «один ген – одна полипептидная цепь». Сегодня, с позиций современной молекулярной генетики, действительности отвечает правомерная формула *«одна полипептидная цепь – один ген»*. Однако необходимо помнить, что направление передачи генетической информации согласно центральной догме генетики однозначно: ДНК→РНК→синтез полипептида, т. е. один полипептид кодируется только одним геном.

Таким образом, ген представляет собой сложнейшую молекулярную структуру: это не просто фрагмент молекулы ДНК, который кодирует соответствующую молекулу РНК и способен к мутированию и рекомбинации, но еще и дискретная единица не только относительно структуры полипептида, а и относительно функциональных особенностей проявления своего действия (экспрессии) в фенотипе. Следует напомнить, что структурный ген включает в себя не только фрагменты ДНК, которые транскрибируются, но и ряд последовательностей, которые очень важны для экспрессии гена. Среди них – большая часть промотора с его каноническими последовательностями и участками связывания РНК с полимеразами и регуляторными белками, расположенными в большинстве случаев до стартовой точки транскрипции. Функция структурного гена зависит от регуляторных последовательностей, которые могут быть локализованы за пределами этого гена, а это модулирующее влияние акцепторных генов – от генов-энхансеров до генов-супрессоров соответственно усиливающих или тормозящих проявление функций структурных генов. Кроме того, значительное влияние на экспрессию гена в фенотипе (активация включения в деятельность) оказывает его микроокружение в хромосоме (положение гена), количество генных копий (доза гена), а также общее состояние метаболизма клеток, ткани, органа и организма в целом.

Фрагмент ДНК при возможности транскрипции разных и-РНК, который соответствует определённому гену, может выполнять и реализовывать свою функцию только тогда, когда он сопряжено и тесно взаимодействует с другими компонентами генетического аппарата клетки, с ее генной регуляторной системой, которая в свою очередь взаимодействует с регуляторными системами клетки и всего организма, прежде всего с такими его основными регуляторными биологическими системами, как нервная, эндокринная и иммунная.

Вышесказанное обуславливает целесообразность системного подхода к изучению генетических аспектов онтогенеза. Несмотря на огромные успехи молекулярной генетики абсолютизация молекулярно-биологического подхода к изучению онтогенеза, изоляция функции гена от метаболизма клетки и регуляторных систем организма, недооценка целостной системной организации генома, как и его дискретности, может даже повредить прогрессу в такой области знаний как антропогенетика. Для понимания закономерностей генетики развития необходимо уяснить важность сопряженного функционирования дискретной единицы наследственности – гена – с основными гомеостатическими системами организма (нервной, эндокринной и иммунной): благодаря лиганд-рецепторным взаимодействиям происходит постоянное включение сложных молекулярно-генетических механизмов и на геномном уровне и сопряжено функционируют акцепторные и структурные гены. Эти важнейшие молекулярно-генетические процессы лежат в основе обеспечения нормативных траекторий психофизического развития индивидуума на всех этапах онтогенеза, они способствуют полноценному становлению и самосовершенствованию Личности, в том числе выступают фундаментальным базисом для развития ее когнитивных, интеллектуальных и творческих способностей.

**Онтогенетика** – это раздел антропогенетики, который изучает генетические основы индивидуального развития. Термин «онтогенетика» был введен выдающимся генетиком М.Е. Лобашевым.

Данный раздел антропогенетики является многогранным и широкомасштабным, он включает достижения в следующих областях онтогенетики:

- Генетика гамет.
- Генетическая детерминация и дифференциация клеток и тканей.
- Роль полового импринтинга в онтогенезе и генетические детерминанты фенотипических гендерных различий.
- Механизмы взаимодействия структурных и акцепторных генов на определенных этапах индивидуального развития.
- Генетический контроль иммунного ответа в онтогенезе и иммунореактивности индивида.
- Генетические основы онтогенетической адаптации, в частности стрессоустойчивости Личности.
- Генетическая детерминация психофизиологических характеристик индивида и его поведенческих реакций в различных ситуациях.

Последние три указанных направления, как впрочем, и другие, интенсивно развиваются в последнее десятилетие; к настоящему времени сформировались и получили наибольшую успешность такие области онтогенетики:

- Иммуногенетика;
- Психогенетика.

Привлечение современных достижений в вышеуказанных областях знаний к решению актуальных проблем антропогенетики будет способствовать достижению **основной цели онтогенетики**, которая состоит в *выяснении генетических механизмов, реализующих генетическую информацию зиготы в фенотипе на протяжении всех этапов индивидуального развития.*

Труднопостижимым и невероятным является тот факт, что из зиготы – единой первоначальной клетки, которая соединяет все поколения рода, возникает сложный многоклеточный индивидуальный организм с совершенными и своеобразными механизмами самоорганизации и авторегуляции. Организм человека удерживает в себе сотни разнообразных гисто- и цитогенов: тело взрослого индивида содержит  $10^{15}$ — $10^{16}$  клеток, которые относят более чем к 250 разным типам (клеток). Часть клеток в организме человека обособляется от других на ранних стадиях развития и даёт начало гонадам, которые продуцируют половые клетки – гаметы. Именно гаметы содержат свойственную данному виду (в нашем случае – *Homo sapiens*) генетическую информацию и представляют собой непрерывный, потенциально бессмертный зародышевый путь, как для данного рода, так и для определённой этнической генетической популяции. Соматические клетки в организме человека представляют собой необходимое обособление от зародышевого пути, они существуют только определенное время – на протяжении жизни данного индивида и при этом каждый тип специализированных клеток имеет свою продолжительность жизни.

Важнейшей и во многом ещё не разрешённой проблемой онтогенетики является раскрытие того, каким образом генетическая информация, характерная для данного вида, реализуется в процессе индивидуального развития, и как совершается генетический контроль дифференцировки клеток различных тканей и органов организма с их разнообразными и весьма сложными функциями. Для антропогенетики эта проблема наиболее актуальна, однако остаётся и наиболее трудноразрешимой. Перспективным является проведение экспериментальных исследований по изучению мута-

ции генов, которые контролируют морфогенез (становление морфологических признаков в онтогенезе), осуществление генетического анализа при скрещивании мутантов, а также усовершенствование специфических для онтогенетики методов. Чаще всего объектом для онтогенетических исследований являются мыши, поскольку они используются как модель развития всех млекопитающих, а расшифровка их генома показала наличие значительного числа общих последовательностей с геномом Человека.

Антропогенетика предполагает проведение изучения генетических аспектов онтогенеза на таких иерархических уровнях:

- молекулярно-генетическом (геномном);
- клеточном (в том числе нейронном);
- тканевом (функциональный элемент специализированных тканей);
- органном и системном (десять основных биологических систем);
- межсистемном (гомеостатическом);
- организменном;
- психофизиологическом.

Благодаря успехам молекулярной генетики и достижениям клеточных биотехнологий, которые используют методы трансплантации ядер, отдельных хромосом, слияние клеток с различным генотипом и другие специальные методики стало возможным исследование механизмов взаимодействия аллельных и неаллельных генов, генов ядра и цитоплазмы на отдельных этапах онтогенеза. В настоящее время методики с применением рекомбинантных ДНК используют для клонирования тех генов, которые играют важную роль в процессах формирования биологических систем человеческого организма в антенатальном и постнатальном периодах онтогенеза, а также ответственны за индивидуальные траектории развития когнитивных, темпераментальных и творческих характеристик Личности.

Антропогенетика в понятие «онтогенез» включает гаметогенез, а также этапы индивидуального развития, которые начинают свой отсчёт с момента оплодотворения яйцеклетки и заканчивают смертью данного организма.

Следует подчеркнуть, что еще на стадии созревания половых клеток (сперматогенез и овогенез) в гаметах совершаются генетико-биохимические перестройки, которые необходимы для дальнейшего полноценного развития зародыша и именно гаметогенез является исключительно важным первоначальным этапом преддетерминации процессов индивидуального развития. Поэтому человечество ведёт отчаянную борьбу за «чистоту» гамет в нынеш-

них условиях постоянного воздействия неблагоприятных антропогенных и экологических факторов, приводящих к появлению нежелательных вредоносных мутаций в половых клетках. Особенно «неблагополучными» являются мужские гаметы - известно, что мутации чаще происходят в нестойкой к ним Y-хромосоме.

В процессе индивидуального развития ещё в антенатальном периоде онтогенеза происходят такие генетически детерминированные события:

1. рост и пролиферация (размножение, деление) клеток;
2. дифференциация клеток и тканей (специализация структур в органах и тканях; при этом клетки проходят разные стадии развития);
3. морфогенез (развитие органов и формирование биологических систем организма);
4. вовлечение в регуляцию экспрессии генов метаболических, гуморальных влияний, механизмов психонейроиммуномодуляции, а также других эпигеномных факторов.

Для изложения генетических основ индивидуального развития необходимо привести некоторые основополагающие обобщения, вытекающие из результатов современных достижений в таких областях знаний, как эмбриология, физиология, биохимия и общая генетика.

1. **Онтогенез человека** являет собой определённую последовательность изменений, которые контролируются генами, и представляет отрегулированную реализацию в конкретных условиях генетической программы индивидуального развития, которая заложена в зиготе; онтогенез будет определяться ее генотипом и функциональным состоянием цитоплазматических структур оплодотворённой яйцеклетки (цитогенами или морфогенами матери).

2. **Каждый организм в эмбриогенезе** (и человек – не исключение) **проходит фазы развития, которые были характерны для его предков.** Это свидетельствует о генетической обусловленности общего плана развития живых организмов и указывает на общность происхождения различных видов на планете Земля (биогенетический закон Э. Геккеля).

3. В основе индивидуального развития многоклеточных организмов, в том числе и человека, лежит **генетическая детерминация и дифференциация** отдельных клеточных клонов, которые возникают вследствие дробления зиготы и последующих митотических клеточных делений. Именно эти процессы обуславливают морфологическое и функциональное многообразие клеток и тканей сложноструктурированного организма Чело-

века. Исследование механизмов генетической дифференциации клеток является одним из наиболее важных разделов онтогенетики, поскольку оно помогает вскрыть те механизмы, которые непосредственно при индивидуальном развитии организма приводят к таким возможным нарушениям, как дисплазия, злокачественное перерождение и к другим отклонениям от нормативных траекторий развития клеточных клонов.

4. Характерные для индивидуального развития **процессы роста, дифференциации и морфогенеза являются неравномерными**. В период интенсивного роста организма (эмбриогенез и ранний постнатальный онтогенез) преобладают процессы, которые способствуют митотической активности клеток (пролиферация), а дифференциация и морфогенез осуществляются на фоне высокой активности других генов, которые обеспечивают синтез специфических белков, необходимых для процессов интеграции функционирования специализированных клеток. Рост и пролиферация клеток обусловлены проявлением функционирования так называемых общих клеточных генов (или «генов хозяйства»), а дифференциация и морфогенез связаны с активацией экспрессии тканеспецифичных генов (или так называемых «генов роскоши»).

5. **Дифференциация соматических клеток и тканей может быть обратимой и необратимой** в зависимости от степени генетической специализации ядер и цитоплазмы в клетках. Для определённых видов организмов возможен такой феномен, при котором отдельная клетка или группа клеток дифференцированной ткани сохраняют свою специфичность путем обратной дедифференциации и становится возможной новая последующая дифференциация для воссоздания целого организма или его отдельных частей, и такая способность клеток к обратной дифференциации названа **тотипотентностью**. Соматические клетки в организме человека, которые уже прошли определенный критический рубеж дифференциации, утрачивают тотипотентность и не способны к воссозданию организма и его части.

6. В онтогенезе человека существуют так называемые **критические периоды развития**, которые, как правило, выпадают на время интенсивной эмбриональной дифференциации или выраженного морфогенеза. В эти периоды выявляется наибольшая чувствительность организма к действию внешних и эндогенных неблагоприятных факторов, которые индуцируют возникновение мутаций и ведут к развитию различных морфозов.

**7. Процессы детерминации и дифференциации соматических клеток** в абсолютном большинстве случаев не связаны с количественными и качественными изменениями геномов и **в значительной мере базируются на механизмах эпигеномной наследственности**. Суть этих механизмов заключается в постоянном воссоздании в ряде поколений соматических клеток организма человека такой надмолекулярной регуляции функций хромосом, которая позволяет экспрессироваться строго определенным наборам генов в каждом типе клеток, и при этом ведущая роль отводится микроокружению генома.

Вышеперечисленные и ряд других закономерностей индивидуального развития в настоящее время еще не объединены в общепризнанную теорию с точки зрения современной онтогенетики, однако уже скоро следует ожидать прогресса в этом направлении антропогенетики.

Индивидуальное развитие человека разделяют на такие периоды:

- *гаметогенез*;
- *ранний эмбриогенез* (дробление зиготы и пролиферация клеток с момента оплодотворения до первых проявлений дифференциации и морфогенеза);
- *поздний эмбриогенез* (процессы дифференциации тканей, гисто- и органогенез, интеграция функционирования регуляторных систем);
- *постэмбриональное развитие* (все последующие этапы онтогенеза, включая детство, юность, зрелость, старение и смерть).

**Следует отметить, что за исключением гаметогенеза все известные периоды онтогенеза трудно разграничить, такое разделение является условным в непрерывном процессе развития, а самобытность и своеобразие индивидуального развития предусматривает постоянное взаимодействие уникального генотипа и индивидуальной среды на всех этапах онтогенеза.**

#### **4.2. Генетическая преддетерминация специализации клеток в онтогенезе**

В основе процесса индивидуального развития лежит генетическая дифференциация соматических клеток в организме человека. Разные ткани организма отличаются по строению хромосом, функциональной активностью различных генов, именно поэтому дифференцированные ткани одного и того же организма существенно отличаются по многим параметрам –

структуре, биохимическому составу и соответственно по своему функциональному предназначению. Первоначальные продукты дробления зиготы (бластомеры) морфологически имеют заметные отличия, что выявляется более отчётливо в дальнейших сроках эмбрионального развития.

*Детерминация дифференциации* означает способность клеток развиваться в определенном направлении. Генетически детерминирована способность одних клеток быть эпителиальными или мышечными, а другим клеткам предопределена возможность дифференцировки в клетки нервной системы, иммунокомпетентные клетки или гормон-продуцирующие специализированные клетки желез внутренней секреции. Такая детерминация дифференциации начинается в раннем эмбриогенезе и постепенно обеспечивает сужение количества возможных преобразований клеточных клонов до одной или нескольких дифференцированных форм специализированных клеток. Дифференциация – это формирование структурно-функциональной организации клеток многоклеточного организма человека, вследствие чего соматические клетки приобретают способность к выполнению своих определенных специализированных функций.

Дифференцированное состояние соматических клеток в организме человека поддерживается довольно стабильно и наследуется потомками. Следует отметить, что конечная стадия дифференцирования клеток, как правило, сопровождается утратой способности к последующему размножению (пролиферации). Поэтому *активная пролиферация и функциональная дифференцировка – это процессы мало совместимые*. Как лицевая и обратная сторона одной и той же медали эти процессы в клетках взаимосвязаны, но протекают разнонаправленно и с разной интенсивностью в различные периоды онтогенеза человека. Например, нервные клетки делятся в эмбриогенезе в последний раз, но их цитодифференцировка происходит очень интенсивно в раннем детском возрасте, продолжается в дальнейшем периоде юности, однако почти не отмечается в старости. Клеточные элементы иммунной системы – это постоянно обновляющиеся клетки: они интенсивно делятся, обеспечивая иммунную защиту, а их цитодифференцировка после митотического деления обеспечивает синтез определенного класса иммуноглобулинов и медиаторов клеточного иммунитета. Кроме того, в настоящее время установлена важная роль цитокинов иммунной системы в регуляции дифференцировки не только клеток иммунной системы, а и всех других соматических клеток, в том числе и нейрональных. Это указывает на перспективу изучения механизмов вовлечения системных реакций им-

мунитета в обеспечение оптимальных траекторий индивидуального развития в целом (механизмы нейроиммуномодуляции) и в дифференцировку специализированных клеток в онтогенезе в частности.

Необходимо указать на *эквивалентность клеток*: все клетки в организме человека не отличаются по количеству ДНК, и спектры нуклеотидных последовательностей в соматических клетках разных типов идентичны. Таким образом, гены, например, гемоглобина, имеются в наличии не только в эритроцитах, в которых они экспрессируются, а и в других специализированных клетках: в нейронах мозга, в гепатоцитах печени, в нефронах почек и в других тканях. Следовательно, та информация, которая необходима для нормативного развития организма при митотических делениях соматической клетки не утрачивается и может быть использована для повторного процесса развития клеточных клонов. Для объяснения повторного процесса дифференциации клеток была предложена *теория одинаковых генетических потенциалов* всех бластомеров или *теория эквивалентности клеток*.

Способы клонирования млекопитающих за счет генетической информации ядер соматических клеток долгое время были безуспешными, но в 1997 году сенсацией стало сообщение ученых из Шотландии, которые под руководством Яна Уилмута получили копию овцы (которую назвали Долли – самая известная овца в истории науки) путем пересадки ядра соматической клетки одной овцы в энуклеированную яйцеклетку другой овцы. Такая искусственным образом полученная клетка после ее введения в матку гормонально подготовленной овцы – реципиента развивалась успешно, как нормальная зигота, что привело к рождению ягненка, который по генотипу не отличался от овцы-донора ядра. Подобное клонирование сельскохозяйственных животных уже становится рутинным делом благодаря современным биотехнологиям и имеет большое практическое значение.

Однако, что касается клонирования человека, то хотя в биотехнологическом плане это в настоящее время возможно нелегально в частных клинических центрах, такое направление сталкивается с рядом этических и психологических проблем. Создать копию, например «гения» по каким-либо способностям принципиально возможно, но гарантировать его гениальность очень трудно, поскольку интеллект, творческие таланты и ряд когнитивных функций индивида только приблизительно на 50% генетически детерминированы, а оставшаяся половина отводится влиянию средовых условий, и ведущая роль принадлежит именно индивидуальной

среде. Следует принять во внимание то, что реализация потенциальных возможностей ядерных генов в полной мере будет зависимо от индивидуальных особенностей функционирования цитоплазматических структур реципиента, принявшего чужое ядро, его нейрогуморального фона, включения межсистемных механизмов регуляции и психофизиологического состояния организма реципиента. Известно, что контроль первичных этапов дифференциации клеток определяется внеядерными компонентами яйцеклетки, а они изменяют свое функциональное состояние в онтогенезе при переходе с одного его этапа на другой. *В детерминации развития соматических клеток зародыша главную роль играет пространственное расположение клеток эмбриона*, его клетки используют так называемую **позиционную информацию**, которая возникает в цитоплазме яйцеклетки за счет градиентов концентрации определенных соединений (морфогенов) в двух взаимно перпендикулярных плоскостях. Овогенез сопровождается накоплением в яйцеклетке продуктов генов материнского организма, их функциональная роль заключается в регуляции экспрессии ядерных генов при свершившемся процессе оплодотворения и, кроме того, в яйцеклетке накапливаются в неактивном состоянии молекулы и-РНК, обеспечивающие эпигеномные эффекты.

Вышеуказанное свидетельствует о наличии генетической предетерминации цитоплазмы яйцеклетки, благодаря которой дробление зиготы и ранний эмбриогенез в антенатальном периоде находятся под контролем эпигеномных влияний генов цитоплазмы материнской яйцеклетки – это так называемый *материнский эффект*. *Эти гены получили название морфогенов*, поскольку именно под их контролем находится развитие специализированных тканей эмбриона, а в последующем образование органов и биологических систем плода с учётом позиционной информации в трёх пространственных плоскостях.

Таким образом, к настоящему времени установлено, что *основным механизмом развития соматических клеток* в организме человека является дифференцированная в пространстве и во времени экспрессия ядерных генов, которая находится под контролем *эпигеномных механизмов микроокружения ядра*. В яйцеклетках и эмбриональных клетках зародыша отмечен синтез значительно большего количества и-РНК, нежели в соматических клетках взрослого организма, что обеспечивает разнообразие белковых продуктов, синтез которых детерминирован одним геном. На последующих этапах антенатального развития осуществляется репрессия

синтеза изоинзимов (изомеров различных ферментов) и происходит активация биосинтеза всё новых и новых белков адаптогенной направленности с ещё во многом неизученным функциональным предназначением, но эти биохимические перестройки лежат в основе процесса дифференциации и специализации тканей развивающегося генетически уникального индивида.

**Для организма человека характерна высокая тканевая и органная специфичность различных его соматических тканей по своему антигенному составу, что обусловлено экспрессией аллельных и неаллельных генов и, как правило, при завершении процесса дифференциации специализированных клеток и тканей, регуляция этой экспрессии на геномном и эпигеномных уровнях является целенаправленной и необратимой в процессе индивидуального развития. Более того, только чётко отрегулированный генетический и эпигенетический контроль процессов дифференциации в онтогенезе будет обеспечивать нормативные траектории развития нового организма, а дефицитарность этих контролирующих генетических механизмов может обуславливать проявления различных дизонтогений и аномий.**

#### **4.3. Дифференцированная активность генов и её регуляция в процессе индивидуального развития**

Дифференцированная активность генов обусловлена регуляцией экспрессии генов внешними сигналами из эктосферы человека и эндогенными модулирующими сигналами, поступающими из внутренней среды организма. К настоящему времени стали известны те механизмы, с помощью которых уникальный набор генов данного индивида на различных стадиях онтогенеза и/или в различных условиях жизнедеятельности организма может детерминировать синтез различных белков и в разном их количестве.

Регуляция экспрессии генов может совершаться на любом уровне матричного процесса – репликации, транскрипции, трансляции, а также на уровне таких нематричных процессов как рекомбинация генов, созревание синтезированных и-РНК и синтез полипептидных цепей. Молекулярные механизмы этих процессов были уже рассмотрены, тем не менее, обратим сейчас внимание на регулирование экспрессии генов в процессе онтогенеза.

*Дифференцированная активность генов и ее регуляция в онтогенезе осуществляется благодаря участию следующих молекулярно-генетических механизмов:*

**1. Дифференцированная репликация** обеспечивает изменение количества ядерных генов, которые контролируют развитие определенных признаков у индивида. Примером может служить амплификация генов рибосомальной РНК в ядре клетки. **Амплификация** этих генов заключается в том, что фрагмент ДНК с этими генами (р-РНК) оставляет хромосому, попадает в область ядрышкового организатора и затем многократно реплицируется. Репликация в разных типах соматических клеток осуществляется дифференцированно, и важность механизма дифференцированной репликации фрагментов ДНК, связанных с генами р-РНК для обеспечения процесса индивидуального развития несомненна.

**2. Дифференцированная транскрипция** в онтогенезе обеспечивает изменения количественного и качественного состава и-РНК, что оказывается необходимым на каждом этапе развития нового организма.

В зрелых половых клетках генетическая информация полностью блокирована и не транскрибируется. В цитоплазме зрелой яйцеклетки содержатся репрессоры транскрипции, поэтому пересадка в неоплодотворенную энуклеированную яйцеклетку ядра любой соматической клетки приводит к остановке транскрипции, которая была до этого активна. Репрессия транскрипции в сперматозоидах является следствием тесного взаимодействия его ДНК-фрагментов с белками-супрессорами.

При оплодотворении совершается взаимная дерепрессия геномов матери и отца вследствие так называемой *эмбриональной индукции*, а впоследствии (уже позднее) начинается реализация генетической информации уникального набора генов зиготы. *Первые деления зиготы обусловлены, как уже указывалось, исключительно информацией, которая содержится в цитоплазме оплодотворённой яйцеклетки.* При этом реплицируется ДНК, идет активный синтез молекулы белка за счет полученного из ядра запаса рибосом и РНК, однако новые молекулы РНК не синтезируются. Известно, что на первоначальном этапе эмбриогенеза синтез и-РНК заблокирован, при делении зиготы уже на стадии бластулы начинается синтез т-РНК, а восстановление синтеза и-РНК и образование новых рибосом происходит уже на стадии гаструлы. Экспрессия генов отцовского генома осуществляется несколько позднее, чем материнского. На первых стадиях эмбриогенеза реализуется главным образом та часть информации, которая имеет отношение к общим процессам клеточного *метаболизма*, свойственным всем пролиферирующим клеткам. Потом следует постепенная дерепрессия тканеспецифичных генов, т.е. начинается дифференциация клеток зароды-

ша. Обособливаются так называемые стволовые клетки, клоны которых дают начало развитию различных тканей и органов. Эти преобразования осуществляются путем дифференцированного считывания генетической информации хромосом, а в некоторых случаях еще и путем необратимых перестроек генетического материала.

Необходимо подчеркнуть значимость *эпигеномных влияний на экспрессию генов* в плане реализации дифференцированной транскрипции.

*Развитие эмбриона в оплодотворённой яйцеклетке происходит при участии такого значимого эпигеномного влияния, как состояние психонейроиммуноэндокринной регуляции в организме матери.* К настоящему времени доказано, что именно *нейрогуморальные механизмы пренатального стресса* ведут к отклонениям от нормативных траекторий развития.

Медиаторы и трансмиттеры нервной системы, интерлейкины и иммуноглобулины иммунной системы, гормоны и гормоноподобные биологически-активные вещества (тканевые гормоны) эндокринной системы являются главными эпигеномными регуляторами экспрессии генов у человека. Механизмы нейроиммуноэндокринной регуляции оказались определяющими в отношении контроля смены фаз и стадий индивидуального развития нового организма на всех этапах онтогенеза. При этом исключительно важна продукция стероидных гормонов и влияющих на дифференцировку пола в онтогенезе гонадолиберинов гипоталамуса. Кроме того, нейрональные клетки гипоталамуса в материнском организме, вырабатывая различные релизинг-факторы (6 либеринов и 3 статина), активно влияют на продукцию тропных гормонов ко всем железам внутренней секреции, в частности модулируют выработку адрено-кортикотропного гормона гипофиза, реализующего онтогенетическую адаптацию ко всем неблагоприятным воздействиям. Известно, что нейрогуморальные воздействия приводят к активации генов не всех клеток, а только тех дифференцированных клеток-мишеней, которые содержат специальные белки-рецепторы для соответствующих медиаторов нервной, иммунной системы и гормонов. Те биологически-активные вещества, которые способны специфически связываться с соответствующими рецепторами на мембране клеток получили название *информоны*. Только при условии образования специфических комплексов на мембране специализированных клеток («медиатор нервной системы – рецептор», «гормон – рецепторный белок», «интерлейкин определённого типа – рецептор») осуществляются изменения метаболизма в цитоплазме клеток, а затем этот комплекс прони-

кает в ядро клетки, где взаимодействует с определенными участками ДНК или с определенными негистоновыми белками хромосом. Эти белки блокируют промоторные или другие регуляторные участки генов, а специфические комплексы «информон – белковый рецептор» снимает блокирующее действие негистонового белка-репрессора, и в результате этого включается транскрипция конкретного гена или группы генов, ответственных за дифференцировку какой-либо ткани или органа на данном этапе онтогенеза. Несколько по иной, но по подобной схеме регулируется транскрипция с помощью циклических нуклеотидов, а также других соединений, которые являются универсальными посредниками при регуляции экспрессии генов.

Важно уяснить механизмы координации экспрессии генов, которые находятся в разных молекулах хромосом и будут предопределять определенный фенотип. Координация экспрессии этих генов может быть объяснена исходя из структуры оперона, в котором довольно короткие последовательности ДНК могут служить сайтами узнавания для регуляции активности расположенных по соседству структурных генов. Механизмы регулирующих влияний этих акцепторных генов уже ранее были рассмотрены, следует только указать, что их регуляторное действие может осуществляться за счет структурных изменений, предшествующих транскрипции, путем регулирования инициаций транскрипции в промоторном участке, а также благодаря другим влияниям на образование РНК-транскриптов. Так, доказана возможность позитивной регуляции структурных генов, что обеспечивается непосредственно примыкающими к ним рецепторными сайтами акцепторных генов. Рецепторные сайты могут взаимодействовать с молекулой активатора, которая является продуктом гена-интегратора и представляет собой РНК или регуляторный белок. Ген-интегратор в этой модели является аналогом гена-регулятора и при этом ген-интегратор сам подлежит регуляторным влияниям внешней и внутренней среды, что становится возможным благодаря наличию у гена-интегратора сенсорного сайта, который может вступать во взаимодействие с различными биологически активными веществами, способными регулировать функцию генов. Если локусы-мишени имеют одинаковые рецепторы, то один и тот же активатор может контролировать работу многих генов. Как правило, существует так называемый набор генов, в состав которого входят гены белков с близкими функциями (например, гены определенных ферментов, обеспечивающих аналогичный метаболитный путь). Поэтому

активатор включает экспрессию, как правило, того набора генов, который обеспечивает каскадную последовательность протекания целого ряда биохимических реакций в клетках-мишенях, что приводит в конечном итоге к формированию у индивида конкретного фенотипического признака. Гены, которые находятся под контролем одинаковых сенсорных сайтов, называются *батареями генов*. Набор генов может входить в состав нескольких батарей в том случае, если элементы интегратора повторяются, и он кодирует несколько разных активаторов. Возможен и такой механизм регуляции структурных генов, который предусматривает образование в клетках молекул РНК-репрессоров с обратной последовательностью нуклеотидов. Такие РНК могут синтезироваться, если ген ориентирован противоположно положению промотора. Если ген в обратной последовательности расположен так, что может еще считываться и с другого промотора в прямом направлении, то такая транскрипция может включаться путем регуляции синтеза обратной РНК. Этот путь регуляции экспрессии генов известен как для эукариот (в том числе человека), так и для бактерий и вирусов. Кроме того, в современной генетике молекулы нуклеиновых кислот с антикодоновой последовательностью используются в искусственных системах с целью блокирования активности отдельных генов, что позволяет выяснять их роль на разных этапах развития организма.

**3. Дифференцированная трансляция** связана с тем, что синтез белка осуществляется в клетках только на определенных молекулах и-РНК. Возможно сохранение какого-то количества не транслируемой и-РНК в виде рибонуклеопротеидных компонентов – *информосом*. В таком виде долгое время сохраняются молекулы и-РНК в цитоплазме неядерных клеток крови человека, образуя пул долгоживущих и-РНК; и эти молекулы начинают транслироваться в рибосомах, если возникает потребность в соответствующих белках. Например, дифференцированная трансляция выявлена на стабильных РНК безъядерных ретикулоцитов у млекопитающих: именно избыток гемина, который возникает при разрушении эритроцитов, стимулирует синтез  $\alpha$ - и  $\beta$ -гемина в ретикулоцитах, которые являются предшественниками (незрелыми формами) эритроцитов. При этом т-РНК могут выполнять роль модуляторов, которые определяют темп трансляции и-РНК. Специфическая регуляция трансляции может осуществляться в цитоплазме при участии ряда белковых факторов; при этом на одних и-РНК трансляция активируется, а на других и-РНК инициация трансляции блокируется – такой механизм регуляции трансляции установлен для эмбриональных клеток.

**4. Дифференцированное дозревание продуктов транскрипции и трансляции** имеет важное значение для онтогенетических процессов.

Процесс дозревания транскриптов включает в себя в основном такие молекулярно-генетические механизмы, как модификацию их пуриновых и пиримидиновых оснований, а также альтернативный сплайсинг.

Колебания стабильности молекул РНК либо эффективность их процессинга имеют большое значение для регуляции относительного количества определенной и-РНК после их транспорта из ядра в цитоплазму. Основные отличия относительно состава и-РНК на разных стадиях онтогенеза носят скорее количественный, нежели качественный характер. В митотически активных клетках содержится большее количество и-РНК, чем в клетках в состоянии покоя. В процессе индивидуального развития регуляция экспрессии активности генов на уровне транскрипции совершается для относительно небольшого числа генов; в целом преобладает подбор транскриптов для процессинга и транспорта и-РНК из ядра в цитоплазму в зависимости от направления дифференцировки клеток.

Для онтогенеза важным является посттрансляционный уровень регуляции экспрессии генов, который осуществляется путем биохимических модификаций (фосфорилирование, метилирование, ацетилирование и др.) синтезированных полипептидов, а также в результате расщепления разных белков-предшественников на их конечные функционально-активные продукты. Эти биохимические перестройки характерны для синтеза большинства белковых продуктов, в том числе нейромедиаторов, цитокинов, гормонов и гормоноподобных веществ. К примеру, из синтезированного в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы предшественника после отщепления определенных пептидов образуется инсулин, который необходим не только для утилизации глюкозы, а и играет важную роль в обеспечении регуляторных гомеостатических механизмов.

Протеолитическая модификация первичных пептидов получила название *ограниченного протеолиза*, который имеет широкое распространение в природе (полифункциональные продукты РНК геномов вируса; модифицированные белки у человека). Так, предшественник энкефалина (тканевого гормона нейроструктур эмоционального мозга) является регулятором межклеточного взаимодействия специализированных клеток и содержит 6 копий Мет-энкефалина и одну копию Лей-энкефалина.

Наблюдается сложная ситуация с геном, кодирующим синтез *проопиомеланокортина* (ПОМК), который является предшественником

мелатонина (регулятор пигментного обмена и иммуномодулятор с противовоспалительными свойствами). Этот ген содержит один интрон и один экзон; функция данного гена заключается в детерминации синтеза единственного полипептидного продукта (белок 32000 Д), который состоит из нескольких полипептидных цепей. В передней и промежуточной долях гипофиза, в которых экспрессируется ген ПОМК, его расщепление осуществляется ферментами в разных местах. В передней доле гипофиза белок ПОМК сначала вносится один разрез, в результате которого образуется N-концевой фрагмент и  $\beta$ -меланотропин (C-концевой фрагмент). Потом N-концевой фермент расщепляется с образованием *адренокортикотропного гормона* (АКТГ), и на этом в этой ткани ограниченный протеолиз завершается. В промежуточной доле гипофиза протеолиз АКТГ продолжается: образуется  $\alpha$ -меланотропин, а  $\beta$ -меланотропин расщепляется с образованием анальгетика  $\beta$ -эндоморфина. Кроме двух известных гормонов при протеолизе ПОМК возникают еще две другие последовательности пептидов, которые также могут проявлять меланостимулирующую активность.

Итак, даже один ген даже при отсутствии альтернативного сплайсинга может кодировать продукты с разными АМК-последовательностями путем переменного процессинга. Важно отметить то, что наличие повторных копий генов, кодирующих протеины у человека, может привести к тому, что один и тот же белковый продукт в разных типах клеток может синтезироваться совместно с другими белками, а экспрессироваться могут разные копии этого гена в различных клетках и тканях.

Таким образом, следует заключить, что становление определенного фенотипа в онтогенезе является следствием не только дифференцированной экспрессии генов, но и сложного их взаимодействия в процессе индивидуального развития. Взаимодействие генных продуктов совершается на разных уровнях – не только на внутриклеточном и межклеточном, но и на уровне гомеостатических биологических систем, в особенности регуляторных (нервная система, иммунная система, эндокринная система). Наиболее сложная межклеточная форма взаимодействия генов в онтогенезе – это психонейроиммуноэндокринная регуляция молекулярно-генетических процессов, в первую очередь, таких как транскрипция и трансляция. На сегодняшний день можно считать установленным взаимодействие генных продуктов в процессе развития на межклеточном и межсистемном уровнях.

Существуют также *автономные гены* – это такие гены, доминантные аллели которых не подавляют проявления рецессивных аллелей этого же

самого гена, который находится в гомозиготном состоянии в соседних клетках. В противоположность этому есть другая группа генов – *неавтономные гены*; продукты доминантных генов неавтономного действия, проникая в соседние клетки, определяют ее фенотип и подавляют проявление рецессивных генов в этих клетках. Сложное взаимодействие генов при дифференциации клеток изучает иммуногенетика, при этом находят объяснение приобретаемой в раннем онтогенезе специфичности различными тканями, выявляют необратимые онтогенетические перестройки структуры генома (путем рекомбинации и других изменений) в процессе развития организма и дифференцировки его тканей.

В онтогенезе человека большое значение имеет генетически запрограммированное быстрое размножение одних типов клеток и летальная дифференциация других. Для таких высших организмов как человек отмирание определенных дифференцированных клеток отвечает нормальному их развитию и обеспечивает нормативные траектории индивидуального развития. Генетически запрограммированная программа смерти клетки наступает на четко определенной стадии онтогенеза и контролируется определёнными генами, однако мутации таких генов изменяют ход анатомо-физиологического развития и инициируют его пороки. Так, врожденная ластопалость у человека определяется доминантным мутантным геном, при наличии которого определённые клетки эмбриона не отмирают, и пальцы у индивида остаются соединенными.

Старение и продолжительность жизни человека predeterminedены генетически запрограммированными механизмами, однако сложные механизмы действия генетических факторов, определяющих старение, до конца не изучены, и следует только указать на ряд имеющихся по этим вопросам интересных гипотез.

Одна из таких гипотез состоит в том, что число последовательных делений соматических клеток в организме человека генетически ограничено. В процессе своего развития специализированные клетки выполняют генетически зафиксированную программу митотических делений и при этом необратимо изменяются в процессе дифференциации. Многие клетки отмирают – это клетки рогового слоя эпителия; другие клетки – эритроциты – теряют ядро, и эти клетки крови имеют ограниченную продолжительность жизни после такой дифференцировки. Другие типы дифференцированных клеток – нейроны и мышечные клетки – сохраняют ядро и, хотя в значительной мере утрачивают способность к пролиферации в

постэмбриональном периоде онтогенеза, являются высокоспециализированными в отношении своего функционального предназначения.

*Гипотеза запрограммированной гибели клеток* предусматривает то, что в специализированных клетках путем дифференцированной экспрессии генов необратимо изменяется генетическая программа, что приводит к запрограммированной и неизбежной смерти клетки. Эта гипотеза основывается на проведенных в 60-ые годы исследованиях Л. Хейлика. Им было установлено, что фибробласты человека растут в культуре клеток ограниченное время; после определенного количества делений они утрачивают митотическую активность и умирают. Если культивируются клетки плода, то они могут поделиться еще 50 раз, а у новорожденного не более 20-30 раз, а клетки человека зрелого возраста в искусственных условиях делятся всего несколько раз. Количество делений клеток примерно отвечает той последовательности жизни, которая свойственна данному типу клеток на протяжении жизни человека. Поэтому биологический возраст человека можно определить при культивировании этих клеток из соединительной ткани и таким образом прогнозировать продолжительность жизни индивида.

Только опухолевые (трансформированные) клетки с аномальным числом хромосом делятся неограниченно долго, отходят от запрограммированного срока жизни, поскольку имеют эмбриональные антигены и таким образом избегают иммунологического элиминирования из организма.

*Старение* также представляет собой генетически запрограммированный процесс, и для его объяснения также существует ряд гипотез.

*Гипотеза маргинотомии* предполагает, что деление клеток сопровождается частичным укорочением теломерных участков хромосом и постепенной потерей генетического материала, необходимого для жизнедеятельности клетки и организма в целом. Интенсивность этих потерь определяет скорость старения и продолжительность жизни индивида. Сегодня доказано, что длина молекулы ДНК в теломерной области хромосом после ее репликации восстанавливается при помощи специальных ферментов – теломераз; показано, что искусственное внедрение гена теломеразы в изолированные клетки человека приводит их к безграничному делению без признаков старения (это было показано американскими учеными и вселяет оптимизм). При старении может уменьшаться активность не только теломераз, но и других ферментов, а причиной этого может быть накопление в ДНК мутационных и предмутационных изменений, что приводит к увеличению интенсивности перекисного окисления липидов, протеидов и других

макромолекул в стареющем организме. Это усугубляет метаболические нарушения в пожилом возрасте, ведет к развитию аутоиммунных заболеваний и опухолевому росту из-за так называемой *возрастной иммуносупрессии*. В основе старения лежат изменения в регуляции дифференцированной экспрессии генов, а также определенные структурные изменения в геноме.

В процессе онтогенеза важную роль играют *гомеозисные гены*, структура которых идентична у многих видов эукариотов, включая человека. Эти консервативные участки хромосом получили название гомеобоксов, а участок и-РНК или регуляторного белка, который кодируется гомеобоксом, называется гомеодоменом. Эти гомеобоксы определяют специфичность формирования определенных тканей и органов. Бывают гомеозисные мутации и транс-детерминации (фенокопии гомеозисных мутаций), что может приводить к патологическим изменениям при формировании органов и тканей (морфозам и дисплазиям). Специфическим продуктом объединенных в гомеобоксы генов являются белки или полипептиды, которые способны связываться с ДНК и выполнять регуляторные функции в организме.

### Заключение

Онтогенетика – актуальное, но не достаточно изученное направление антропогенетики, и, в особенности, это касается сложных молекулярно-генетических событий, обеспечивающих этапы индивидуального развития человека.

Для онтогенеза человека *наиболее важными молекулярно-генетическими событиями*, которые определяют направления дифференцировки клеток и тканей, индивидуальные особенности формирования биологических систем организма, все виды его реактивности, психофизиологические характеристики индивида, своеобразие психологического облика Личности, а также интенсивность процессов старения и продолжительность жизни *являются следующие*.

- **Каскадная или многоуровневая регуляция экспрессии генов**, благодаря которой осуществляются элементы позитивного и негативного контроля жизнедеятельности организма. Эти элементы функционально взаимосвязаны и они последовательно обуславливают вовлечение друг друга в сопряженное взаимодействие по кодированию определенного фенотипического признака у индивида на разных стадиях и фазах онтогенетического развития.

▪ **Позиционная информация цитогенов яйцеклетки и позитивное значение пролиферации дифференциации клеток.** На ранних стадиях эмбриогенеза благодаря изменениям концентрации определенных соединений (морфогенов) в цитоплазме яйцеклетки осуществляется восприятие вестибулярным аппаратом зародыша позиционной информации во взаимно перпендикулярных плоскостях.

▪ **Кластерная организация** некоторых структурных или функционально родственных генов, а также наличие их многочисленных копий у человека.

▪ **Групповая регуляция экспрессии генов**, благодаря которой достигается дозовая компенсация генов X-хромосом.

▪ **Взаимодействие в онтогенезе аллельных и неаллельных генов.**

▪ **Перестройки генома путем амплификации генов, эндомитоза и полиплоидизации** некоторых клеток, а также возможных транслокаций, транспозиций, рекомбинаций, конверсии генов и других изменений генома.

▪ **Альтернативный сплайсинг - таковой** исключительно важен для регуляции экспрессии генов, детерминирующих биосинтез ядерных белков (контролируют этапы индивидуального развития), белков ионных каналов (оказывают влияние на функциональную активность специализированных клеток) и белков-регуляторов основных гомеостатических систем организма, обеспечивающих оптимальную жизнедеятельность растущего и взрослого организма.

▪ **Генетически запрограммированное размножение одних типов клеток и летальная дифференциация других** является важной особенностью онтогенеза; осуществляются эти процессы на протяжении всего индивидуального развития: как в эмбриогенезе, так и в постэмбриональном периоде, вплоть до старости и естественной смерти индивида.

▪ **Индукция и модуляция активности генов**, которая происходит на всех этапах онтогенеза *с участием эпигеномных факторов*, включая нейрогуморальные эффекты и механизмы нейроиммуномодуляции на всех иерархических уровнях организации жизнедеятельности организма.

Таким образом, онтогенетика является актуальным, перспективным, но не достаточно изученным направлением биологии и антропологии, а что касается раскрытия генетических аспектов индивидуального развития Человека, то следует ожидать уже в недалёком будущем грандиозных открытий в этой области естествознания.

#### 4.4. Влияние космофизических факторов на ранний онтогенез

Неисследованные просторы возможного планетарно заложенного зодиакального импринтинга (астрологического знака) на судьбу индивида, его внешний вид и психическое здоровье в настоящее время стали новой, важной сферы научного исследования для специалистов различного профиля, прежде всего, для психофизиологов, психологов, психогенетиков и педагогов. В настоящее время исследуют влияние космофизических факторов на стадии развития эмбриона и плода в антенатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза и таким образом, получают не только важные сведения о телесном и душевном здоровье каждого человека, но и осуществляют прогнозирование развития дизонтогений и возможных отклонений в поведении (аномий). Сегодня накоплен уже достаточный массив научных данных о влиянии Солнца, Луны и других планет на психофизиологическое развитие ребенка в раннем онтогенезе.

Древняя астрология Вавилона, Египта и Эллады пользовалась астрономическими знаниями для выявления не только характерологических особенностей индивида, а и возможных заболеваний человека, хотя в письменном виде эти астрологические и медицинские знания дошли до нас, только начиная с поздней античности, когда мыслители древности создали подробные труды, касающиеся этого направления. Назрела необходимость вернуться к пророчествам древних мудрецов и воспользоваться современными знаниями психофизиологии раннего онтогенеза для возможного подробного прогнозирования для каждого из знаков зодиака индивидуальных траекторий развития. Это в будущем может предоставить информацию для осуществления превентивной диагностики широко распространенных в человеческой популяции психических и соматических заболеваний, а также прогнозировать подверженность риску развития дизонтогений. Именно такие «новые - старые» знания смогут вывести человечество из нынешнего кризисного состояния физического и психического здоровья детей и подростков. Несмотря на огромные биотехнологические достижения население планеты Земля еще не спасено от появления и распространения новых неизвестных болезней, которые порождают новые опасности не только для самого человека, но и для его потомков. Продолжает расти частота рождения детей с пренатальным поражением ЦНС, увеличивается рост в человеческой популяции психосоматических заболеваний, возросла в последние годы численность детей, страдающих ранним детским аутизмом, синдромом гиперактивности и

дефицита внимания, а также других клинических форм отклонений от нормативных траекторий индивидуального развития. В связи с этим актуализирована разработка проблем пренатальной психологии, охраны здоровья будущей матери и предупреждения возможных негативных влияний факторов внешней и внутренней среды на психофизическое развитие ребенка в раннем онтогенезе.

Особенности психофизического развития в пренатальном периоде и в раннем онтогенезе относительно формирования функциональных элементов нервной, иммунной и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, психомоторики, перцептивно-когнитивных и речевых функций, а также становления ВНД на этапах постнатального развития подробно изложены в учебнике «Психофизиология раннего онтогенеза».

Представляет интерес осветить влияние планет Солнечной системы на психофизическое развитие эмбриона и плода, поскольку эти сведения могут быть полезными для реализации актуальных задач превентивной психологии и педагогики.

*Первый месяц беременности.* В этот период закладывается позвоночник эмбриона, появляются первые кровеносные сосуды и клетки крови, формируются сердце, нервная трубка, спинной и головной мозг. На 21 день после зачатия начинаются первые сердечные сокращения, а в еще не сформированном мозге эмбриона появляются «ямки» – будущие глаза. Начинают формироваться конечности (ручки и ножки) и зачатки внутренних органов (печень, почки, кишечник и др.). Древние полагали, что зачатие и первый месяц беременности протекает под покровительством Солнца. Светило предопределяет психофизические возможности, духовный потенциал и внешнюю привлекательность будущего человека. Маме в это время желательно получать позитивные впечатления и самой тянуться к прекрасному: петь, рисовать, писать стихи, слушать классическую музыку и любоваться картинами живописцев. Будущий малыш за четыре недели развития достигает размера горошины и его вес составляет около 3,5 грамм.

*Второй месяц.* В этот период эмбриогенеза закладываются первые элементы иммунной и эндокринной систем организма и, прежде всего, интенсивного развития достигают те железы внутренней секреции, которые будут обеспечивать адаптацию ребенка (эпифиз, тимус, надпочечники). В это время начинают функционировать нейрогуморальные механизмы регуляции жизнедеятельности нового организма, он стремительно растет и отчаянно старается приспособиться к средовым условиям. Формируются половые же-

лезы, радужная оболочка глаз и начинают определяться черты лица. Полагают, что второму месяцу беременности покровительствует Луна. В этот период в организме эмбриона интенсивно протекают адаптационные процессы, а потому будущей маме следует избегать возможных негативных влияний, в том числе и избегать общения с неприятными ей людьми. Будущий малыш в этот период достигает 3-3,5 см в длину и весит около 10 г, а его голова по размерам равна телу.

*Третий месяц.* Древние считали, что третий месяц беременности опекает Марс. Воинственный бог закладывает твердость духа и умение противостоять соперникам, а потому маме необходимо в этот период быть сильной и уверенной в себе. На третьем месяце антенатального развития уже легко можно определить пол ребенка и мать знает, кто у неё родится – мальчик или девочка. Малыш уже может шевелить пальчиками на руках и ногах, он умеет зевать, глотать и двигаться (сжимать кулачки, поворачивать голову, сосать большой палец). Глаза, рот, голосообразующий аппарат, желудочно-кишечный тракт уже сформированы у эмбриона, косточки опорно-двигательного аппарата становятся все тверже. Будущий малыш имеет рост около 8-9 см и он весит примерно 20-30 г.

*Четвертый месяц.* Полагают, что за четвертый месяц беременности в ответе планета Меркурий. В этот период практически завершается формирование всех основных биологических систем и органов эмбриона. Начинается окостенение черепа, появляются зачатки молочных зубов. Мышечная система также получает интенсивное развитие: ребенок двигается все активнее, и некоторые мамы уже могут это ощущать. У малыша уже развиты органы чувств, сформированы все виды чувствительности, он слышит и даже может реагировать на некоторые воздействия. В это время происходит интенсивный нейроморфогенез в структурах коры головного мозга и закладывается морфофункциональная основа обеспечения достаточного высокого уровня интеллекта и других когнитивных функций ребенка. Поэтому маме рекомендуется чаще разговаривать с младенцем и умными собеседниками, читать КНИГИ, слушать музыку, смотреть интеллектуальные фильмы. Будущий малыш достигает 12-15 см в длину и весит около 120-180 г.

*Пятый месяц.* Древние считали, что покровителем пятого месяца является Юпитер и в это время закладывается будущее отношение ребенка к социуму. В этот период заканчивается формирование иммунной системы ребенка, его кожа становится более плотной и покрывается легким пушком. Почки и эндокринная система эмбриона интенсивно функционируют, а также

получает свое развитие дыхательная система ребенка. Малыш уже может различать вкус, открывает глаза и даже пытается анализировать услышанное. В этот период нейроструктуры основных морфофункциональных систем мозга младенца стремительно дифференцируются. Для того, чтобы малыш был дружелюбным, харизматичным и контактным. Поэтому будущим мамам следует налаживать взаимоотношения с окружающими людьми и при этом стремиться отстаивать свое мнение. Малыш весит около 280-300 г и его «рост» составляет ~25 см.

*Шестой месяц.* Древние знания указывают на то, что шестому месяцу покровительствует Венера. Богиня любви награждает малыша умением чувствовать и переживать, поэтому маме нужно чаще общаться с будущим сыном или дочкой, петь ему колыбельные и рассказывать сказки. В это время у младенца развиваются мимические мышцы: ребенок хмурится, улыбается, строит гримасы. Нейрогуморальные механизмы регуляции и нейроструктуры эмоционального мозга эмбриона функционируют в тесном взаимодействии с материнскими, поэтому психоэмоциональный статус ребенка в значительной мере зависит от психофизиологического состояния матери и младенец эмоционально восприимчив ко всем сменам настроения матери (чувствует в основном то же, что и она: если мама смеется – малышу весело; если плачет мама – он переживает стресс). В настоящее время считают, что обязательно следует привлекать отца к процессу позитивного социального воздействия на ребенка, поскольку голос папы навсегда запечатлевается в памяти крохи. Будущий малыш весит около 600 г и имеет около 30 см в длину.

*Седьмой месяц.* Древние полагали, что седьмой месяц беременности находится под влиянием Сатурна. В это время у плода закладывается чувство семьи, поэтому маме следует больше времени проводить в кругу самых близких. В этот период ребенок начинает активно накапливать подкожный жир – своеобразное «одеяло», которое поможет ему выжить при появлении на свет. У крохи почти сформирована дыхательная система, и его легкие будут способны самостоятельно дышать при рождении. Нейроструктуры коры головного мозга дифференцированы в морфофункциональном отношении, рисунок борозд и извилины являются сформированными и соответствуют таковым при рождении. Если ребенок рождается в этот период онтогенеза, то с высокой долей вероятности он будет жизнеспособен и сможет нормально развиваться в постнатальном периоде. Будущий малыш дорастает до 36 см и весит почти килограмм.

*Восьмой месяц.* Древние знания указывают на то, что восьмому месяцу беременности покровительствует Уран. Эта планета наделяет ребенка любознательностью и страстью к новым открытиям. На этом этапе онтогенеза интенсивно включаются в функционирование центральная нервная система плода и иммунная система малыша, в этот период активно функционируют все сенсорные системы мозга (анализаторы). Плод способен к восприятию и даже уже к анализу всех видов ощущений. Что касается внешнего вида малыша, то на его голове уже выросли волосы, появились брови и реснички, кроха реагирует на громкие звуки и другие сенсорные сигналы. В этот период онтогенеза формируются морфофункциональные структуры ассоциативных зон коры головного мозга, которые будут обеспечивать перцептивно-когнитивные функции, окончательно формируются, в частности, мозговые центры речи плода. Мамам следует проявлять интерес ко всему новому, активнее искать ответы на волнующие и не решенные актуальные вопросы. Будущий малыш уже совсем большой: он имеет 40-42 см в длину и 1,5-2 кг веса.

*Девятый месяц.* Древние полагали, что девятым месяцем заведует Нептун; мудрость и интуиция – вот те качества, которые закладываются в этот период раннего онтогенеза. У ребенка уже сформирована подкожно-жировая клетчатка, которая позволит сохранить ему тепло после родов. Все биологические системы и органы плода окончательно сформированы и развиты в достаточной степени для того, чтобы он был готов появиться на свет. В этот период адекватно функционируют механизмы нейроиммуноэндокринной регуляции в организме плода. Мамам стоит обратить внимание на поддержание своего психоэмоционального статуса на позитивном уровне; этому способствует общение с природой и животными, восприятие прекрасных пейзажей, посещение красочных театральных представлений и другие приятные впечатления. Будущий малыш весит уже 2,4-3 кг и вырос до 45-48 см.

*Десятый месяц.* Древние знания свидетельствуют, что десятый месяц связан с Плутоном – планетой ожиданий, чудес и скрытых возможностей. В этот период онтогенеза у плода сформированы все безусловные рефлекс, и, в частности, закрепляется сосательный рефлекс. Имеет место полная готовность ребенка к рождению. Мамам следует чаще напоминать ребенку, что она любит его, ждет появления на свет своего маленького Чуда, которое в будущем еще не раз удивит её и всех окружающих многочисленными талантами. Будущий малыш весит ~3,5 кг и имеет рост около 50 см.

Сегодня человечество использует знания относительно планетарно заложенного зодиакального импринтинга, относительно тех общих характеристик, которые предоставляет гороскоп и таковые имеют определённую значимость для различных сфер деятельности индивида (от личных отношений до деловых встреч). Неугасающий интерес к астрологии, точнее к её предсказаниям, свидетельствует о тех еще не освоенных прогностических возможностях, которые призваны помогать человеку. Стоит заметить, что общее расположение космических тел в нашей Вселенной существенно влияет на эффективность психической деятельности человека каждый день и каждый час, но при этом необходимо указать, что для каждого индивида такое воздействие космофизических факторов (КФ) является своеобразным и уникальным.

**Следует заключить, что астрологический подход и изучению влияния планетарных и космофизических факторов на психофизическое развитие Человека на разных этапах онтогенеза может произвести революционные подвижки в таких современных областях знаний как антропогенетика, иммуногенетика, психогенетика, психонейроиммунология, пренатальная психология и превентивная педагогика. Становится очевидным, что необходимы новые подходы и новые научные преодоления для разрешения актуальных проблем взаимоотношений Человек–Космос, и таковые лежат на пути освоения древних знаний с позиций современной психофизиологии и антропогенетики.**

Эмпирические исследования влияния космофизических факторов на процессы репродукции и раннего онтогенеза вследствие своей важности для адаптации человека к среде обитания возникли еще на заре цивилизации.

Проведенными с начала XX века по настоящее время исследованиями установлено, что организм человека проявляет высокую чувствительность к космофизическим факторам всех этапах онтогенеза, в особенности в антенатальном его периоде. Доказано, что основным назначением палеолитических календарных систем было регулирование репродуктивной активности популяции путем согласования с характерными соотношениями периодов планет и Луны, а специальные метки на древних скульптурах и украшениях на самом деле отражали календарь беременности с «вмонтированными» в него периодами движения видимых для человека планет, Солнца и Луны. Показано, что основные календарные системы содержат маркеры циклов солнечной активности (СА) и геомагнитной активности (ГМА): например, китайский

календарь с его 12- и 60-летними циклами, а также суточная неделя современного календаря, 13-ти и 9-тисуточные недели календаря мая совпадают с мощными космофизическими периодами. Современные исследования подтверждают определенную обоснованность рекомендаций календаря в отношении фундаментальной видовой задачи – выбора оптимального времени зачатия и рождения наиболее жизнеспособного потомства.

Известно, что в вариациях геомагнитных возмущений имеются хорошо известные геофизические циклы (около 27 суток, год, два года, 11 лет), поэтому не исключено, что воздействие их на ранний онтогенез (зачатие, рождение) происходит тоже ритмично. Доказательством этого служат исследования, указывающие на не вполне однородное распределение отдельных типологических характеристик человека в пределах вышеуказанных периодов. К примеру, даты рождения выдающихся спортсменов, высокорослых/низкорослых, экстравертов/интровертов и т.п. концентрируются около одних интервалов времени и избегают других. Врожденные аномалии чаще встречаются у детей, рожденных в январе-феврале, в зимний период в три раза чаще наблюдается угроза прерывания беременности, анемии беременных и поздние токсикозы.

Установлено, что КФ могут влиять на частоту рождения лиц с определенными патологиями и детерминировать тяжесть некоторых заболеваний: например, болезнь Верльгофа протекает тяжелее у детей, чьи годы рождения пришлись на низкий уровень СА. Риск летального исхода при заболевании гепатитом и хронической пневмонией различен у пациентов, родившихся в разные фазы 11-летнего цикла солнечной активности. Влияние КФ проявляется на этапах закладки и развития органов и систем организма и таковые могут выступать факторами риска канцерогенеза. Для инициации конкретного вида онкопатологии повышение ГМА должно совпасть со временем закладки или интенсивного развития соответствующих органов и систем организма.

Выявлено, что частота врожденных пороков развития (ВПР) высоко значимо согласуется с уровнем солнечной активности. Так, в периоды высокой СА зафиксировано значимое повышение пороков развития сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной системы, кожи и ее придатков, мочеполовой системы, а также других ВПР. Исследования, проведенные в США, показали, что люди с психическими расстройствами (проанализированы данные более 237000 медицинских карт) чаще рождаются в годы с пиковыми значениями СА, в отличие от психически здоровых людей. Не исключено, что

вероятность развития шизофрении у лиц, рожденных в годы с повышенными СА и ГМА, может быть обусловлена с интенсивностью синтеза мелатонина, поскольку установлено, что при повышении ГМА скорость его синтеза у беременных женщин уменьшается. Установлено, что репродуктивная активность и рождаемость также синхронизированы с космофизическими факторами: ритмы СА и ГМА присутствуют в популяционной динамике у людей и животных. При этом одним из возможных каналов влияния КФ на репродуктивную активность может быть модуляция уровня мелатонина, который отрицательно коррелирует с ГМА; а с концентрацией мелатонина, в свою очередь, связана сексуальная активность и количество зачатий.

Исследования в вышеуказанной области знаний весьма актуальны, поскольку способствуют выявлению механизмов воздействия естественных, а не антропогенных факторов внешней среды на внутриутробное развитие человека. Однако основным звеном в проведении подобного рода исследований является установление «реперной» точки, т.е. точных сроков зачатия, поскольку это является отправным пунктом при рассмотрении влияния космофизических воздействий именно в период антенатального развития.

Момент зачатия по праву считается важным для параметров будущего организма. Уже к моменту зачатия преимущество получают половые клетки с генотипом, оптимально адаптированным к условиям окружающей среды, а вариации солнечной и геомагнитной активности являются информационным сигналом относительно вероятных экологических изменений в окружающей среде. Показано, что рост ГМА во время зачатия чаще приводит к рождению девочек, а снижение ГМА – к рождению мальчиков. Особое значение имеет тот факт, что при действии КФ на этапах гаметогенеза половых клеток родителей, зачатия и эмбрионального развития эффекты этих воздействий могут накладывать отпечаток на все последующие этапы индивидуального развития организма. Известно, что половые клетки и процессы гаметогенеза чрезвычайно чувствительны к факторам окружающей среды, причем мужские герминативные клетки более уязвимы к действию эндо- и экзогенных мутагенов, чем женские, а показатели сперматогенеза отражают качество адаптации мужского организма в условиях экологической напряженности. Поэтому следует полагать, что сезонные и географические флуктуации частоты рождения детей с ВПР обусловлены нарушениями именно в сперматогенезе, что объясняет активную «борьбу» любого этноса за «чистоту» именно этих гамет.

Возможными механизмами влияния КФ на процессы гаметогенеза и эмбриогенеза являются не только опосредованное действие КФ на гаметы и

первоначальные деления зиготы вследствие изменений в организме родителей, но и прямое воздействие КФ на половые клетки и структуры эмбриона. Для анализа тех особенностей воздействия космофизической обстановки на гаметогенез и эмбриогенез человека, которые могут повлиять на возникновение различных нарушений в новом организме, в частности, хромосомных патологий, анализируется и обрабатывается первичная медицинская документация медико-генетических центров.

Установлено, что чаще всего в структуре хромосомной патологии наблюдаются трисомии, триплоидии, тетраплоидии, моносомии X-хромосомы, а также различные формы мозаицизма. Известно, что большинство хромосомных нарушений закладываются на этапах мейотических делений, как в женских, так и в мужских герминативных клетках «*de novo*», то есть таковые не присутствуют в соматических клетках родителей. Мозаицизм может возникнуть вследствие митотического нерасхождения в одном из начальных делений зиготы или вследствие мейотического нерасхождения с последующей потерей дополнительной хромосомы в анафазе. Следует отметить, что в большинстве случаев мозаицизма у потомства кариотип родителей является полностью нормальным. Например, в случаях мозаицизма при синдроме Дауна на «анафазное отставание» приходится 70-83% этого ВПР, механизм возникновения которого обусловлен гаметной трисомией по 21-ой паре.

Возникновение любой хромосомной патологии зависит от воздействия КФ на критических стадиях гаметогенеза и эмбриогенеза, а именно: за 6 недель до зачатия, за одну неделю до зачатия и время зачатия, через три недели после зачатия.

Целесообразно рассмотреть последовательно влияние КФ на все три вышеуказанных периода.

1) *За 6 недель до зачатия.* На этот период приходится важнейший этап развития мужских половых клеток – мейоз в сперматоцитах 1-го порядка: именно на этом этапе сперматогенеза могут происходить конъюгации и, соответственно, кроссинговер между гомологичными отцовскими хромосомами, а также нерасхождения хромосом и триплоидии. Кроме того, нормальное прохождение процесса сперматогенеза, особенно начиная со стадии первичных сперматоцитов, возможно только в условиях определенного гормонального фона, прежде всего гормонов гипофиза, андрогенов, гормонов надпочечников и щитовидной железы. Поэтому есть основания полагать, что именно за шесть недель перед зачатием процесс сперматогенеза становится

особенно зависимым от процессов нейрогуморальной регуляции, которая, в свою очередь, весьма чувствительна к действию космофизических факторов.

2) *Одна неделя до зачатия и период зачатия.* Этот интервал исключительно важен для нормального дозревания яйцеклетки и прохождения мейотических делений в овоцитах 1 и 2 порядка. Известно, что под влиянием стресса в менструальном цикле может вообще не происходить созревания яйцеклетки или могут случаться серьезные сбои в его нейрогуморальной регуляции. Поэтому эффект нерасхождения хромосом, как одна частых причин врожденных пороков развития, обусловлен, прежде всего, перезреванием половых клеток, в основе которого лежат процессы, ведущие к десинхронизации процесса овуляции и зачатия. Подтверждением этого может служить повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона, обнаруженный в крови матерей детей с синдромом Дауна. Таким образом, повышение солнечной активности и колебания геомагнитной активности могут опосредовано, через изменения нейрогуморальной регуляции влиять на возникновение хромосомной патологии в гаметях. Кроме того, вариации природного электромагнитно-акустического фона способны напрямую влиять на половые клетки, поскольку установлено, что рост ультрафиолетового излучения, который происходит во время повышенной СА, может быть фактором возникновения мутаций в родительских половых клетках и уменьшения стабильности генома. На созревание яйцеклетки может влиять и иммунная система организма матери, которая продуцирует цитокины в ответ на повышение интенсивности ультрафиолетового излучения.

3) *Три недели после зачатия.* Поскольку многие процессы космической погоды имеют 27-суточную повторяемость, эффекты воздействия КФ в этом периоде раннего онтогенеза могут быть следствием повторного появления аналогичных эффектов спустя 4 недели после начала предыдущего периода.

Среди физических факторов среды, влияющих на возникновение хромосомной патологии у человека, наиболее весомая роль принадлежит космофизически обусловленным вариациям радиации и атмосферной инфракрасной акустике.

Особый интерес представляет анализ эффектов воздействия космофизических факторов в период гамето- и эмбриогенеза в контексте инициации нарушений функций нервной системы. Проведение такого анализа позволило установить, что максимальное число негативных эффектов приходится на такие периоды: шестую неделю до зачатия; вторую неделю, 9-ую неделю, 15-16 недели и 29-ую неделю эмбриогенеза.

За 6 недель до зачатия в сперматогенезе, в профазе мейотического деления в сперматоцитах первого порядка могут возникать генные мутации. Кроме того, протекание процессов геномного импринтинга возможно в половых клетках на данной стадии их развития, что может обусловить эпигенетические (не связанные с изменениями последовательности нуклеотидов) модификации наследственного материала в половых клетках родителей. (Феноменология геномного импринтинга будет подробно изложена в следующей главе). К настоящему времени установлено, что формирование адаптивных реакций, которые представляют собой форму приспособления организма к факторам внешней среды, осуществляется на всех уровнях его морфофункциональной организации, включая генетический. В условиях воздействия стрессогенных КФ происходят как изменения в функциональной активности определенных участков генома, так и структурные изменения генов, причем эти изменения могут длительно сохраняться в геноме даже после устранения индуцирующего стимула. Следствием воздействия стрессогенных агентов могут быть изменения в пространственной организации ядра клетки. Геном человека имеет исключительную пластичность и на его функциональном уровне возможно «перепрограммирование» благодаря возникновению устойчивых эпигенетических изменений. Перепрограммирование генов половых клеток (в частности, в процессах геномного импринтинга) приводит к изменениям морфофункциональных особенностей будущего организма и оказывает влияние на протяжении всех этапов онтогенеза – от начальных до конечных.

*Две недели после зачатия.* Влияние тератогенных факторов на зародыш в течение первых трех недель развития может обусловить нарушения в формировании сердечнососудистой системы, органов пищеварения, мочевыделительной, половой и нервной систем. Вторая и третья недели после зачатия соответствуют периоду закладки основных биологических систем организма и создают условия для оптимального развития как нервной системы, так и поверхностных структур зародыша (развиваются из эктодермы наряду с нервной системой). На 14—15-ые сутки внутриутробного развития начинают формироваться элементы нервной системы эмбриона человека; на 16-ые сутки начинается процесс формирования нервной пластинки; на 18-ые сутки определяются нервные валики и в центральной части нервной пластинки возникают нейрональные борозды; с 20-ых суток формируется нервная трубка. Поэтому логично, что максимум встречаемости негативных эффектов

КФ в плане инициации патологии нервной системы и психопатических расстройств приходится именно на вторую неделю эмбриогенеза.

*Девять недель после зачатия.* В этот период происходит формирование промежуточного мозга, структуры которого обеспечивают регуляцию вегетативных функций в организме, а также контроль биоритмов, связанный с выработкой серотонина и мелатонина.

*15 и 29 неделя после зачатия.* В эти сроки эмбриогенеза формируются нейроструктуры коры головного мозга, идет процесс образования борозд и извилин, появляющихся на поверхности полушарий, а также происходит дифференцировка гипоталамо-гипофизарной системы. На 29-ую неделю приходится очередной этап интенсивного роста эмбриона и матки. К этому времени устанавливаются взаимосвязи нейроструктур мозга плода с корой надпочечников, вследствие чего эти и другие эндокринные железы начинают вырабатывать гормоны, необходимые ребенку для будущей адаптации к жизни после рождения; гипофиз начинает вырабатывать гормон роста независимо от материнского организма и начинается секреция половых желез. Нарушения развития эмбриона на данном этапе могут вызывать такие осложнения беременности, как поздний гестоз, плацентарная недостаточность и отслойка плаценты.

В отношении инициации возможной патологии ЦНС и психики наиболее опасны эффекты воздействия ГМА и космических лучей. Вариации ГМА создают изменения электромагнитного фона в крайне низких частотах, которые являются резонансными для процессов формирования нейроструктур головного мозга. Поэтому роль данного КФ особенно важна на этапе закладки этих нейроструктур, поскольку они особенно чувствительны к действию факторов внешней среды. Космическим лучам отводится важное значение в плане влияния на ранний нейроонтогенез, поскольку они являются тем главным космофизическим фактором, который воздействует на молекулярно-генетическом уровне. При восприятии электромагнитной информации, создающей из множества структур и биохимических реакций единое целое – живой организм – ведущее значение имеют вторичные биогенные излучения, которые непрерывно возникают у эмбриона под влиянием радиации природного радиационного фона.

*Период активного органогенеза.* Исследования возможного влияния космофизических факторов применительно к антенатальному периоду развития организма человека появились в последние десятилетия. Так, выявлена высокая и значимая корреляция между риском развития шизофрении и уров-

нем солнечной активности в период внутриутробного развития. Установлено, что повышенная СА в течение первого, второго и шестого месяцев эмбриогенеза является своеобразным пусковым толчком для инициации психопатических расстройств, в частности шизофрении и олигофрении. Однако исследования эффектов КФ в отношении влияния на формирование органов и систем плода немногочисленны и их результаты не систематизированы.

При рассмотрении возможного влияния космофизических факторов на эмбриогенез целесообразно указать на результаты проведенного индивидуально-ретроспективного анализа космофизической обстановки в период внутриутробного развития для таких категорий: детей с симптомокомплексом послеродовой энцефалопатии (СПЭ), лиц с психическими заболеваниями и неврозоподобными расстройствами непсихопатического типа. В каждом случае вероятная дата зачатия служила реперной (отсчетной) точкой при анализе вышеуказанных групп лиц с учетом дат их рождения в определенные периоды изменений показателей солнечной и геомагнитной активности. На основании комплексной психофизиологической, нейропсихологической и логопедической диагностики выявлялся СПЭ в тестовой группе, а в контрольной – такой симптомокомплекс отсутствовал. Результаты индивидуально-ретроспективного анализа космофизической обстановки в период эмбрионального развития детей с СПЭ показали, что именно третья неделя эмбриогенеза является критической в отношении негативного влияния КФ на нейроонтогенез. Обращает на себя внимание тот факт, что угроза выкидыша в тестовой группе детей с СПЭ возростала к 4-ой неделе и наиболее интенсивное развитие данная патология получала на 7-12, 16-ой, 20-ой, 24-26 неделях внутриутробного развития. Следует полагать, что именно значимое негативное воздействие ГМА именно на третьей неделе эмбриогенеза в дальнейшем существенно отражается как на развитии нейроструктур мозга эмбриона, так и увеличивает риск угрозы выкидыша. Увеличение частоты встречаемости СПЭ при отягощенном течении беременности на более поздних сроках приводит к преждевременному родоразрешению. Кроме того, роды, при наличии у детей СПЭ, протекают с большим числом осложнений и требуют хирургического вмешательства.

Необходимо подчеркнуть, что наследственная отягощенность родителей (алкоголизм, нервно-психические расстройства) может существенным образом повысить чувствительность развивающегося организма к воздействию космофизических факторов в период его антенатального развития и

отразиться на индивидуальных траекториях онтогенеза в постнатальном периоде.

**Таким образом, следует заключить, что космофизические факторы – особенности «космической погоды» – являются неотъемлемой частью тех экологических факторов, которые благодаря эпигенетическим механизмам способны существенным образом воздействовать на развивающийся организм человека, в том числе оказывать влияние на нейроонтогенез, а также могут инициировать развитие дизонтогений и психопатических расстройств.**

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Укажите значение акцепторных и структурных генов в геноме человека.
2. Что изучает онтогенетика и какова ее основная цель?
3. На каких иерархических уровнях изучается генетическая детерминация онтогенеза?
4. Какие генетически детерминированные события происходят в антенатальном периоде онтогенеза?
5. Укажите основные положения генетических основ индивидуального развития.
6. Назовите основные периоды онтогенеза.
7. Раскройте значение процессов генетической детерминации дифференциации клеток.
8. Охарактеризуйте молекулярно-генетические механизмы дифференцированной активности генов.
9. Поясните значимость эпигенетических влияний на экспрессию генов.
10. Перечислите молекулярно-генетические события, опосредующие онтогенез.
11. Раскройте влияние космофизических факторов на ранний онтогенез.
12. Укажите возможное воздействие солнечной и геомагнитной активности на нейроонтогенез.

## ГЛАВА 5. ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ, ГЕНЕТИКА ПОЛА И ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ

### 5.1. Феноменология импринтинга и ее значение для антропологии

Импринтинг (дословно – запечатление) – это широко распространенный в живой природе феномен реактивного поведения и к данному типу адаптивного реагирования относят сенсо-моторные реакции, сенсбилизацию, привыкание и целый ряд условно-рефлекторных актов. Явление импринтинга известно еще со второй половины XIX века, однако подлинный научный интерес к этому феномену появился только после знаменитых работ К. Лоренца в 1937 году. Внимание к импринтингу то усиливалось, то ослабевало, и в настоящее время можно утверждать, что таковой характерен не только для животных – процессы запечатления ярко прослеживаются у человека.

Классическим примером импринтинга служат поведенческие акты выводковых птиц – следование птенцов после вылупливания за матерью; если в течение первой недели жизни птенцы находятся в изоляции от сородичей, то они предпочитают следовать за людьми, а не за взрослыми особями своего вида и даже могут следовать за механической имитацией движения. Импринтинг можно наблюдать у представителей животного мира в пищевом, половом поведении, а также в запечатлении образцов материнского поведения и следует подчеркнуть, что чем дольше детеныши животных зависят от родителей, тем импринтинг имеет более глубокий характер и проявляется в большей степени.

Феномен импринтинга характерен не только поведенческих реакций, а и для морфогенеза на ранних стадиях эмбрионального развития, когда в определенный момент времени презумптивные зачатки будущих тканей воспринимают химический стимул в виде молекул-индукторов (нейропептиды, гормоны, мессенжеры, сигнальные молекулы) и тем самым обеспечивается трансформация в специализированные ткани и органы (морфогенез). Если же этого не происходит, хронологически морфогенез реализуется с опережением или запаздыванием и тогда развитие эмбриона нарушается. Геномный импринтинг проявляется в том, что хромосомы половых клеток (сперматозоидов или яйцеклеток) индивида приобретают «отпечаток» его пола и вследствие этого потомство получает один набор хромосом с отцовской маркировкой некоторых генов, а другой набор – с материнской. В дальнейшем при

образовании у потомка половых клеток прежний «отпечаток» стирается, и эти гены маркируются в соответствии с полом данной личности.

Известно, что вышеуказанные проявления импринтинга представлены в человеческих популяциях. Распространённость и в тоже время недостаточная изученность феноменологии импринтинга объясняет привлекательность его изучения не только для учёных теоретического профиля, а и для таких прикладных специальностей как психофизиология спортивных и профессиональных достижений, возрастная и педагогическая психология, а также превентивная педагогика. Целью данного подраздела является пробуждение широкого интереса студентов и молодых учёных к такому современному научному направлению антропологических знаний как геномный импринтинг.

Изучение геномного импринтинга имеет важное значение для понимания биологической эволюции человека, эмбрионального и постнатального развития индивида, а также для выявления иницирующих факторов возникновения различных видов дизонтогенезов и психоневрологической патологии.

**Геномный импринтинг** – широко распространённое явление, суть которого состоит в том, что некоторые гены в половых клетках родителей особым образом «метятся» (например, путем метилирования цитозинового основания). «Помеченный» ген у потомства не проявляет активности, некоторые гены отключаются в сперматозоидах, другие – в яйцеклетках. В результате часть признаков потомство наследует только от матери (если соответствующие гены отключены в сперматозоидах), а часть признаков – только от отца (если ген отключен в яйцеклетке). В половых клетках нового поколения старые метки удаляются и заменяются новыми, в результате этого у внуков могут проявляться признаки дедушек или бабушек, которые не были выражены у родителей. Импринтинг относится к так называемой эпигенетической наследственности, т.е. благодаря этому феномену наследуются свойства и признаки, которые не связаны с изменениями основной структуры молекул ядерных ДНК.

Значение особых способов метки (метилирования нуклеотидов ДНК) трудно переоценить. Так, исследования случаев опухолевого роста показали, что при развитии онкопатологии имеет место геномный импринтинг, который проявляется в спонтанном дезаминировании 5-метилцитозина оснований ДНК (таков механизм возникновения карциномы почек у человека). Установлена роль метилирования в онкогенезе, в частности, в развитии ретинобластомы (опухоль сетчатки глаза) у детей. К настоящему времени из-

вестно, что нарушение эпигенетических систем обратимого метилирования генов может приводить к возникновению онкопатологии. Геномному импринтингу отводится ведущая роль в развитии таких видов патологии как транзиторный неонатальный сахарный диабет, синдром Рассела-Сильвера, Видемана-Биквита, гипотония, ожирение, умственная отсталость, акромикрия, гипогонадизм, атаксия, гиперкинезы, пароксизмальный смех, нарушения речевого развития, обсессивно-компульсивный синдром и другие нейрогенные заболевания.

Ярким примером роли геномного импринтинга служит синдром Тернера, при котором импринтингу подвергается ген человека, определяющий социальные контакты. Нарушение функций этого гена при получении X-хромосомы от матери, приводит к аномалии в поведении и существенному снижению IQ-интеллекта. Этот синдром обусловлен хромосомной аномалией, при котором индивидуум получает только одну X-хромосому либо от отца, либо от матери (подобные аномалии возникают при нарушении расхождения хромосом при образовании гамет). Оказалось, что пациентки с X-хромосомой, полученной от отца, имеют существенно меньше аномалий в социальном поведении и они менее подвержены нарушениям аутичного спектра. Такие пациентки при плохо развитых вторичных половых признаках имеют облик женщины и имеют близкий к норме уровень интеллекта. Установлена генетическая природа выявленных различий, сопоставление результатов психологических тестов с материнским или отцовским происхождением X-хромосомы у больных с синдромом Тернера позволяет заключить, что в X-хромосоме человека расположен ген, подвергающийся родительскому импринтингу и определяющий особенности поведения и уровень интеллекта индивида.

Геномный импринтинг играет важнейшую роль в проявлении психофизиологических характеристик индивида и обуславливает наличие ограничений в прямой экстраполяции наследуемых психологических признаков от родителей к потомкам.

Явление импринтинга следует рассматривать как основу пожизненных (по В.П. Эфроимсону) установок индивида, поскольку это явление прослеживается в наличии четких, своеобразных и необратимых стадий онтогенеза, в формировании стремлений, предпочтений и влечений личности. Это означает, что у каждого человека уже в младенчестве, детстве, отрочестве и юности формируются и фиксируются, зачастую пожизненно, те ценностные критерии и подсознательные решения, которыми индивид будет руководствоваться на

протяжении всей своей жизни. Именно такого мнения придерживался В.П. Эфроимсон, которым был подготовлен труд «Педагогическая генетика», и он считал, что импринтингом может быть услышанная в подходящий момент музыкальная пьеса или какая-нибудь потрясшая душу индивида история. Ярким примером этому может служить музыкальная одаренность П.И. Чайковского, который в 5-летнем возрасте услышал «Дон-Жуана» Моцарта в исполнении механического оркестрино, а позже жаловался, что музыка у него в голове и она его сильно мучает. По прошествии многих лет, после окончания училища Правоведения П.И. Чайковский поступил на службу, но, не проработав и года, бросил ее, поступил в консерваторию, и только после этого обрел своё истинное предназначение в жизни. Таким образом, услышанная в раннем детстве музыка запустила механизм развития музыкальности, которая проявилась в будущем, а для Петра Ильича Моцарт оставался самым любимым композитором. Выдающийся математик Софья Ковалевская, увидела в 3-х летнем возрасте на стене огромные цифры, которые врезались в её детскую память настолько, что под влиянием ярких эмоций и впечатлений это в дальнейшем определило ее судьбу и математический талант. Подобных примеров в социуме достаточно для того, чтобы с уверенностью заключить, что импринтинг выступает как ведущая детерминанта в пожизненных установках индивида.

Таким образом, явление импринтинга с психофизиологической точки зрения тесно связано с эмоциональным компонентом психики индивида, а различные по полюсу значимые эмоциональные реакции вызывают либо повышение различных форм психической деятельности личности, либо их угнетение. Следует обратить внимание на то, что в критические периоды онтогенеза эмоциональные реакции индивида имеют яркий и бурный характер проявления, поэтому в эти возрастные периоды последствия импринтинга могут быть различными – от позитивных до катастрофических.

## **5.2. Значение геномного импринтинга в онтогенезе и в инициации заболеваний человека**

Необходимо указать, что даже если от обоих родителей потомки получают идентичные гены, действие этих генов может быть различным, поскольку гены несут родительский «отпечаток», который влияет на индивидуальные траектории развития нового организма, детерминацию гендерных различий, а также играет существенную роль в возникновении заболеваний.

Обсуждая значение геномного импринтинга для детерминации пола и гендерных различий, следует представить исторический экскурс исследований в данном направлении.

В середине XIX века Грегор Мендель в своих опытах по скрещиванию гороха обнаружил, что, при скрещивании гомозиготных растений с гладкими и морщинистыми семенами, в потомстве все растения будут одинаковыми и дадут только гладкие семена. Этот результат не зависел от того, у какого из растений, взятых для скрещивания, – мужского или женского – семена были гладкими. Так Мендель открыл принцип эквивалентности реципрочных скрещиваний: у потомства ген действует одинаково независимо от того, от кого из родителей он унаследован. Было установлено, что такая закономерность (первый закон Менделя) выполняется при наследовании большинства альтернативных признаков у всех организмов, в том числе и у человека.

Однако в дальнейшем генетики и эмбриологи описали ряд признаков, которые не подчиняются данной закономерности – эти признаки детерминируются геномным импринтингом. Как уже указывалось, гены, передаваемые потомству, несут специфический «отпечаток» пола родителя, т. е. отцовские и материнские гены маркированы по-разному; причем эти «отпечатки» временные и могут быть «стерты». Вследствие геномного импринтинга потомки, получившие маркированные гены от матери, отличаются от тех, которые унаследовали такие же гены от отца. Другими словами, важно, от которого из родителей унаследованы определенные гены. Многие исследователи пытались установить молекулярную природу и механизмы геномного импринтинга, а также раскрыть число и функции маркируемых генов. К настоящему времени сделан ряд открытий, которые расширили понимание природы наследственных заболеваний человека. Дальнейшее изучение геномного импринтинга позволит установить механизмы наследования не только психологических признаков, а и целого ряда дизонтогений.

Исключения из правила идентичности гибридов первого поколения при реципрочных скрещиваниях известны давно, но ранее их относили к одному из двух классов. Первый составляют признаки, которые определяются генами, расположенными в половых хромосомах (наследование, сцепленное с полом – см. главу 3.1). Второй класс неэквивалентных реципрочных скрещиваний включает признаки, определяемые внеядерными генами, которые содержатся в митохондриях и цитоплазме яйцеклеток, поэтому эти признаки наследуются исключительно по материнской линии (например, митохондриальная энцефаломиопатия).

Кроме двух вышеуказанных исключений из правила эквивалентности реципрокных скрещиваний третий класс – это геномный импринтинг. Подверженные его действию признаки вовсе не обязательно определяются генами половых хромосом и совершенно не связаны с клеточными органеллами. Принципиальным является то, что геномный импринтинг может затрагивать практически любой ген. В основе исключений, связанных со сцеплением с полом или с наследованием органелл по материнской линии, лежат различия в генетическом вкладе родителей в генотип потомков. В случае геномного импринтинга, напротив, оба родителя могут передавать потомкам совершенно идентичные гены, но действие этих генов будет неодинаковым при разном – материнском либо отцовском – импринтинге. В настоящее время внимание биологов, генетиков и антропологов привлечено к раскрытию механизмов наследования признаков, обусловленных геномным импринтингом.

Как уже указывалось, новый организм получает один набор хромосом с отцовской маркировкой некоторых генов, а другой – с материнской. При образовании у потомка половых клеток прежний «отпечаток» родительской маркировки стирается и эти гены маркируются в соответствии с полом данного организма (рис. 5.1).

Интерес к признакам, подверженным действию геномного импринтинга, был вызван, главным образом, опытами Дж. Макграта и Д. Солтера из Вистаровского института анатомии и биологии в Филадельфии, а также исследованиями М. Сурани и его коллег из Института физиологии животных в Кембридже (Великобритания). Макграт и Солтер разработали изящный микрохирургический метод переноса клеточных ядер мышинных эмбрионов, который позволил физически заменять генетическую информацию одной особи на аналогичную информацию от другой особи. Этот метод основан на том, что после оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом зигота некоторое время не делится и ядра яйцеклетки и сперматозоида существуют в ее цитоплазме автономно друг от друга (оба ядра хорошо видны в световом микроскопе, для них характерны определенные размеры и локализация). С помощью тончайших стеклянных капилляров из оплодотворенной яйцеклетки избирательно удаляли ядро либо яйцеклетки, либо сперматозоида (либо оба). Затем вместо удаленного ядра в клетку вводили ядро из другой оплодотворенной яйцеклетки (рис. 5.2).

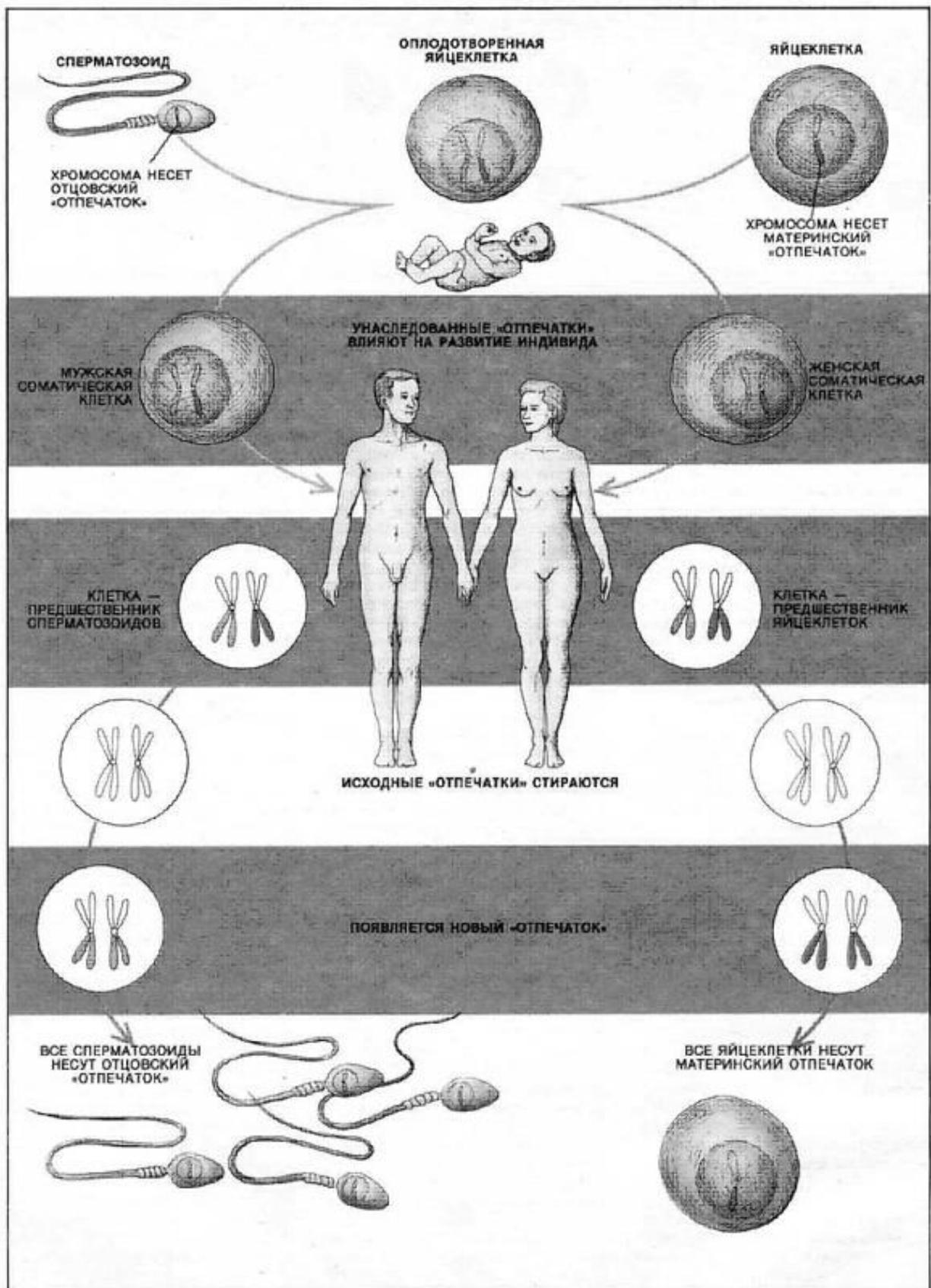
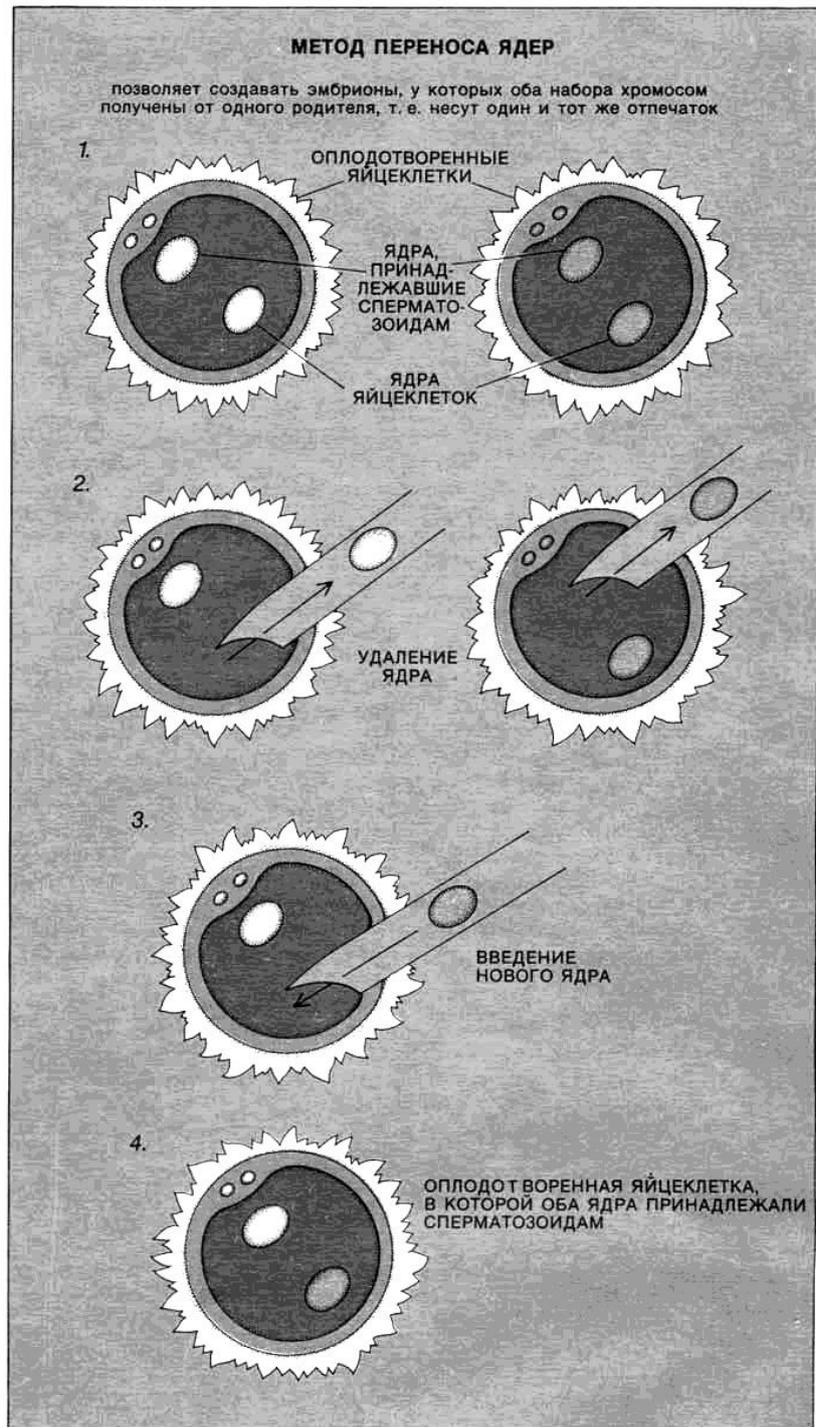


Рис. 5.1. Механизм геномного импринтинга

Было установлено, что если заменяется ядро яйцеклетки на ядро другой яйцеклетки или же ядро сперматозоида – на ядро другого сперматозоида, то эмбрионы развиваются полностью и выросшие из них особи неотличимы от нормальных мышей той же линии.

Метод переноса дает возможность создавать необычные по генетической конституции эмбрионы, у которых оба набора хромосом унаследованы от одной родительской особи. Макграт, Солтер и Сурани получили гиногенетические (т. е. имеющих два полных набора материнских хромосом) и андрогенетические (т. е. имеющих два набора отцовских хромосом) эмбрионы и сравнили их развитие с



**Рис. 5.2. Метод переноса ядер**

развитием нормальных эмбрионов. Если бы развитие эмбриона зависело бы только от набора его генов, то теоретически не имеет значения, что организм получает все гены от одного родителя, а не от двух, т.е. гиногенетические, андрогенетические и нормальные особи должны развиваться одинаково. В действительности же эти три вышеуказанные группы эмбрионов развивались совсем неодинаково: эмбрионы с двумя наборами хромосом от одной и той же родительской особи – самца или самки – не развиваются должным обра-

зом: обычно их развитие останавливается на ранней стадии, когда тело эмбриона состоит всего из нескольких десятков клеток. Если же развитие эмбрионов все-таки продолжается, что иногда случается, то у гиногенетических и андрогенетических особей имеют место поразительно различные аномалии. У гиногенетических эмбрионов, достигших наибольшего развития, в теле эмбриона наблюдались незначительные аномалии, однако их плаценты и желточные мешки (эти структуры необходимы для питания эмбриона) оказались сильно недоразвитыми. А у получивших развитие андрогенетических эмбрионов, наоборот, желточные мешки и плаценты были почти нормальными, а их тела – мелкими и слабо развитыми.

Поскольку у гиногенетических, андрогенетических и нормальных эмбрионов последовательности нуклеотидов хромосомной ДНК не различались, Макграт, Солтер и Сурани заключили, что гены этих эмбрионов были каким-то образом модифицированы и несли «отпечаток» пола той особи, от которой они унаследованы. По-видимому, в результате этого геномного импринтинга избирательно инактивируются определенные гены, которые в норме функционируют в ранний период эмбрионального развития. Среди генов, унаследованных от отца, не проявляли активности те гены, которые были ответственны за развитие эмбриона; гены же, важные для образования желточного мешка и плаценты, оказывались, напротив, активными. Если гены были получены от матери, то они оказывались неактивными в плане образования желточного мешка и плаценты.

Б. Кэттанак (Совет по медицинским исследованиям в Оксфорде) своими исследованиями также подтвердил что мыши, унаследовавшие обе хромосомы от одного и того же родителя, разительно отличаются от нормальных по весу и размеру, хотя выращивались в одинаковых условиях. Мышата с двумя материнскими хромосомами были ненормально мелкими, а с двумя отцовскими хромосомами необыкновенно крупными. Б. Кэттанак также показал, что в следующем поколении эффект геномного импринтинга не сохраняется, а значит, «отпечаток» – это непостоянная модификация хромосомы. У мелкого самца, получившего обе хромосомы от матери, потомство бывает обычно нормального размера. Следовательно, материнские гены должны каким-то образом освободиться от «отпечатка» самки и маркироваться заново как гены самца.

Воодушевленные открытиями Макграта, Солтера, Сурани и Кэттанака исследователи пытались установить, не является ли механизмом геномного импринтинга непосредственная модификация ДНК, в частности, ее метили-

рование. Действительно, эксперименты во многих случаях показали, что определенные гены метилированы по-разному в зависимости от того, получены они от матери или от отца, а также что эти модификации ДНК могут исчезать. Однако до сих пор не удалось доказать, являются ли такие модификации главным механизмом геномного импринтинга или лишь отражением какого-то пока неизвестного более общего биологического явления. Каков бы ни был механизм геномного импринтинга, его проявления часто странны и поразительны, а значит и представляют значительный интерес для дальнейших исследований.

Проявления геномного импринтинга удивительным образом связаны с некоторыми заболеваниями человека. Оказалось, что в природе уже существуют параллели тем экспериментальным состояниям, которые Б. Кэттанак исследовал у мышей. Так, Р. Николс и его коллеги из Медицинской школы Гарвардского университета установили, что у многих больных с синдромом Прадера-Вилли (для этого заболевания характерны умственная отсталость, крайнее ожирение, низкий рост и непропорционально малый размер рук и ног) обе хромосомы 15 унаследованы от матери. Р. Николс, Дж. Кнолл и Ч. Уильямс обнаружили связь с геномным импринтингом синдрома Энгельмана, при котором наблюдаются неадекватная смешливость, резкие судорожные движения и умственная отсталость. У таких больных имеют место частичные делеции унаследованной от матери хромосомы 15, и, в результате этого, полностью функционально активна только отцовская хромосома 15. Эти два синдрома, хотя и столь разные по клинической картине, связаны с различиями в импринтинге одних и тех же генов одной и той же хромосомы.

Геномный импринтинг может играть существенную роль в генезе метастатической онкопатологии у детей, таких злокачественных новообразований как: эмбриональная рабдомиосаркома, опухоль Вильмса (рак почек) и остеосаркома.

Для того чтобы уяснить, каким образом геномный импринтинг может участвовать в развитии вышеуказанных заболеваний, целесообразно кратко изложить известные представления о канцерогенезе на примере генеза рабдомиосаркомы. Считается, что многие виды злокачественных опухолей являются результатом накопления мутаций в определенных генах одной и той же клетки. Например, хромосома 11 несет ген, известный под названием Rb, который относится к семейству генов, называемых рецессивными онкогенами, генами-супрессорами рака или антионкогенами. Лишенная продукта гена

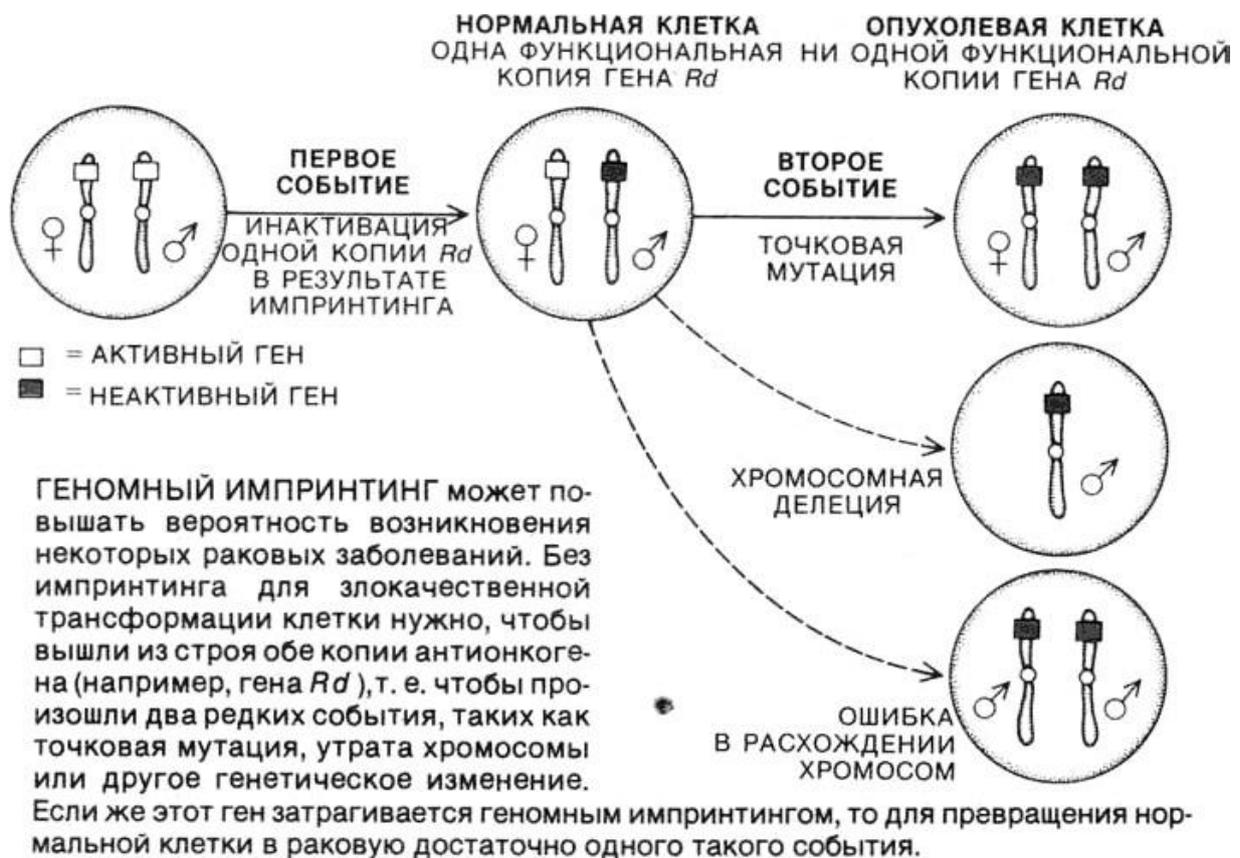
Rd, мышечная клетка претерпевает злокачественную трансформацию и дает начало рабдомиосаркоме. Поскольку в ядре каждой клетки имеются две хромосомы 11, для злокачественной трансформации необходимо, чтобы инактивировались обе копии гена Rd, которые могут быть выведены из строя разными путями. Самый простой – это мутация, изменяющая последовательность нуклеотидов ДНК в самом гене; если такая мутация произошла, то любое дополнительное генетическое событие, в результате которого инактивируется оставшаяся копия Rd, вероятно, приведет к злокачественной трансформации клетки. Нередко это событие заключается в утрате целой хромосомы или в делеции ее части, содержащей данный ген. Х. Скрэбл и У. Кавени из Онкологического института Людвиг в Монреале предложили альтернативный механизм возникновения некоторых видов рака у детей. Предполагается, что первая копия рецессивного онкогена инактивируется не истинной мутацией, а в результате геномного импринтинга, при котором избирательная инактивация генов происходит по-разному у мужчин и у женщин. Вторым событием, которое инициирует злокачественную трансформацию клетки, является, скорее всего, утрата хромосомы или ее части. Согласно этой гипотезе, в клетках рабдомиосаркомы в сохранившейся хромосоме 11 ген Rd должен быть инактивирован в результате импринтинга, причем в большинстве случаев эмбриональной рабдомиосаркомы обе хромосомы 11 должны наследоваться от одного и того же родителя. В лабораториях Г. Сондерса из Онкологического центра М. Д. Андерсона в Хьюстоне, М. Манненса из Амстердамского университета, М. Сазаки из Университета в Киото и ряде других получены данные, свидетельствующие в пользу именно этой гипотезы.

Выяснилось, что при эмбриональной рабдомиосаркоме, опухоли Вильмса и остеосаркоме первая инактивация почти всегда затрагивает рецессивный онкоген, находящийся в отцовской хромосоме. Такие данные подтверждают участие геномного импринтинга в развитии упомянутых видов злокачественных опухолей у детей.

Имеются данные о связи канцерогенеза в детском возрасте с неактивными рецессивными онкогенами отцовского происхождения. Если, например, у всех мужчин ген Rd (антионкоген) подвергается импринтингу и инактивируется, то заболеваемость эмбриональной рабдомиосаркомой должна быть очень высокой, поскольку тогда любое генетическое изменение в гене Rd, унаследованном от матери, приводило бы к появлению в организме раковых клеток. Но поскольку это заболевание встречается редко (им страдает при-

близительно один ребёнок из 20 тыс. детей), маловероятно, что каждый человек наследует от отца неактивный рецессивный онкоген. Данный факт можно объяснить тем, что не у всех мужчин (и, наверное, не у всех женщин) одни и те же гены подвергаются импринтингу и инактивируются. Еще предстоит выяснить, чем могут быть обусловлены такие различия между индивидами.

Предполагается, что существуют один или несколько генов, ответственных за импринтинг (не путать эти гены с генами, которые сами подвергаются геномному импринтингу!). То есть импринтинг следует рассматривать как процесс, определяемый нестрого фиксированной группой генов, которые у особей мужского и женского пола работают по-разному. Поэтому у особей одного пола, но обладающих разными генами, управляющими импринтингом, должны различаться и наборы генов, которые модифицируются в этом процессе. Например, у большинства мужчин ген *Rd* не инактивируется, но в редких случаях у индивидов, которые обладают aberrантным геном, управляющим импринтингом, инактивация гена *Rd* будет происходить (рис. 5.3).



**Рис. 5.3. Влияние импринтинга на вероятность возникновения онкопатологии**

Положение о том, что экспрессия гена или ее отсутствие могут определяться другими генами, по сути, описывает феномен, давно известный в генетике под названием модификации доминантности: многие признаки зависят от активности генов, которые влияют на экспрессию генов, непосредственно определяющих эти признаки. Геномный импринтинг можно считать особым случаем модификации доминантности. Для генов-модификаторов, которые управляют геномным импринтингом, постулируется лишь то необычное свойство, что у представителей разного пола они работают различным образом.

Интересный пример признака, который модифицируется зависимым от пола геномным импринтингом, представляет болезнь Гентингтона. Как уже указывалось, это заболевание наследуется как доминантный признак, т. е. проявляется у каждого человека, унаследовавшего мутантный ген хотя бы от одного из родителей. Приблизительно в 10% случаев болезнь развивается еще до достижения половой зрелости (бывает, что она начинается у ребенка уже в два с половиной года). Установлено, что примерно 90% больных детей с ранним проявлением болезни Хантингтона получают ген, обуславливающий это заболевание, от отца. Ясно, что в этих случаях и дети, и их отцы несут один и тот же ген, ответственный за развитие болезни; однако его модификация в результате отцовского импринтинга приводит к тому, что заболевание проявляется в значительно более раннем возрасте.

Для объяснения генетики болезни Гентингтона выдвигались разнообразные гипотезы; лучше всего имеющиеся данные согласуются с моделью, предложенной Ч. Лэйрдом из Вашингтонского университета. Он предположил, что если различия в возрасте начала болезни Гентингтона отражают мозаицизм в экспрессии гена, обуславливающего заболевание, то этот мозаицизм, вероятно, зависит от генов-модификаторов. Если ген-модификатор действует так, что баланс мозаицизма сдвигается в сторону мутантных клеток и возникает почти полностью мутантная ткань, то заболевание развивается рано; при противоположном действии гена оно проявляется в позднем возрасте (описаны случаи, когда болезнь Гентингтона начиналась у стариков на седьмом десятке.)

Тот факт, что при наследовании гена, обуславливающего заболевание, от отца, в большинстве случаев болезнь начинается в раннем возрасте, Ч. Лэйрд объяснил расположением гена модификатора в X-хромосоме. Поскольку мужчины имеют по одной X-хромосоме, любая аномалия гена-модификатора будет проявляться, а не компенсироваться, как у женщин,

имеющих по две X-хромосомы. Поэтому для мужчины больше вероятность того, что у его потомков баланс мозаицизма окажется сдвинутым в сторону большей доли мутантных клеток в тканях и болезнь разовьется в раннем возрасте. В 10% случаев раннего развития болезни Гентингтона ребенок получает соответствующий ген от матери, а не от отца; этого и следует ожидать, так как хотя и редко, но должны встречаться женщины, у которых ген-модификатор аномален в обеих X-хромосомах.

В последнее время появляются сообщения о наследственных признаках, зависящих от пола родителя, от которого унаследован соответствующий ген. К примеру, король Англии Генрих VIII, поначалу славившийся своей просвещенностью и силой характера, во второй половине жизни превратился в жестокого и мстительного тирана, страдающего хронической подозрительностью и катастрофическим ожирением. Только в 2010 году получено научное обоснование такому превращению: кровь короля содержала специфический Kell-антиген, полученный им по материнской линии от Жаннетты Люксембургской – его прабабки. Генрих VIII страдал синдромом Маклеода – редким генетическим заболеванием, характерным для носителей Kell-антигена. Современные врачи отмечают, что у пациентов с синдромом Маклеода примерно после 37 лет наступает поражение мозга, сердца, нервной системы и частичная атрофия нижних конечностей, а также изменение психического состояния, вплоть до психоза. Кроме того, Kell-антиген позитивность Генриха VIII, привела к тому, что его жены смогли произвести от короля лишь по одному ребенку, а все остальные плоды погибали в результате антиген-несовместимости (своих жен король, как известно, казнил из-за невозможности рождения наследника).

Для одних фенотипических признаков степень экспрессии генов может быть и не важна, но для других она оказывается решающей (например, для инициации злокачественных новообразований или возраста проявления болезни Гентингтона). Одной из наиболее многообещающих областей исследования геномного импринтинга является изучение наследования сложных по патогенезу заболеваний человека. Предполагаемые болезни человека, обусловленные влиянием геномного импринтинга, представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1

## Предполагаемые «болезни импринтинга» у человека

Заболевание	Хромосома	Происхождение
Синдром Адамса–Оливера		Материнское
Болезнь Альцгеймера		Отцовское
Синдром Энгельмена	15	Материнское
Атопия	11	Материнское
Церебральная атаксия		Отцовское
Расщелина губы		Отцовское
Врожденный порок сердца		Материнское
Семейные опухоли клубочков	11	Отцовское
Синдром ломкой X-хромосомы	X	Материнское
Синдром Гольденхара		Материнское
Хорея Гентигтона (ювенильная форма)	4	Отцовское
Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз		Отцовское
	19	Материнское
Злокачественная гипертермия	19	Материнское
Миотоническая дистрофия (врожденная)	6	Материнское
Нарколепсия		Отцовское
Дефекты невральной трубки	17	Материнское
Нейрофиброматоз I	22	Материнское
Нейрофиброматоз II	16	Материнское и отцов-
Поликистоз почек		ское
		Материнское
Поликистоз яичников	15	Отцовское
Синдром Прадера-Вилли		Отцовское
Псориаз	20	Материнское
Псевдогипопаратиреоз		Отцовское
Спиноцеребеллярная атаксия		Материнское
Туберозный склероз	11	Материнское
Синдром Видемана-Беквита	13	Материнское и отцов-
Билатеральная спорадическая ретинобластома		ское
Агенезия почек, аномалии лица	16	Материнское и отцов-
		ское
Синдром лицевых аномалий, микрокрании, аномалии респираторного тракта, гепатомегалии	14	Отцовское
Синдром Сильвера-Рассела	7	Материнское
Синдром умственной отсталости, низкого роста, преждевременного полового созревания	14	Материнское

Таким образом, геномный импринтинг влияет на детерминацию различных признаков у человека, в том числе и психофизиологических характеристик индивида. Если бы для большинства психологических признаков существовала четкая зависимость их проявления от пола родителя, от которого унаследован соответствующий ген, психогенетики, несомненно, заметили бы это. Однако далеко не все признаки человека изучены одинаково подробно; еще предстоит выяснить влияние геномного импринтинга на экспрессию генов, детерминирующих определенные психологические признаки индивида.

### 5.3. Детерминация дифференциации пола и гендерных различий

Понятие «пол» у человека определяется рядом взаимосвязанных компонентов – биологического, психофизиологического и социального, а половое дифференцирование охватывает целый ряд этапов эмбрионального и постнатального развития. Выяснение генетических механизмов дифференциации пола и гендерных различий имеет исключительную важность для понимания особенностей полоролевого поведения и для толкования генеза отклонений в психосексуальной сфере детей, подростков и взрослых.

Биологический пол будущего ребенка генетически формируется в момент оплодотворения (слияния яйцеклетки и сперматозоида) – для человека характерен сингамный тип определения пола. При объединении материнских и отцовских гамет кариотип  $44+XX$  будет определять развитие женского организма, а кариотип  $44+XY$  – мужского. Этот процесс с позиций молекулярной генетики достаточно сложный, и важным является то, что в генотипе мужского организма присутствуют тестостерон-связывающий рецептор и секс-реверсный фактор – именно они обеспечивают специфическое связывание тестостерона, а гены, кодирующие их синтез, находятся именно в Y-хромосоме (ее может дать потомкам только мужчина). В Y-хромосоме содержатся так называемые «голландрические» гены, которые детерминируют все морфофункциональные признаки мужского организма, в том числе психофизиологические характеристики и психологические особенности лиц мужского пола.

До 6-ой недели внутриутробного развития мужские и женские половые железы развиваются из одного недифференцированного зачатка мозгового вещества, а потом у женщин это мозговое вещество трансформируется в

морфоструктуры яичников, а у мужчин – в яички. Гены, детерминирующие дифференцировку зачатка гонад по мужскому типу, содержатся именно в Y-хромосоме. Дифференцирование гонад в яичники в женском организме состоит в том, что гоноциты преобразуются в проовогонии; дифференцирование гонад в яички у мужчин происходит таким образом, что гоноциты преобразуются в сперматогонии, а интерстициальные клетки – в клетки Лейдинга. В эмбриональном периоде яичники не продуцируют половые гормоны, а яички проявляют выраженную андроген-продуцирующую активность. Благодаря этим отличительным особенностям уже в эмбриогенезе совершается дифференцирование пола у девочек и мальчиков в плане формирования как внутренних, так и внешних половых органов. При этом для женского организма процесс такого становления пола не требует продукции специальных гормонов, поскольку такое дифференцирование предопределено генетически – у эмбриона формируются матка, маточные трубы, а на 12–20-й неделе внутриутробного периода образуются влагалище, клитор, большие и малые половые губы, а также преддверие влагалища. В организме мужского эмбриона дифференцирование внутренних половых органов (придатка яичка, семявыводящих протоков, семенных пузырьков) и внешних половых органов (полового члена, мошонки, предстательной железы, мочеиспускательного канала) совершается при обязательном участии андрогенов, в частности, тестостерона. Основным фактором дифференцировки пола при этом выступает тестостерон, продуцируемый в яичках клетками Лейдинга, который начинает функционировать в яичках мужского организма уже на 8–20-ой неделе внутриутробного развития. Первоначально эти клетки начинают своё функционирование под влиянием материнского хорионического гонадотропина, а затем функционируют под влиянием фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов плода. Тестостерон влияет на дифференцировку гонад именно по мужскому типу, поскольку он блокирует циклический центр продукции гонадолиберина в гипоталамусе (в преоптической его части). Это происходит таким образом: андрогены преобразуются в эстрогены, и именно высокая концентрация эстрогенов блокирует активность преоптического нервного центра гипоталамуса в организме мужского пола.

Половое развитие в онтогенезе обеспечивают гонады, которые продуцируют женские половые гормоны – эстрогены (эстрон, эстрадиол, эстриол), и мужские половые гормоны – андрогены, в частности тестостерон; все эти гормоны – стероидной природы и синтезируются из одного предшественника

– холестерина. Регуляция продукции половых гормонов осуществляется гонадолиберин, который синтезируется в гипоталамусе; гонадолиберин контролирует продукцию гипофизом ФСГ и ЛГ. Гонадолиберин продуцирующие нейроны в гипоталамусе располагаются в двух центрах – преоптической и средней частях – эти нервные центры по-разному функционируют в мужском и женском организме.

Нейроны преоптической области осуществляют циклический выброс гонадолиберина, который регулирует половой цикл у женщин: развитие фолликула и желтого тела за счет циклической продукции ФСГ и ЛГ гипофизом. Преоптический нервный центр гипоталамуса начинает функционировать в женском организме с начала полового созревания, а в климактерическом периоде происходит инволюция этого нервного центра. Преоптический центр имеет высокую чувствительность к эстрогенам; при их достаточной продукции яичниками его функционирование блокируется высокими концентрациями эстрогенов, т.е. его регуляция осуществляется по типу обратной связи.

Нейроны аркуатного ядра, расположенного в средней части гипоталамуса, осуществляют постоянную продукцию гонадолиберина – это тонический центр регуляции биосинтеза гонадолиберина; он поддерживает фоновую продукцию этого рилизинг-фактора, и именно эта фоновая активность обеспечивает половое созревание как у женщин, так и у мужчин. Тонический центр в аркуатном ядре гипоталамуса имеет высокую чувствительность к эстрогенам, их высокие концентрации усиливают продукцию гонадолиберина, а низкие концентрации эстрогенов тормозят его продукцию (прямые регуляторные связи).

У мужчин функционирует только один нервный центр в гипоталамусе, расположенный в средней его части – в аркуатном ядре. Блокада преоптического нервного центра, который осуществляет циклический выброс гонадолиберина, происходит еще в период эмбрионального развития мужского организма под влиянием тестостерона. Дифференцировка нейронов гипоталамуса по мужскому типу происходит на 5-6 неделе внутриутробного развития и окончательно завершается в первый год жизни мальчика.

Именно эстрогены регулируют продукцию гонадолиберина как у женщин, так и у мужчин – фоновый уровень гонадолиберина обеспечивает тонический центр в аркуатном ядре гипоталамуса. В мужском организме имеется фермент, который преобразует андрогены в эстрогены, поэтому у мужчин регуляция выброса гонадолиберина также осуществляется при уча-

стии эстрогенов (прямые регуляторные связи). Угнетают продукцию гонадолиберина опиатные пептиды (энкефалины, эндорфины, динарфины), которые вырабатываются в нейроструктурах эмоционального мозга, а также нейротензин, гистамин, мелатонин, половые гормоны. Поэтому усиление выработки опиоидов в результате стрессового перенапряжения может привести к психо-сексуальным нарушениям.

Что касается генотипического пола, то человек относится к типу XX-XY; при гаметогенезе наблюдается типичное менделевское расщепление по половым хромосомам. Пол с генотипом XX называют гомогаметным (у человека – это женский пол), так как у него образуются одинаковые гаметы, содержащие только X-хромосомы, а пол с генотипом XY является гетерогаметным, поскольку половина гамет его содержит X-, а половина – Y-хромосому. В ядрах клеток женского организма одна X-хромосома всегда оказывается в активном состоянии и имеет обычный вид, а другая, как правило, находится в покоящемся состоянии в виде плотного темно-окрашенного тельца, называемого тельцем Бара (факультативный гетерохроматин). В клетках мужского организма тельце Бара нет вовсе, а Y-хромосома является относительно генетически инертной, так как в ней значительно меньше генов. Тем не менее влияние Y-хромосомы на детерминацию пола у человека очень сильное и голландрические гены определяют психофизическое развитие мужского организма. Если нормальный кариотип мужчины – 44+XY и женщины – 44+XX, то особь с кариотипом 44+X оказывается женщиной, а с кариотипом 44+XXY – мужчиной. В обоих случаях особи с искаженными кариотипами проявляют дефекты развития, но пол все же определяется наличием или отсутствием Y-хромосомы. Люди с генотипом 44+XXX представляют собой бесплодную женщину, а с генотипом 44+XXXY являются бесплодными умственно отсталыми мужчинами. Вышеуказанные генотипы возникают в результате нерасхождения половых хромосом, что приводит к нарушениям развития (например, синдром Клайнфельтера с кариотипом 44+XXY).

**Таким образом, в определении и дифференцировке пола у человека взаимодействуют два основных генетических механизма – хромосомные aberrации и, собственно, экспрессия генов. Несмотря на то, что женщины имеют две X-хромосомы, а мужчины – только одну, экспрессия генов X-хромосомы происходит на одинаковом уровне у обоих полов. Это объясняется тем, что у женщин в каждой клетке полностью инактивирована одна X-хромосома (тельце Барра). Как уже указывалось выше, X-**

**хромосома инактивируется на ранней стадии эмбрионального развития, соответствующей времени имплантации, и при этом в клетках женского организма отцовская либо материнская X-хромосомы выключаются случайно. Состояние инактивации данной X-хромосомы наследуется у женщин в ряду последующих клеточных делений. Пол человека представляет собой менделирующий признак в плане наследования, устанавливается он по сингамному типу (в момент оплодотворения яйцеклетки спермием), дифференцировка организмов на мужской и женский пол происходит в раннем онтогенезе, и в большинстве человеческих популяций наблюдается устойчивое незначительное преобладание рождения младенцев мужского пола во всех поколениях.**

Целесообразно остановиться на рассмотрении генетических аспектов гендерных различий, которые предопределены участием мужских и женских генов в детерминации психофизиологических характеристик и психологических особенностей индивида.

Половой импринтинг играет исключительно важную роль в детекции траекторий индивидуального развития в онтогенезе. Он изучался при помощи тонкого метода, основанного на создании «химерных» организмов. Химерами в генетике называют организмы, полученные в результате слияния клеток двух генетически неоднородных организмов. Такое случается в природе, в том числе и у людей, однако человек никогда не догадается, что он является химерой, если не провести детальный генетический анализ. Просто два эмбриональных зачатка на ранних стадиях объединяются и продолжают развитие уже как один организм. Можно рассматривать данный феномен как явление, обратное появлению однойцовых близнецов: вместо двух организмов с одинаковым геномом, получается один организм, клетки которого содержат хромосомы двух разных геномов.

В лабораторных условиях довольно просто получить химерную мышь. Исследователи из Кембриджского университета сумели объединить нормальный эмбрион мыши с эмбрионом, полученным из яйцеклетки с двумя парами материнских хромосом; в результате получился мышонок с невероятно большой головой. В другом эксперименте второй зародыш получали путем слияния двух проядрышек сперматозоидов, т. е. второй эмбрион содержал только отцовские хромосомы. В этот раз химерный мышонок получался с большим телом, но маленькой головой. Кроме того, клетки с материнскими хромосомами были предварительно обработаны особым образом, в результате чего ученые смогли определить особенности клеточного распределения в

эмбрионе. Оказалось, что стриатум, кора головного мозга и гиппокамп у экспериментальной мыши состояли в основном из клеток, управляемых материнскими хромосомами, тогда как такие клетки почти отсутствовали в гипоталамусе. В коре головного мозга, как известно, происходит обработка различных сигналов из окружающего мира и формируются программы поведенческих реакций. Отцовские хромосомы оказались слабо представленными в коре головного мозга, но их было значительно больше в мышечной ткани, а что касается отделов головного мозга, то они оказывали существенное влияние на развитие гипоталамуса и гипофиза. Вышеуказанные области мозга являются морфофункциональной основой лимбической системы, ответственной за инициацию и управление эмоциями. Предполагают, что кора головного мозга берет на себя заботу по общению с родственниками, тогда как гипоталамус выступает совершенно эгоистичным органом, функционирование которого направлено на удовлетворение жизненно важных потребностей индивида.

В 1998 году у мышей был обнаружен еще один ген (*Mest*) с половым импринтингом, который оказывает существенное влияние на материнское поведение мышей. Самки с работающим геном *Mest* ведут себя как примерные матери, а если этот ген не работает, то внешне самка мыши ничем не отличается от своих подруг, пока дело не доходит до появления мышат. Матери из таких самок получают ужасные: они не доводят до конца создание гнезда, не возвращают в гнездо заблудившихся мышат, не следят за их чистотой и вообще мало уделяют им внимания; мышата у таких самок обычно погибают. Известно, что этот ген наследуется по отцовской линии; в организме работает только та версия гена, которая находится на отцовской хромосоме, тогда как материнская версия гена оказывается заблокированной.

Японские ученые во главе с профессором Томохиро Коно подтвердили роль полового импринтинга в регуляции продолжительности жизни животных. Они показали, что если продолжительность жизни обычных мышей составляет 655,5 дня, то мыши с набором исключительно женских хромосом прожили в среднем 841,5 дня. При этом ученые отметили, что эти мыши отличались от контрольных мышей меньшим весом и размерами, однако обладали более сильной иммунной системой, что и способствовало увеличению продолжительности их жизни. По мнению исследователей в развитии самцов заложено «стремление» к силе и увеличению массы тела, тогда как для развития самок важнее всего – их способность производить здоровое потомство.

В настоящее время расшифрован геном мыши и установлено, что он имеет много общих (идентичных) нуклеотидных последовательностей (генов) с геномом человека – это открывает перспективу многих открытий для антропогенетики, онтогенетики и психогенетики.

При исследовании мозга мыши получены данные, что лобные доли развиваются в большей степени под контролем генов матери, тогда как за «работу» гипоталамуса (регулирует продукцию эндокринных желез, определяет инстинктивную направленность полового поведения по мужскому или женскому типу, выполняет функцию мозгового контроля за поддержанием гомеостаза и деятельности внутренних органов) – несут ответственность отцовские гены.

Интересную теорию для объяснения вышеуказанного феномена предложил японский ученый Йох Иваса. Он предположил, что поскольку пол эмбриона устанавливается хромосомой отца (либо хромосомой X, либо хромосомой Y), то именно мужская хромосома X должна работать в женском организме, т. е. особенности женского поведения должны задаваться генами хромосом со стороны отца. Если будет работать еще и женская хромосома X, то эффект феминизации будет проявляться и у сыновей, а у дочерей – с удвоенной силой. Отсюда логично заключить, что поведенческий половой диморфизм может контролироваться мужскими генами.

Подтверждением этой идеи явился естественный эксперимент, описанный Дэвидом Скъюзом с коллегами из Института здоровья ребенка в Лондоне. Д. Скъюз наблюдал восемь девушек и девочек в возрасте от 6 до 25 лет с синдромом Тернера – генетическим заболеванием, вызванным отсутствием части хромосомы X. У мужчин только одна хромосома X, но у женщин их две, и во всех клетках организма работают только доминантные гены X-хромосом. По идее, отсутствие части хромосомы X у женщин с синдромом Тернера не должно вести к большим проблемам. Действительно, женщины с синдромом Тернера могут выглядеть достаточно развитыми как физически, так и умственно, но у них часто возникают проблемы с адаптацией в обществе. Д. Скъюз с коллегами изучили поведение большого числа пациенток с данным синдромом и проследили отличия между теми, кто унаследовал дефектную хромосому от отца, и теми, кто унаследовал ее от матери. Двадцать пять девочек с дефектом в материнской X-хромосоме легче вливались в коллектив и проявляли высокую коммуникабельность и хорошие практические навыки, благодаря чему благополучно налаживались их отношения в социуме, что отличало этих пациенток от девочек с дефектом в

отцовской X-хромосоме. Ученые пришли к выводу о том, что на X-хромосоме есть ген или гены с половым импринтингом, в результате чего эти гены работают только на отцовской хромосоме и всегда исключены из функционирования на материнской. Эти гены оказывают определенное влияние на социальное развитие ребенка, в частности, на его способность правильно оценивать чувства других людей.

Теперь становится ясно, почему аутизм, дислексия и другие проблемы с речевым развитием чаще возникают у мальчиков, чем у девочек. Поскольку у мальчиков только одна X-хромосома, унаследованная от матери, необходимые для оптимального когнитивного развития гены на ней могут быть не только повреждены, но и исключены в результате полового импринтинга.

Еще более важная проблема состоит в разрешении давнего спора, продолжающегося до настоящего времени: что определяет поведенческий половой диморфизм – природа или социальные условия? Одни ученые пытались все свести к наследственности, отрицая роль обучения и социальных традиций, а другие видели во всем влияние социума и отрицали какое-либо наследование поведенческих признаков. Роль обучения и влияние социальных факторов отрицать нельзя, поскольку генотип-средовые взаимодействия являются естественным механизмом функционирования генома человека. Споры ведутся в основном вокруг той проблемы, имеют ли факторы наследственности существенное влияние на поведение мужчины и женщины. Давно известно, что если маленькая девочка, обнаружив красивую куклу, вскрикивает от восхищения, то ее старшие братья издадут такой же крик, когда видят игрушечный трактор или машинку. Такое различие в предпочтении игрушек не может вызываться только скрытым влиянием общества на маленького ребенка – мальчики и девочки уже по своей генетической природе имеют разные склонности и интересы. Мальчики больше склонны к соперничеству, проявляют интерес к машинам, оружию и к активным действиям, а девочек больше интересуют окружающие люди, наряды и общение. Не только социальный уклад ведет к тому, что некоторые мужчины предпочитают азартные игры и экстремальные виды спорта, а женщины – активную светскую жизнь.

Известен один прискорбный случай, произошедший в 1960 году в США. В результате неумело проведенного обрезания у новорожденного мальчика был серьезно поврежден пенис, доктора решили ампутировать его и, для того, чтобы избежать страданий юноши, провели также операцию по смене пола ребенка, превратив его в девочку с помощью хирургического вмешательства и гормональной терапии. Джон стал Джоан и рос (или росла) с

куклами и платьицами, девочка выросла и превратилась в молодую женщину. В 1973 году психолог-фрейдист Джон Моне опубликовал свое заключение о том, что Джоан стала нормально развитой девушкой, и указал на несостоятельность теорий о генетической предопределенности роли мужчины и женщины в обществе. До 1997 года никто не удосужился проверить этот факт. Но когда Милтон Даймонд и Кейт Зигмундсон попытались отыскать Джоан, то они нашли мужчину, счастливого в браке со своей женой. Его история оказалась отличной от той, которую поведал Д. Моне: ребенок при взрослении постоянно чувствовал дискомфорт, желание носить брюки, играть с мальчишками и ходить по-маленькому стоя. Когда ему было 14 лет, родители рассказали о произошедшем несчастье, что мальчик воспринял с чувством облегчения. Он прекратил принимать гормоны, изменил свое имя, снова став Джоном, начал одеваться и вести себя как мужчина, согласился на операцию по удалению груди. В 25 лет он женился на женщине и усыновил ее ребенка. Этот случай стал ярким примером наследования полового поведения вопреки целенаправленному влиянию общества.

К настоящему времени обнаружены не только гены с половым импринтингом, а и гены половых предпочтений, которые детерминируют особенности поло-ролевого и коммуникативного поведения в социуме мужчин и женщин.

Американские ученые из Калифорнийского Университета в ходе уникального исследования вплотную приблизились к пониманию возникновения сексуальной ориентации; они доказали, что таковая зависит от генов матери. У четверти матерей, дети которых стали геем, изменялось функционирование X-хромосом (в исследовании приняло участие 97 матерей геев и 103 матери детей с традиционной ориентацией). Уникальным открытием стало то, что матерей детей с нетрадиционной ориентацией X-хромосомы блокировались практически во всех клетках организма (напоминаем, что женщины имеют две X-хромосомы, причем одна из них постоянно подавляет деятельность другой). По мнению английского ученого Д. Джонсона мужчины рождаются гомосексуалистами, а не становятся ими; склонность к однополю любви закладывается еще во время внутриутробного развития ребенка (как уже указывалось, дифференцировка гипоталамуса по мужскому или женскому типу происходит на 5-6-ом месяце беременности).

Э. Гарднер из Оксфордского университета и Ф. Убеда исследовали влияние геномного импринтинга на эгоистическое или альтруистическое поведение носителей конкретного гена, полученного из яйцеклетки или спер-

матозоида. Эти ученые разработали математическую модель эволюции, имея в виду родовые отношения в семье: исследовалась традиция, согласно которой женщина приходит в дом мужа и воспитывает своих детей среди тех людей, которые не имеют к ней родственного отношения. Такая традиция может приводить к конфликту между отцовскими и материнскими генами, и этот конфликт проявляется в том, что подросток ведет себя в обществе альтруистично или эгоистично. Мужчина, как правило, ведет оседлый образ жизни, ценит своих соседей и доброжелателен к ним, а женщина, по обычаю, переходит из своей семьи в дом мужа и поэтому для нее домочадцы и соседи – чужие люди. В связи с этим, считают, что хорошим соседом станет тот ребенок, кому достались от отца «гены альтруизма»; к примеру, если ребенок находит яблоко, то отцовские гены «подскажут» ему поделиться яблоком с другими детьми, а материнские гены «потребуют» оставить яблоко себе.

Необходимо отметить, что психогенетический подход связан с метапсихологией Юнга в плане существования архитипов личности, которые представляют собой матрицы поло-ролевого поведения в социуме. Для успешного человека характерна способность манипуляции разными архетипами в зависимости от ситуации, в которую попадает индивид, и такая личность выгодно применяет разные способы поведения, адаптируясь и развиваясь в обществе. В сложных стрессовых ситуациях индивид может терять свои генетически детерминированные способности к такой игре, и снижение стрессоустойчивости личности может приводить к психосоматической патологии.

В основе многих психических заболеваний, включая аутизм, паранойю и депрессию может лежать конфликт между генами, унаследованными от отца и матери. Известно, что самцы млекопитающих отключают в своих сперматозоидах многие гены, активная работа которых выгодна матери, но не выгодна эмбриону, тогда как самки, напротив, отключают в своих яйцеклетках гены с противоположным эффектом. К настоящему времени получены факты, которые свидетельствуют о том, что смещение баланса активности генов в «отцовскую» сторону может приводить к аутичному спектру психопатических расстройств, а в «материнскую» – к паранойе, депрессии и психозам.

Британский социолог К. Бедкок и канадский биолог Б. Кресли предприняли смелую попытку дать единое объяснение широкому спектру психопатических отклонений, включая аутизм, паранойю, депрессию, шизофрению и различные психозы. Давно известно, что эти заболевания в значительной степени имеют наследственную природу, однако закономерно-

сти их наследования не всегда укладываются в стандартные генетические модели. Вышеуказанные учёные справедливо предположили, что причины возникновения этих психопатических отклонений кроются не столько в самих генах, которые ребёнок получает от отца и матери, сколько в балансе активности (экспрессии) этих генов. Эпигенетический геномный половой импринтинг, как уже указывалось, не связан с изменением основной структуры генов, и объясняет развитие конфликта интересов между полами. Между матерью и будущим ребенком во время внутриутробного развития складывается отчасти антагонистические отношения: эмбрион старается «высосать» из матери побольше питательных соков, а мать старается сохранить силы и здоровье, чтобы в будущем иметь возможность родить и других детей. В общем случае отец в этом конфликте полов – на стороне ребенка.

В сперматозоидах отключаются те гены, которые защищают мать от чрезмерных притязаний эмбриона, а у матери – наоборот, в яйцеклетках отключаются те гены, которые могут эти притязания усилить. Например, зародыш человека получает и от отца, и от матери по одной копии гена IGF2, который кодирует белок, обеспечивающий быстрый рост; в норме отцовская копия этого гена активна, а материнская отключена. В данном случае, как и во многих других, геномный половой импринтинг работает точно в соответствии с вышеуказанным положением: мать, отключая в своих яйцеклетках ген IGF2, старается притормозить рост ребенка, и, тем самым, облегчить себе жизнь во время беременности, родов и грудного вскармливания; отец же, снабжая ребенка активной копией этого гена, напротив, старается ускорить рост эмбриона вопреки «корыстным» интересам матери.

Таким образом, материнские и отцовские гены в организме будущего ребенка играют в игру, напоминающую перетягивание каната: в результате этой игры в ходе эволюции устанавливается некий баланс, обеспечивающий нормальное развитие эмбриона. Нарушение этого баланса чревато неприятными последствиями. Так, если у зародыша активными оказываются обе копии гена IGF2 (происходит сдвиг баланса активности в отцовскую сторону), ребенок будет страдать синдромом Беквита-Видемана, для которого характерен резко увеличенный рост ребенка при рождении и чрезмерно быстрый рост некоторых органов. Дети, у которых баланс смещен в материнскую сторону (отключены обе копии гена IGF2), страдают синдромом Сильвера-Рассела, характерным признаком которого является замедленный рост.

**Следует заключить, что необходимо дальнейшее детальное изучение всех генов человека, которые подвергаются родительскому**

импринтингу, и актуальным является выявление функций этих генов в плане детерминации фенотипических особенностей личности и гендерных различий. Исследовательская работа в этом актуальном направлении продвигается весьма успешно, методы исследований в антропогенетике быстро совершенствуются, поэтому вполне ожидаемым является прогресс в этой социально важной области знаний.

#### **5.4. Современные методы изучения наследования фенотипических признаков человека**

Современная антропология и клиническая генетика получила бурное развитие благодаря расширению в последние годы расширению сети генетических консультаций и медицинских центров пренатальной диагностики. Серьезным стимулом для развития исследований в области формальной и популяционной генетики человека стала общая компьютеризация научных и клинических учреждений. Однако, несмотря на общепризнанные успехи, генетика человека еще не достигла многих желаемых результатов. Многие достижения молекулярной генетики еще не используются по отношению к человеку, а психология и другие социальные науки получили хоть и существенную, но еще недостаточную генетическую основу. Вместе с тем быстрое развитие антропогенетики в последние десятилетия привело к широкому междисциплинарному взаимодействию: кроме общей, молекулярной генетики и цитогенетики, особенно тесные связи сложились с клеточной биологией, биохимией, иммунологией, фармакологией и с такими клиническими дисциплинами как педиатрия, акушерство, офтальмология, дерматология, неврология и психиатрия.

Возрастающий интерес антропогенетиков к таким проблемам, как генетические аспекты соматических заболеваний и психопатических расстройств, индивидуальной реактивности на действие стрессовых факторов и к другим актуальным проблемам предопределяет дальнейшее сближение и плодотворное сотрудничество различных отраслей естествознания и комплекса наук о Человеке. Современная антропогенетика удачно использует как традиционные методы, сложившиеся во времена Ф. Гальтона и развития менделизма, так и новейшие методы цитогенетики, молекулярной биологии, биохимии и других наук.

При проведении антропогенетических исследований наиболее используемыми являются такие методы:

- 1) генеалогический или метод анализа родословных;
- 2) метод sibсов, включая близнецовый метод;
- 3) цитогенетический;
- 4) биохимический;
- 5) молекулярно-генетический;
- б) онтогенетический;
- 7) популяционный.

Каждый из этих методов, отдельно взятый, имеет свои преимущества и недостатки; максимально информативным является сочетание методов и сравнительная оценка полученных результатов. Совместными усилиями специалистов различных отраслей генетики уже подробно исследовано более 1000 генов человека, большинство из которых локализовано в конкретных районах определенных хромосом; для многих генов выяснены механизмы их участия в проявлении тех или других особенностей фенотипа.

**Генеалогический анализ** предоставляет возможность избежать трудности, которые возникают в связи с невозможностью скрещиваний и малочисленностью детей в семье. При наличии генеалогических сведений можно, используя данные нескольких семей, определить тип наследования а также его моногенность или полигенность. Как правило, генеалогический анализ является отправной точкой при проведении медикогенетического консультирования и используется не только с диагностической, а и с прогностической целью.

Для реализации генеалогического метода необходимо, прежде всего, составить родословную; для этого существуют стандартные методики, общепринятая терминология и обозначения, часть которых была использована в рис. 3.1, 3.3, 3.5, 3.6.

Тот индивид, с которого начинается исследование, называется **пробандом** (на него в схемах указывает стрелочка снизу), родные братья и сестры – **сибсами**. Каждый представитель родословной имеет свой шифр, который состоит из римской цифры (номер поколения) и арабской (номер индивида).

После составления родословной (к которому следует отнести очень скрупулезно), начинается собственно генеалогический анализ, который требует критического осмысления. Его цель – дать заключение о генетической обусловленности фенотипических признаков и определить тип их наследования. В зависимости от локализации мутантных генов и особенностей генных

взаимодействий, напоминаем, что различают такие важнейшие типы наследования моногенных признаков (в том числе и наследственных болезней) человека:

- 1) аутосомно-доминантный (если ген локализуется в аутосоме и является доминантным);
- 2) аутосомно-рецессивный (если ген находится в аутосоме и является рецессивным);
- 3) аутосомно-кодминантный (если аллельные гены кодминантны и находятся в гомологичных аутосомах);
- 4) X-сцепленный доминантный (если доминантный ген локализуется в X-хромосоме);
- 5) X-сцепленный рецессивный (рецессивный ген локализуется в X-хромосоме);
- 6) Y-сцепленный тип (если гены кодируют голландрические признаки);
- 7) цитоплазматический тип наследования (признаки определяются генами цитоплазмы).

Иногда встречаются данные о родословных, которые трудно согласовать с любым из приведенных типов наследования. Это возможно в случаях аномальной сегрегации (элиминация больных потомков), недостаточности сведений о взаимодействии генов, а также об экспрессивности и пенетрантности отдельных признаков у человека. Анализ родословной следует проводить с учетом возможности возникновения у людей фенкопий мутаций под влиянием экзогенных факторов. Достоверность выводов зависит от численности и качественного состава выборки, на основе которой составлена родословная.

Приводим пример расчета типа наследования при условии полной регистрации, то есть когда родословная охватывает все семьи с детьми-носителями данного признака. В этом случае используют простой метод sibсов (метод Вайнберга), в основе которого лежит определение соотношения количества sibсов пробанда (носителя признака) ко всем детям в семье:

$$P = \sum V (V-1) / \sum V (S-1),$$

где  $V$  – количество носителей данного признака (или болезни) в каждой семье,  $S$  – количество всех детей в данной семье,  $\Sigma$  – знак суммы результатов, полученных по отдельным семьям.

Если сравнить полученную величину с той, которая теоретически ожидается при том или ином типе наследования, то можно определить, какой именно (доминантный или рецессивный) ген детерминирует данный признак.

При анализе родословных с неполной регистрацией семей используются другие методы количественной оценки.

**Близнецовый метод.** Основателем метода по праву считают Ф. Гальтона и этот метод используется для выяснения наследственной обусловленности исследуемых признаков. В основе метода лежит тот факт, что монозиготные (МЗ) близнецы развиваются из одной зиготы; генетически они идентичны, а их фенотипические отличия объясняются влиянием факторов среды. Появление МЗ близнецов – достаточно редкое в человеческих популяциях явление, особенно если близнецов больше двух (известны случаи одновременного рождения пятерых однояйцевых близнецов). Чтобы выяснить факт генетической детерминации признака, а также степень его изменчивости в зависимости от среды, необходимо определить меру схожести (*конкордантности*) и степень отличия (*дискордантности*) МЗ близнецов. Поскольку дизиготные (ДЗ) близнецы, равно как и монозиготные, развиваются примерно в одинаковых условиях, но имеют лишь половину общих по происхождению генов, их используют в качестве контроля. Вполне понятно, что у МЗ близнецов конкордантность значительно выше, чем у ДЗ близнецов, однако степень схожести для разных признаков неодинакова – это дает возможность выяснить роль генотипа и среды в детерминации определенного признака.

Для объективной оценки роли наследственности в развитии признака предложено несколько количественных методов. Один из них – проведение расчетов по следующей формуле:

$$H / C = (100 - b) - (100 - a) / 100 - a,$$

где  $H / C$  – отношение значения влияния наследственности к значению воздействия среды;  $a$  – процент конкордантности у МЗ близнецов,  $b$  – % конкордантности у разнояйцевых (ДЗ) близнецов одного пола (табл. 5.2).

Наиболее информативным является соотношение конкордантности МЗ и ДЗ близнецов: чем больше величина этого показателя, тем значительнее вклад генетического фактора в развитие исследуемого признака.

Высокая конкордантность сама по себе ещё не свидетельствует о значительном влиянии генетических факторов на проявление болезни или на формирование предрасположенности к ней; для такого вывода необходима значительная разница между показателями конкордантности МЗ и ДЗ близнецов. Например, почти каждый ребенок может переболеть корью, и показатели конкордантности у МЗ и ДЗ близнецов по этой болезни высокие. Это говорит о том, что генетические факторы почти не оказывают влияния на формирование пред-

расположенности к этой болезни. Более информативным является соотношение конкордантности ДЗ и МЗ близнецов; чем выше это соотношение, тем значительнее доля генетического фактора в развитии исследуемого признака.

Таблица 5.2

**Конкордантность монозиготных (МЗ) и дизиготных (ДЗ) близнецов при некоторых болезнях**

Патология	Конкордантность у близнецов, %		Отношение конкордантности, МЗ/ДЗ
	МЗ	ДЗ	
Синдром Дауна	89,0	7,0	12,6
Эпилепсия	67,0	3,0	22,3
Шизофрения	80,0	13,0	6,7
Диабет	55,8	11,4	4,9
Гиперфункция щитовидки	47,0	3,1	15,1
Врожденный вывих бедра	41,4	2,8	14,8
Косолапость	22,9	2,3	10,0
Онкопатология	17,4	10,8	1,6
Псориаз	61,0	13,0	4,7
Туберкулез	51,6	22,2	2,3
Саркоидоз	50,0	8,5	5,9
Корь	97,4	94,3	1,0
Скарлатина	54,6	47,1	1,2
Пневмония	32,2	18,2	1,8

Высокая конкордантность сама по себе ещё не свидетельствует о значительном влиянии генетических факторов на проявление болезни или на формирование предрасположенности к ней; для такого вывода необходима значительная разница между показателями конкордантности МЗ и ДЗ близнецов. Например, почти каждый ребенок может переболеть корью, и показатели конкордантности у МЗ и ДЗ близнецов по этой болезни высокие. Это говорит о том, что генетические факторы почти не оказывают влияния на формирование предрасположенности к этой болезни. Более информативным является соотношение конкордантности ДЗ и МЗ близнецов; чем выше это соотношение, тем значительнее доля генетического фактора в развитии исследуемого признака.

Конкордантность у МЗ близнецов значительно выше, чем у ДЗ, при ряде психических заболеваний (шизофрения, маниакально-депрессивный

психоз, эпилепсия), заболеваниях скелета (косопласть, врожденный вывих бедра), внутренних органов (врожденный стеноз привратника, расщепление верхней губы, сахарный диабет), ряде инфекционных заболеваний (инфекционный гепатит, полиомиелит, туберкулез лёгких и др.).

Выявлена конкордантность по склонности к совершению различных асоциальных поступков (у МЗ близнецов – 70%, у ДЗ – 34 %), по коэффициенту интеллектуальности (индекс IQ), по ряду особенностей психики. Для МЗ близнецов описано много случаев одновременных заболеваний и даже смерти в один день от одной и той же причины: это свидетельствует в пользу того, что продолжительность жизни в значительной мере определяется наследственностью.

Близнецовый метод дает очень ценную информацию при исследованиях морфофункциональных, биохимических, психофизиологических и психологических признаков. Поскольку близнецы воспитываются приблизительно в одинаковых условиях, общие черты их поведения, включая и асоциальные проявления, могут быть также следствием схожего микроокружения в детстве. Классическим методом психогенетики является метод разлученных близнецов, при котором проводят сравнительную оценку поведения МЗ близнецов, разлученных в детстве и воспитанных в различных условиях (так изучают влияние средовых факторов на развитие психологических признаков).

Ограничения близнецового метода заключаются в том, что близнецы и однояйцовые имеют свои физиологические и психологические особенности и составляют самостоятельные социальные группы. Необходимо отметить, что использование близнецового метода следует сочетать с тщательным обследованием близнецов цитогенетическими, биохимическими и другими методами.

**Цитогенетический метод** используют для исследования признаков, которые объясняются анеупloidией и другими хромосомными aberrациями. Благодаря разработке методов культивирования клеток человека *in vitro*, а также использования дифференциальной окраски хромосом, можно получить ценную информацию как в период митоза, так и при исследовании интерфазных клеток. С целью пренатальной диагностики, а также в спортивной и судебной медицине определяют наличие в клетках телец Барра или полового хроматина, что дает возможность установить генетический пол индивида.

Количество телец полового хроматина в клетке отвечает формуле:

$$B = X - P / 2,$$

где B – число телец Барра, X – число X-хромосом, P – ploидность.

Цитологический метод в настоящее время получил новые возможности в сочетании с методами гибридизации соматических клеток, биохимическими методами определения ферментов, рестрикционным анализом ДНК хромосом, использованием радиоактивных ДНК-зондов и др. Такое сочетание методов привело к возникновению нового научного направления – *молекулярной цитогенетики*; именно с этим направлением связаны основные успехи антропогенетики в последние десятилетия.

**Популяционный метод** позволяет получить информацию о степени гетерозиготности и полиморфизма человеческих популяций, а также выявить отличия между разными популяциями людей по частоте встречаемости отдельных аллельных генов.

В популяциях человека, более чем в популяциях других организмов, в гетерозиготном состоянии содержится много мутантных рецессивных аллелей, что обуславливает появление разных наследственных болезней, которые вместе с другими генетическими изменениями составляют генетическое бремя популяций, что необходимо учитывать при решении социально-психологических и медицинских проблем. Частота перехода рецессивных аллелей в гомозиготное состояние значительно возрастает с увеличением степени инбридинга; именно поэтому рождаемость детей с наследственными аномалиями значительно возрастает при близкородственных браках.

Источником генетического бремени популяций человека являются спонтанные мутации, а также мутации, индуцированные факторами внешней среды, среди которых все возрастающее значение приобретают антропогенные. Частоту возникновения генных мутаций (спонтанных и индуцированных) определяют двумя разными методами – прямым и косвенным.

*Прямой метод* применяется в случае доминантных мутаций, которые в популяциях людей чаще всего проявляют неполное доминирование. При этом учитывается количество детей с данным доминантным признаком, которые родились у генетически здоровых родителей. Метод дает правильный результат лишь при определенных условиях, среди которых следует назвать необходимость полной пенетрантности и моногенного наследования исследуемого признака.

Суть прямого метода сводится к определению частоты появления в популяции изолированных случаев мутантного фенотипа (их называют спорадическими случаями). Поскольку организм имеет двойной набор генов, то для расчета частоты мутирования на один локус необходимо удвоить общее количество обследованных:  $U=M/2N$ , где  $U$  – частота возникновения

доминантных мутаций,  $M$  – количество мутантных фенотипов,  $N$  – количество обследованных особей.

Определение частоты хромосомных и геномных перестроек совпадает с прямым методом определения доминантных мутаций. В большинстве случаев хромосомные болезни являются следствиями вновь появившихся мутаций, а не наследования их от родителей. Если болезнь наследственная (это устанавливается исследованием хромосом родителей), то такие случаи при определении частоты мутаций принимаются во внимание.

*Косвенный или опосредованный метод* определения частоты генных мутаций основан на том, что с течением поколений в популяции устанавливается равновесие между возникновением вредных аллелей данного гена и их изъятием элиминирующим отбором. Скорость достижения такого равновесия зависит от частоты мутирования гена и степени снижения репродуктивной способности носителей мутантных генов. Это дает возможность определить частоту возникновения исследуемой мутации, исходя из данных о судьбе части ее носителей в популяции. При этом частота разных типов мутаций рассчитывается по формулам:

$$\text{для доминантных мутаций — } U = \frac{1}{2} (1 - f) x,$$

$$\text{для рецессивных аутосомных — } U = (1 - f) x,$$

$$\text{для рецессивных X-хромосомных — } U = \frac{1}{3} (1 - f) x,$$

$$\text{для доминантных X-хромосомных — } U = \frac{2}{3} (1 - f) x,$$

$$\text{для Y-хромосомных — } U = (1 - f) x',$$

где  $U$  – частота возникновения мутаций;  $f$  – репродуктивная способность носителей мутаций, отнесенная к таковой немутантных сибсов;  $x$  – судьба носителей мутации в популяциях;  $x'$  – отношения количества мужчин-носителей мутации к общему количеству мужчин в популяции.

Рассмотрим на конкретном примере, как применяются эти два метода для определения частоты мутаций у человека. Пусть среди 94075 новорожденных было 10 карликов-хондродистрофиков (доминантная моногибридно наследуемая аномалия). У двоих из них один из родителей имел такую же аномалию, а другие восемь родились от здоровых родителей, т.е. патология возникла вследствие мутации. Расчет прямым методом показывает, что каждый такой мутант приходится приблизительно на 12 000 здоровых детей, а это отвечает возникновению мутантного аллеля на 24 000 нормальных. Итак, частота мутации хондродистрофии составляет около  $4,2 \times 10^{-5}$  гамет в поколении. Приблизительно такую же величину можно получить, определяя частоту этой мутации косвенным методом при помощи приведенной выше формулы. Сле-

дует отметить, что частоту рецессивных мутаций, которые не проявляются у гетерозигот, в популяциях можно определить только косвенным методом.

В целом частота разных мутаций у человека чаще всего колеблется в пределах от  $1 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-5}$  на локус в поколение. Что касается частоты хромосомных aberrаций и геномных изменений, то таковая превышает частоту генных мутаций. Например, нерасхождение 21-ой пары хромосом, приводящей к синдрому Дауна, составляет около 1%; количество детей с этим синдромом снижено из-за высокого уровня летальности зигот с подобными хромосомными аномалиями.

Известно, что у человека приблизительно в 7,5 % всех беременностей наблюдается хромосомная патология плода, которая заканчивается произвольным выкидышем на 2-6 неделе беременности. Среди хромосомных мутаций среди живорожденных младенцев преобладают аномалии количества X-хромосом и трисомии по 21-й хромосоме: первые из них распознаются по количеству телец Бара в клеточных ядрах, а трисомия по 21-й паре (болезнь Дауна) обнаруживается клинически даже по виду ребенка.

Для популяций человека характерны значительная гетерозиготность и высокий полиморфизм; методы популяционной генетики дают возможность количественно определить их наличие и установить конкретную дислокацию в локусах хромосом.

**Онтогенетический метод** предназначен для решения актуальных проблем генетики человека в таких случаях, когда нормативные или патологические признаки формируются в процессе индивидуального развития. Известно, что некоторые наследственные заболевания проявляются лишь в определенном возрасте, например хорея Гентингтона, которая наследуется как аутосомно-доминантный признак и обнаруживается уже в детородном возрасте. К такой же категории наследственных заболеваний относят старческое слабоумие (болезнь Альцгеймера) и рассеянный склероз.

**Кариотипирование** (методы исследования хромосом человека). Препараты хромосом человека получают чаще всего из клеток костного мозга, клеток крови человека или используют для этого культуру фибробластов. Наиболее простым и надёжным является метод культивирования лимфоцитов. Пункция костного мозга или биопсия кожи для культивирования фибробластов технически являются более сложными процедурами, однако препараты из клеток костного мозга дают возможность изучения митозов *in vivo*, то есть прижизненно.

В крови людей (кроме больных лейкозами) специализированные клетки, которые находятся в состоянии деления, обнаружить практически невозможно, но, тем не менее, изучение митоза клеток можно исследовать при искусственной стимуляции с помощью определенных митогенов (стимуляторов деления Т- или В-лимфоцитов). При помощи Т-митогена фитогемаглютинаина (ФГА) изучают митотическую активность Т-лимфоцитов; после инкубации в присутствии неспецифического Т-митогена ФГА в Т-лимфоцитах через 24 часа начинается синтез ДНК, и через 72 часа изготавливают препараты для изучения хромосом человека. Чтобы остановить деление клеток в прометафазе, блокируют образование веретена деления веществами с колхициноподобным действием. Для окрашивания препаратов чаще всего используют красители Романовского-Гимзы и азур-эозин (можно воспользоваться ацетоарсеином или ацеткармином) – эти красители окрашивают хромосомы целиком, равномерно и интенсивно.

Для диагностики хромосомных аномалий вполне достаточно методов изучения митотического деления клеток, но для количественного определения содержания ДНК в хромосомах используют окраску по Фельгену. Для более детальной информации о структуре хромосом, идентификации отдельных хромосом и их сегментов применяют разнообразные способы дифференцированной окраски (все методы такой окраски в принципе и проявляют одни и те же структуры, но каждый из них проявляет специфичность по отношению к определенным сегментам хромосом).

Принято нумеровать хромосомы от 1 до 23 и располагать их в порядке уменьшения длины и в зависимости от положения центромеры (см. рис. 2.11). На стандартно приготовленных и равномерно окрашенных препаратах хромосом форма их определяется как отношение длины короткого плеча к длине всей хромосомы, принятой за 100 % (*центромерный индекс*). Половые хромосомы обозначаются латинскими буквами X и Y; при кариотипировании их представляют последними. Аутосомы распределяют на 7 групп, которые различаются между собой длиной и формой хромосом; их обозначают буквами английского алфавита, начиная с A. Плечи хромосом обозначают латинскими буквами – p (короткое плечо) и q (длинное плечо). Плечи делятся на районы, границами которых служат постоянные и четкие морфологические маркеры, а районы содержат сегменты – участки хромосом, которые отличаются от соседних интенсивностью окраски. Районы и сегменты нумеруют арабскими цифрами – от центромеры к теломере в отдельности для каждого плеча.

Благодаря современному методу *цитофлуориметрии*, идентификация и количественный анализ хромосом значительно ускорились. Данный аппаратный метод имеет важные преимущества: он является автоматическим, исключает элемент субъективности и позволяет ускорить проведение исследований. Некоторые виды хромосомных aberrаций можно идентифицировать только с помощью цитофлуориметрии. Кроме того, этот метод позволяет препаративно разделить хромосомы, и, при наличии специфических зондов, реализуется возможность исследования структуры отдельных генов. При этом ген можно локализовать в хромосоме путем гибридизации *in situ*, размножить его (клонировать) и секвестрировать. По данной схеме удаётся исследовать генетический материал и некодирующих участков гена. В настоящее время на базе таких исследований созданы геномные библиотеки ДНК. Генетический анализ с помощью *двухлучевой цитофлуориметрии* хромосомы благодаря учету максимума флуоресценции в разных спектрах освещения позволяет выстраивать двумерное изображение хромосомы, что облегчает ее идентификацию.

## 5.5. Картирование генов генома человека

Гаплоидный геном содержит  $3 \times 10^9$  пар нуклеотидов; повторяющиеся последовательности ДНК составляют ~30%, количество копий колеблется от единиц до нескольких тысяч. Приблизительно  $2 \times 10^9$  п.н. представляют собой уникальные последовательности ДНК, которые являются одиночными копиями.

Ядерная ДНК человека организована таким образом, что в ней уникальные последовательности длиной 1-2 тыс. п.н. рассеяны между малыми и среднечастотными последовательностями длиной 0,1-0,3 тыс. п.н. Высокочастотные повторы расположены, прежде всего, в области центромер и вторичных перетяжек, составляя так называемый конститутивный хроматин. У человека найдены рассеянные по геному повторы, которые содержат *на-линдромные последовательности* и их следует рассматривать как *аналоги мобильных генетических элементов*. Например, онкогены имеют структурную гомологию с клеточными РНК-вирусами; в ДНК человека есть подобные ретровирусам повторы.

Исследования уникальных сегментов генома методами классической цитогенетики показали, что они проявляют свойства эухроматина, и именно в них при определенных условиях образуются петли разной протяженности.

Способные к транскрипции такие последовательности ДНК (собственно гены) локализованы, главным образом, в уникальных районах хромосомы, которые отвечают светлым G-сегментам и темным R-сегментам. Последовательности, которые кодируют р-РНК, расположены в районах ядрышковых организаторов (короткое плечо акроцентричных хромосом 13-15, 21 и 22).

Геном человека кодирует приблизительно 130 000 индивидуальных полипептидов; количество разных структурных генов может значительно меньше (50 000-100 000), но средний уровень их повторяемости в геноме является более высоким.

Картирование десятков тысяч генов человека представляет собой чрезвычайно сложную задачу, но она облегчается тем, что некоторые гены, имеющие сходное предназначение собраны в группы – так называемые *кластеры*. Кластерно расположенные гены ответственны за синтез белков глобинового семейства, белков главного комплекса гистосовместимости, иммуноглобулинов, определенных гормонов и нейромедиаторов.

К настоящему времени идентифицированы десятки сотен генов человека в плане определения их функционального предназначения, но это не более 5% от их общего числа. Для подавляющего большинства известных генов найдены альтернативные аллели, наличие которых в геноме связывают с наследственными заболеваниями или аномалиями развития. Известны мутантные гены, которые кодируют синтез белков групп крови, разные органоспецифические антигены, иммуноглобулины, ферменты, гормоны, нейромедиаторы и др.

На протяжении долгих десятилетий картирование человеческого генома продвигалось очень медленно, но сейчас применение генно-инженерных подходов позволяет успешно решать сложную задачу получения полной карты генома человека в рамках национальных и международных научных проектов.

Величина генома человека, выраженная в единицах рекомбинации, составляет 3 000 сантиморганов (сМ), то есть 130 сМ в среднем на 1 хромосому; современные методы окраски хромосом позволили обнаружить до 1 000 полос на всех 23-х хромосомах человека, а одна полоса, которая выявляется цитогенетически, отвечает 2 сМ. Генноинженерные методы имеют значительно большую разрешительную способность в плане картирования последовательностей ДНК протяженностью от нескольких пар нуклеотидов до 100 000 п.н., что отвечает приблизительно 0,03 от размера полосы окрашивания (0,1 сМ).

Следует отметить, что ещё до появления современных методов картирования генов предпринимались успешные попытки отнести гены, детерминирующие развитие наследственных заболеваний, к той или иной хромосоме особенностей наследования этих болезней в исследуемых родословных. Например, ген, ответственный за цветовую слепоту, был локализован в X-хромосоме еще в 1911 году; выявление особенностей наследования генов, сцепленных с X-хромосомой, позволило локализовать в этой группе сцепления более 100 локусов.

Картирование аутомсомных генов значительно ускорилось после того, как было доказано их сцепление с другими генами, точную локализацию которых удалось установить *методами генетики соматических клеток*. Эти методы целесообразно применять в сочетании с другими подходами – анализом родословных, использованием меченых ДНК-зондов, гибридизацией нуклеиновых кислот и другими.

Необходимо указать, что при картировании генов используются подходы цитогенетического и молекулярно-генетического методов.

***Картирование генов методами гибридизации клеток в культуре.*** Исследования проводят на гибридных клетках, которые содержат геномы обоих родительских форм (два ядра таких клеток сливаются в одно и получается *синкарион*). На протяжении первых делений гибридной клетки (например, мыши и человека) хромосомы одного из объединенных наборов быстро теряются (элиминации подвергается большая часть генома человека). Тогда, через десятки поколений, возможно получить геномный набор мыши и уменьшенное количество хромосом человека; некоторые из гибридных клеток удерживают лишь 1-2 пары хромосом человека. Потери хромосом человека гибридными клетками облегчают картирование генов в этих хромосомах. При наличии сведений о том, что определенную хромосому человека можно связать со способностью гибридной клетки синтезировать конкретный белок, то оказывается вполне достоверным, что ген, кодирующий синтез этого белка, принадлежит именно этой группе сцепления.

Для того, чтобы воспользоваться этим методом и отнести испытательный локус к определенной хромосоме человека, необходимо придерживаться таких двух правил: 1) следует иметь четкие критерии идентификации данной хромосомы человека в гибридной клетке; 2) исследуемый признак, который детерминируется данной хромосомой человека, должен легко быть отличным от аналогичного признака другого вида (в данном случае – мыши). Например, мутантная лактатдегидрогеназа клеток человека и соответствующую

ший фермент клеток мыши разделяются методом электрофореза, поэтому их легко различать в гибридных клетках.

Сцепление генов в соматических клеток называют *синтезией* (греч. «син» – вместе, «тен» – поддерживать). Этот термин введен для того, чтобы отличать данные о хромосомной локализации генов, полученных в опытах на соматических клетках от данных по сцеплению генов, полученных путем анализа родословных. Для отнесения конкретного локуса к определенной хромосоме используют селективные методы, которые дают возможность отбора из всей популяции гибридных клеток стабильных линий, которые содержат экспериментальные гены и хромосомы, подлежащие изучению.

Если свободные хромосомы прибавить к культуре клеток мыши, то гибридные клетки могут поглощать путем *эндоцитоза* целые хромосомы человека, которые в реципиентной клетке разрушаются на фрагменты. Эти фрагменты могут встраиваться в хромосомы мыши и экспрессироваться в гибридных клетках. Такой перенос генетического материала от донора в хромосомы реципиента называют *трансформацией*. Картирование гена в определенной области хромосомы человека возможно осуществить при условии, когда этот ген в трансформированной клетке хорошо экспрессируется, а встроенный элемент хромосомы можно идентифицировать цитологически. Последовательность генов и их относительное сцепление можно изучать по частоте *контрансформации* этих генов (определяется частота совместного встраивания двух или большего количества генов в геном реципиентной клетки). Чем больше частота контрансформации, тем меньше расстояние между исследуемыми генами человека.

***Картирование генов методами хромосомных перестроек.*** После первоначального этапа установления принадлежности гена той или другой хромосоме необходимо определить последовательность расположения генов и их точную локализацию. В этом плане надежную информацию дают методы генетики соматических клеток в сочетании с цитогенетическим анализом и параллельным изучением фенотипических проявлений хромосомных перестроек – делеций, транслокаций, дупликаций. Такие перестройки часто возникают в культуре клеток генетически нормальных доноров. В случае транслокации маркированный ген переносится в другую хромосому, сохранение которой в культуре гибридных клеток сопровождается сохранением соответствующей функции гена из-за потери этими клетками всех других хромосом человека. Например, если в гибридных клетках сохраняется лишь хромосома 14, которая в результате транслокации несет длинное плечо X-

хромосомы, то в таких клетках наблюдается экспрессия трех генов, локализованных в X-хромосоме: фосфорибозилгипоксантин-трансферазы, фосфоглицерат-киназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Дупликация гена, как правило, сопровождается изменением уровня накопления соответствующего белка, что в сочетании с данными цитогенетических исследований помогает картировать соответствующий ген.

**Картирование генов методом ДНК-зондов.** В основе одного из методов молекулярной генетики лежит метод использования ДНК-зондов, который заключается в использовании обратной транскрипции на матрицах  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобиновых и-РНК. Эти зонды образуют стабильные дуплексы с комплементарными последовательностями ДНК человека в условиях денатурации и последующей ренатурации молекул *in vitro*. Например, сочетание этого метода с методами генетики соматических клеток и кариологическим анализом позволило установить, что гены  $\beta$ -глобинового семейства расположены в хромосоме 11, а  $\alpha$ -глобиновые гены – в хромосоме 16. Гены относят к определенной хромосоме человека на основании установленной корреляции между наличием данной хромосомы в клетках гибридной линии и соответствующей ДНК-зонду полосы на радиоавтографе, который регистрирует радиоактивно меченые нуклеотиды.

Решению основной задачи – полному картированию генома человека – способствовало создание библиотек ДНК (геномных библиотек). Библиотеки ДНК, созданные на матрицах и-РНК различного происхождения, содержат преимущественно уникальные последовательно активно функционирующих структурных генов, а также последовательности ДНК из их ближайшего окружения. Эти библиотеки используют для выявления соответствующих генов в хромосомах; геномные библиотеки получают путем фракционирования тотальной ДНК рестрикционными эндонуклеазами и последующего клонирования отдельных рестриктов.

Нередко в границах определенной последовательности ДНК выявляется *рестрикционный полиморфизм*, а это означает, что сайты рестрикции могут варьировать у разных индивидов; в таких случаях соответствующие ДНК-зонды можно использовать для классических генетических исследований сцепления в семьях.

Исследовательская работа в геномных библиотеках является весьма трудоёмкой, учитывая величину генома человека и громадное количество фрагментов ДНК (до 500 000), из которых необходимо выбрать один единственный или несколько, содержащих необходимый ген. Поэтому для

решения многих конкретных задач антропогенетики лучше иметь хромосомно специфическую библиотеку, которая создается благодаря сортировке хромосом цитофлуорометрическим методом.

В качестве идентификационных зондов не только комплементарную ДНК (кДНК), а и синтетические олигонуклеотиды, строение которых отвечает аминокислотной последовательности определенного белка или его части; сегодня существуют автоматические приборы для синтеза любых последовательностей нуклеотидов желательной протяженности. Конечная цель таких исследований – расшифровка полной нуклеотидной последовательности определенного генетического района и выявление специфических функций, присущих конкретным участкам ДНК. В случае необходимости идентификации определенной части исследуемого гена применяют методику, образно названную «прогулка по хромосоме». Поскольку нуклеотидная последовательность фрагмента гена, как правило, значительно длиннее, чем зонд, то её концы перекрываются другими фрагментами данного гена из геномной библиотеки; свободные концы этих фрагментов гибридизируют с концами следующих фрагментов и т.д., пока весь структурный ген не будет полностью идентифицирован.

Именно таким образом был реконструирован структурный ген антигеофильного фактора VIII, находящегося в X-хромосоме и имеющего чрезвычайно протяженную структуру (он состоит из 180 тыс. пар нуклеотидов). Реконструкцию начали с использования полинуклеотидного зонда длиной всего 36 нуклеотидов; олигонуклеотидный зонд был синтезирован на основе аминокислотной последовательности фрагмента фактора VIII, и его комплементарность оказалась достаточной для скрининга геномной ДНК человека с кариотипом 49, XXXXY. Благодаря перекрытию концов фрагментов X-хромосомной ДНК была осуществлена первичная идентификация с помощью зонда природного гена.

Вышерассмотренные методы изучения хромосомной принадлежности генов включают цитогенетическую идентификацию хромосом и их фрагментов, получение препаратов геномной ДНК и последующую гибридизацию с ДНК-зондами. Наряду с этим существует и более прямой способ картирования генов, который состоит в непосредственной гибридизации между радиоактивными зондами и метафазными хромосомами. В последние годы такую гибридизацию *in situ* применяют для картирования tandemных повторов в геноме человека (например, генов рРНК) и уникальных генов. Распределение гибридизированных и негибридизированных участков ДНК в

метафазных хромосомах выявляют методом радиоавтографии. Методом гибридизации *in situ* картированы многие гены человека, в частности, гены легких цепей иммуноглобулинов, гены гистонов, интерферонов, инсулина,  $\alpha$ -глобулина, генов гормона роста.

**Анализ сцепления в генетической карте человека.** В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в отношении изучения сцепленных генов и картирования локусов в определенных хромосомах, что позволило углубить представления о геномном составе генетической карты человека.

Если в родословных проявляется типичное X-сцепленное наследование, то отнесение локусов к X-хромосоме не вызывает затруднений, однако точная локализация генов в конкретных сегментах X-хромосомы требует наряду с семейными исследованиями применения сложных современных методов. Почти все X-сцепленные локусы (их значительно больше сотни) отнесены к этой хромосоме на основании анализа родословных, а после это было подтверждено методами гибридизации соматических клеток.

В X-хромосоме идентифицированы два генных кластера: Xg-кластер, содержащий гены, сцепленные с геном группы крови Xg, и кластер G6PD. Ген Xg расположен вблизи конца короткого плеча хромосомы и тесно связан с локусом ихтиоза. Локус глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD) находится недалеко от конца длинного плеча; этот кластер содержит мутантные гены гемофилии А и В, гены, обуславливающие хрупкость X-хромосомы и умственную отсталость, а также гены протанопии и дейтеронопии (разных форм цветовой слепоты).

Чувствительность колбочек сетчатки к красному и зеленому цветам определяется двумя разными пигментами (каждая колбочка содержит лишь один тип пигмента). При протанопии и дейтеронопии полностью теряется один из этих двух пигментов, а при промежуточных типах цветоаномалий пигменты колбочек не теряются, но имеют другие спектры поглощения. Анализ родословных показал, что имеются два набора аллелей: один для протанопии, а другой – для дейтеронопии. Родословные демонстрируют генетическую независимость этих дефектов восприятия цвета. Данные молекулярной генетики свидетельствуют о том, что гены протанопии и дейтеронопии происходят от одного гена, но в результате его дупликации, последующих мутаций, неравнозначного кроссинговера или генной конверсии кровные родственники могут проявлять эти различающиеся клинические формы цветовой слепоты.

Установлено, что локусы вблизи конца короткого плеча (Xg, X-сцепленный ихтиоз) не втягиваются в инактивацию при гетерохроматизации одной из X-хромосом; во время мейоза этот сегмент X-хромосомы конъюгирует с Y-хромосомой. Из генных банков X-хромосом изолировано и идентифицировано достаточно большое число ДНК-зондов. В экспериментах по гибридизации такими ДНК-зондами показано, что X-хромосома проявляет гомологию с Y-хромосомой не только в районах короткого плеча, а и в других районах. Эти сведения имеют важное значение для понимания эволюции половых хромосом и механизма генетической детерминации пола человека. В настоящее время предпринимается маркирование X-хромосомы на основе полиморфизма по длине рестриктов, и рестрикционный полиморфизм используется с целью определения степени родства людей и пренатальной диагностики X-сцепленных заболеваний.

Тесное сцепление отдельных генов имеет существенное функциональное значение, например, в случае иммуноглобулинов: продукты этих генов комбинируются при образовании разных классов антител.

Группы функционально родственных генов, которые имеют подобную структуру и общее происхождение, называют *семейством генов*; к одному семейству может относиться несколько кластеров. К примеру, семейство глобиновых генов формирует два кластера: Hb $\alpha$  в хромосоме 16 и Hb $\beta$  в хромосоме 11. Другие семейства генов, такие например как гены мышечных белков разбросаны по многим хромосомам. Некоторые семейства генов, в частности, детерминирующие актины и миозины, изучены хорошо; для многих белков в организме человека существуют множество изоформ, которые появляются в процессе индивидуального развития в четко predetermined последовательности на разных этапах системогенеза.

**Кластеры генов поверхностных антигенов клетки.** Разработка проблем переливания крови, а также трансплантации органов и тканей стимулировала интерес ученых к генетической детерминации групп крови и антигенов гистосовместимости.

**Rh-комплекс генов.** Эта система крови имеет большое значение, поскольку в ответ на антигенные факторы Rh-крови образуются антитела у резус-отрицательных индивидов (эти антитела не имеют ничего общего с системами групп крови АВ0, MN, P и др.). Практическая важность системы Rh стала очевидной, когда была установлена прямая зависимость несчастных случаев переливания крови с наличием вышеуказанных антител и резус-несовместимость матери и плода.

У представителей европеоидной расы 85% обследованных показывают положительные реакции с анти-Rh-сыворотками. Семейный анализ позволил установить, что Rh-позитивные люди – это гомозиготы Rh/Rh или гетерозиготы rh/Rh, тогда как rh-негативные индивиды являются гомозиготами rh/rh. Оказалось, что у всех исследуемых людей в 70% случаев выявляются и другие антитела, которые реагируют с эритроцитами, и таковые не имеют отношения к фактору Rh. Все эти серологические факторы являются агглютиногенами, и каждый из них определяется одним аллелем из целой серии аллелей одного гена (множественный аллелизм). Был выявлен еще один класс антител (анти-Hr) и установлено, что Rh и Hr – кодоминантные факторы. У каждого человека в крови на поверхности эритроцитов может быть обнаружен антиген Rh или Hr, или оба эти антигена.

*Главный комплекс гистосовместимости и система комплемента.* Исследования поверхностных антигенов лейкоцитов человека стали необходимыми при проведении трансплантаций органов и тканей (известно, что реакции отторжения являются генетически детерминированными). Оказалось, что лейкоцитарные антигены – это группа сцепленных локусов главного комплекса гистосовместимости, она расположена в хромосоме 6 и содержит четыре локуса основной системы HLA, каждый из которых имеет много аллельных вариантов. Эти локусы обозначаются буквами A, C, B, D; они располагаются в определенной последовательности. Кроме этих четырех локусов в этом районе локализованы и другие гены иммунного ответа, например, те, что определяют структуру отдельных компонентов системы комплемента (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, B<sub>f</sub>) и др.

Для локуса HLA-B известно более 40 аллельных генов, в локусах HLA-A, HLA-C, HLA-D (и его разновидности HLA-DR) насчитывают от 10 до 20 аллелей. Если антигены HLA-A, HLA-B, HLA-C экспрессируются на поверхности Т- и В-лимфоцитов, то антигены HLA-D выявляются преимущественно на В-клетках и макрофагах.

Разнообразие аллельного состава HLA-локусов и низкая частота встречаемости из аллельных генов в человеческих популяциях объясняет то обстоятельство, что найти двух индивидов с похожей, а тем более идентичной антигенной структурой чрезвычайно трудно, т.е. практически невозможно. Выявлены ассоциации между HLA-антигенами и целым рядом заболеваний человека преимущественно аутоиммунной природы.

Успехи трансплантологии во многом связаны с удачным подбором донора и реципиента в плане максимальной совместимости по HLA-антигенам.

Однако кроме главного комплекса гистосовместимости существуют и другие целостные генетические системы, которые контролируют сложные контакты между клетками и кооперацию иммунокомпетентных клеток на разных стадиях иммунного ответа. Кроме того, следует отметить такую важную функцию главного комплекса гистосовместимости как участие в механизмах противоопухолевого и противомикробного иммунитета.

*Система комплемента*, представляющая набор по меньшей мере десяти белковых факторов ( $C_1, C_2, C_3, \dots$ ), характеризуется каскадной активацией отдельных ее компонентов, что, в конечном итоге, приводит к повреждению клеточной мембраны чужеродных для организма клеток. Активированные компоненты комплемента играют важную роль в антителозависимых цитотоксических реакциях, которые осуществляются в ответ на микробную инфекцию.

Система комплемента активируется как по классическому пути (участие фактора  $C_1$ ), так и по альтернативному пути при участии фактора  $C_3$  и пропердиновых факторов (фактора  $B_f$ , который действует как активатор компонента  $C_3$ ).

Известны случаи наследственного дефицита отдельных компонентов комплемента, а также их полиморфизма. Локусы факторов  $C_2$  и  $C_4$  относятся к одной группе сцепления (хромосома 6) вместе с локусами главного комплекса гистосовместимости и локусом пропердинового фактора В. Локус  $C_3$  с его аллелями располагается в другом месте генома человека.

Таким образом, целостная генетическая система регуляции иммунного ответа состоит из целого ряда генных комплексов и отдельных генов, которые находятся на разных хромосомах.

Перспектива дальнейшего изучения природы межиндивидуальных различий и патогенеза наследственно обусловленных заболеваний тесным образом связана с выявлением сцепленных генов, установлением особенностей генетической карты индивида и детальным изучением кластеров генов, предопределяющих характер иммунореактивности организма.

### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Раскройте феноменологию «импринтинга» и приведите его классические примеры.
2. Дайте определение геномному импринтингу и приведите примеры его проявления.
3. Укажите на значимость геномного импринтинга в онтогенезе.

4. Раскройте значение геномного импринтинга в инициации заболеваний человека.
5. Перечислите известные «болезни импринтинга» у человека.
6. Опишите, каким образом происходит дифференцировка пола в раннем онтогенезе.
7. Что такое генотипический пол у человека и как он устанавливается?
8. Раскройте значение полового импринтинга в онтогенезе.
9. Укажите роль мужских и женских генов в развитии эмбриона и детерминации гендерных различий.
10. Перечислите методы исследований, используемые в антропогенетике.
11. Опишите метод генеалогического анализа.
12. В чем состоит суть близнецового метода?
13. Укажите, где преимущественно используется цитогенетический метод.
14. Опишите популяционный метод.
15. Перечислите методы исследования хромосом человека.
16. Раскройте значимость картирования генома человека.
17. Какие Вы знаете методы картирования генов?
18. Раскройте суть анализа сцепления генов.
19. Перечислите методы исследования поверхностных антигенов клеток.
20. Что Вы знаете о системе комплемента?

## ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учебник предназначен для студентов психолого-педагогического профиля и направлен на создание у будущих специалистов необходимого теоретического базиса с целью углублённого изучения антропологии, общей и дифференциальной психологии, возрастной и педагогической психологии, специальной психологии и патопсихологии. Кроме того, его целью является формирование у студентов интереса и осознанных возможностей к планированию и проведению научно-обоснованных экспериментальных исследований в вышеуказанных областях знаний, поскольку антропогенетический и психофизиологический подходы к генезу психических особенностей Человека как вида *Homo sapiens* и как Индивида являются в настоящее время междисциплинарными и перспективными в плане разрешения многих актуальных проблем естествознания, антропологии, возрастной и педагогической психологии и становления Личности в образовательном пространстве.

Современное естествознание пришло к заключению, что необходимым звеном в понимании человеческой индивидуальности является генетическая психофизиология, однако в настоящее время невелико число научных работ, раскрывающих генетическую детерминированность психофизиологических характеристик и психологических признаков человека в сравнении с сугубо психологическими научными исследованиями.

Дальнейшая перспектива современной антропологии и психологии состоит в реализации логики изучения таких взаимосвязанных иерархических уровней генетической изменчивости функционирования организма, как:

- 1) молекулярно-генетический (взаимодействие ДНК→РНК→белок в открытой системе);
- 2) клеточный (в частности, нейронный);
- 3) тканевой (в т.ч. морфо-функциональный уровень нейроструктур мозга);
- 4) органный (нейрофизиологический уровень организации функционирования отдельных образований мозга);
- 5) системный (психофункциональные системы мозга);
- 6) психофизиологический (интегративный уровень функционирования мозга как единого целого);
- 7) межсистемный уровень – гомеостатический (реализует сопряжённое взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем в отношении их влияния на генетически детерминированные процессы индивидуального раз-

вития, модулирует генотип-средовые взаимодействия, которые являются естественными механизмами функционирования генома человека);

8) организменный (психосоматический уровень реализации в фенотипе индивида своеобразия всех форм реактивности и адаптации к постоянно-изменяющимся условиям существования: стресс-реактивность, иммуно-реактивность, включая индивидуальную, генетически детерминированную чувствительность к психотропным и ноотропным средствам);

9) психогенетический уровень – отражает генотип-средовые корреляции (пассивная, активная и реактивные) и особенности генотип-средовых взаимодействий в детерминации психологических признаков и поведенческих характеристик индивида, включая все формы поведения в социуме и адаптивности Личности в широком спектре ситуаций.

Необходимо указать, что именно иерархия (или холархия), являясь универсальной закономерностью организации функционирования всех живых систем во Вселенной, лежит в основе обеспечения интегративной (целостной) и одновременно строго дифференцированной деятельности мозга по обеспечению всех форм психической деятельности Человека. Поэтому целесообразно остановиться на основных положениях холархической теории развития, которая является универсальной для эволюции в различных сферах: физиосфера (материя), биосфера (жизнь), разум / душа (ноосфера) и божественное / духовное (теосфера).

Механизмы самовоспроизведения, самовосстановления и самосовершенствования (автопоэзис) происходят только в живых системах – они реализуются только в БИОСе. С позиций молекулярной генетики явление Жизни на Земле следует рассматривать как взаимодействие ДНК, РНК и белков в открытой системе, а это означает, что механизмы наследственности и изменчивости реализуются на геномном уровне под влиянием информационных сигналов различной природы, и именно генотип-средовые взаимодействия являются естественным механизмом функционирования генома Человека.

Каждый из вышеперечисленных уровней анализа генетической детерминации индивидуальных особенностей функционирования мозга имеет собственные объекты в плане материала исследований и использует свои специальные методы. Поэтому для удобства изучения роли генотипа и среды в формировании своеобразия функционирования различных психофункциональных систем мозга в контексте становления индивидуального психологического облика Личности можно обозначить следующие иерархи-

ческие уровни исследования фенотипических психологических признаков индивида (табл. 6.1).

Таблица 6.1

**Схема иерархических уровней исследования фенотипических признаков индивида и методов их определения**

Иерархия уровней	Фенотипические признаки	Методы исследования
Психический	Психические свойства и состояния Личности	Наблюдения, анкетирование, беседы, тесты-опросники, анализ продуктов творчества
Психосоматический (организменный)	Формы индивидуальной реактивности и адаптивности	Методы оценки стресс-реактивности и адаптационных возможностей
Межсистемный (гомеостатический)	Состояние нейро-иммуно-эндокринной регуляции в организме	Оценка неврологического, иммунологического и гормонального статуса соответствующими методами
Психофизиологические	Психофизиологические характеристики индивида	Комплекс психофизиологических методов
Нейрофизиологический	Особенности работы психофункциональных систем мозга	Методы исследования функциональной активности мозга (ЭЭГ, ВП, ССП)
Органный	Морфофункциональные особенности мозга	РЭГ, электронная микроскопия и послойная томография
Тканевой	Особенности метаболизма в определенных нейроструктурах мозга	Биохимические (сигнальные молекулы мозга, нейромедиаторы и др.)
Клеточный	Особенности биосинтеза нейроспецифических белков	Изучение маркерных ферментов и моноклональных антител
Молекулярно-генетический	Особенности генотипа (генетическая карта и хромосомный набор)	Цитогенетические, картирование генома, анализ групп сцепления, ДНК-зонды, HLA-типирование и др.

Основные положения *холархической теории эволюции* рассматривают явления и процессы с тех очевидных позиций, что они не просто целое, а

часть чего-то ещё, то есть являются целым/частью или *холоном*. В контексте рассматриваемой иерархии ген (фрагмент молекулы ДНК) является частью целой молекулы ДНК, которая является матрицей, в том числе специализированных белков, предопределяющих траектории индивидуального развития. Целая клетка (нейрон) реализует свою генетически детерминированную программу развития в составе морфо-функционального элемента нервной ткани, которая, в свою очередь, является частью нового целого в определённой нейроструктуре мозга. Определённая нейроструктура как часть входит в целостную психофункциональную систему мозга, а ассоциативные зоны коры являются теми частями неокортекса, которые обеспечивают интегративную деятельность мозга как единого целого и, наконец, два полушария с их различными когнитивными стилями обеспечивают целенаправленную психическую деятельность индивида. Только при оптимальном взаимодействии нервных центров правого и левого полушария (попеременное, организованное их гармоничное подключение) возможно достижение конечного приспособительного результата и успешное выполнение сложных форм психической деятельности, а также эвристичность и творчество Личности.

Организация и взаимодействие являются теми главными принципами, которые поддерживают такие свойства холона как целостность и частичность. Холону необходимо поддерживать свою целостность, идентичность, автономию и организацию; в противном случае, если он не будет в состоянии поддерживать свою внутреннюю структуру за счёт механизмов саморегуляции, холон просто перестанет существовать, и именно самоорганизация обеспечивает способность сохранять свою целостность в условиях воздействия неблагоприятных средовых факторов. Но холон одновременно и часть другой системы, поэтому, кроме поддержания своей автономии, ему необходимо быть такой частью другого целого, которая будет адекватно вписываться в сопряженное взаимодействие с вышележащими и нижележащими иерархическими уровнями.

Эти взаимодействия происходят как в горизонтальной, так и в вертикальной плоскости пространства, а направленность взаимодействий может быть определена как «самопреодоление» и «самораспад», которые привычно обозначать, как духовный рост (развитие) или регресс Личности. Если холону не удастся поддержать свою целостность, то холоны распадаются в порядке, обратном тому, в котором они создавались: известно, что при регрессе когнитивных функций первыми утрачиваются профессиональные и специальные знания, а последними – закреплённые в детстве навыки.

С теоретических позиций *онтогенез следует рассматривать, как самореализацию посредством самопреодоления; следовательно можно полагать, что филогенез – это процесс гармоничного самопреодоления, который объединяет эволюционно раннее появившееся компоненты с новыми – эта сила движения вверх обуславливает личностный рост индивида и прогресс человечества в целом.*

Для продолжающегося процесса самопреодоления в онтогенезе характерны прерывистость, скачки и творческие озарения. Поэтому стало понятным, что разум нельзя свести только к нейрофизиологии мозга, а сознание человека рассматривать как «продукт» интегративной деятельности его психофункциональных систем. Новые холоны появляются посредством творчества, эволюции духовного личностного роста и при этом действует такой универсальный принцип как преемственность развития.

Значимость генетической психофизиологии, как междисциплинарной области знаний следует рассматривать в контексте такой глобальной и актуальной проблемы, как «соотношение биологического и социального в развитии человека». Эта проблема до сих пор во многом остаётся не разрешённой в области психического онтогенеза и дизонтогенеза, а также и генеза индивидуально-типологических личностных особенностей. В настоящее время благодаря достижениям современной молекулярной генетики, нейрофизиологии, психонейроиммунологии, психофармакогенетики можно подойти к решению многих актуальных проблем психологии и медицины, в том числе и к раскрытию механизмов взаимодействия уникального генотипа и средовых факторов, которые определяют психофизиологические и психологические фенотипические особенности Личности в процессе индивидуального развития. Кроме того, психофизиологическая парадигма позволяет пролить свет на формирование отличительных адаптивных возможностей уникального фенотипа в плане его резистентности к воздействию одних негативных факторов и, напротив, повышенной чувствительности к другим, а также, устойчивости к развитию определённых патологических процессов и заболеваний.

Диапазон адаптивных реакций организма в ответ на поступающие из эктосферы и энтосферы человека стимульные сигналы достаточно широк, но их спектр и адекватность во многом predeterminedены генетически детерминированными психофизиологическими характеристиками и особенностями психики индивидуума. Это относится в первую очередь и в большей степени к той стороне психики, которая отнесена к динамической, поэтому мера адек-

ватности адаптивных реакций индивида будет определяться, главным образом, нейродинамическими параметрами психофизиологического статуса, что не исключает важной роли таких компонентов его психологического обеспечения, как активность мышления, мнемический, мотивационный и эмоционально-волевой компоненты.

Формирование адекватных адаптивных реакций индивида основано на исключительно слаженном, сопряжённом и своеобразном взаимодействии ведущих гомеостатических систем и благодаря оптимальному функционированию сложных механизмов нейро-иммуно-эндокринной регуляции на всех иерархических уровнях организации организма (от молекулярно-генетического до психофизиологического и психосоматического) достигается оптимальный конечный приспособительный результат и обеспечивается успешность всех форм психической деятельности Личности.

Формирование видоспецифических стереотипных и личностно своеобразных адаптивных реакций предопределено филогенетически и онтогенетически, но особенности организации генома человека (его избыточность и пластичность) и процессы генетической изменчивости функционирования мозга (на всех вышеуказанных иерархических уровнях) создают морфо-функциональную нейрофизиологическую основу для возможной модуляции психофизиологических состояний Человека и дальнейшего совершенствования форм его адаптивного поведения, что предопределяет возможность оптимизации всех видов психической деятельности индивида и реализации творческого потенциала Личности.

Прогресс в развитии антропогенетики и психогенетики, а также ожидаемые открытия в такой области знаний как генетическая психофизиология возможны при комплексном сопоставительном анализе результатов цитогенетических исследований (включая картирование генома) и валидных методик дифференциальной психофизиологии, которые предоставляют объективные критерии для индивидуализированной оценки психофизиологических характеристик и основных свойств Личности.

Генотипические особенности влияют на психофизиологические характеристики Человека, его психику и поведение, поскольку они определяют уникальность организации морфофункциональных образований мозга и характер протекания нейродинамических процессов в психофункциональных системах мозга, что в свою очередь составляет материальный субстрат психического и детерминирует своеобразие всех видов реактивности Личности на информационные сигналы, поступающие из энто- и экзосферы человека.

Поэтому главной стратегией генетической психофизиологии является изучение возможных механизмов взаимодействия наследственной программы развития и факторов окружающей среды в процессе формирования уникальных для индивида структурно-функциональных системах мозга, которые участвуют в обеспечении его интегративной деятельности, создают основу для организации оптимальной психической деятельности и формирования адекватных форм адаптивного поведения.

Теоретическим базисом для этой исследовательской стратегии служит представление об индивидуальности Человека, как целостной многоуровневой биосоциальной системы, реализующей закономерности онтогенетического развития, и в которой действует принцип антипации – предвосхищения развития. Исходя из этого принципа следует полагать, что первичным в структуре индивидуальности является молекулярно-генетический уровень, который детерминирует своеобразие формирования нейронного, нейрофизиологического (тканевого) и системного уровней, а сопряжённый с вышеуказанными вышележащий психосоматический уровень при взаимодействии со средовыми факторами будет создавать условия для возникновения, становления и закрепления устойчивых уникальных психофизиологических характеристик и психических особенностей данного индивида. Реализация наследственной программы развития на всех иерархических уровнях регуляции организма (от молекулярно-генетического до психогенетического) происходит под влиянием модулирующих информационных стимулов, в качестве которых выступают внешние и внутренние триггеры (побудители). Внешними триггерами к ЦНС выступают свет, звук, запахи, тактильные, температурные и другие филогенетически давние раздражители различной модальности, а также комплексная афферентация и вербальные стимулы. Внутренними триггерами являются мысли, переживания, чувства и внутренняя речь индивида. Организм человека всегда на воздействие информационных стимулов (даже минимальных по силе пороговых раздражений) отвечает как единое целое с обязательным включением жёстко генетически детерминированной, видоспецифической и лабильной, индивидуальной наследственной программы развития, что реализуется на всех иерархических уровнях нейро-иммуно-эндокринной регуляции в организме, проявляется в своеобразном изменении психофизиологического состояния человека в широком спектре ситуаций и в формировании адаптивных форм поведения Личности, включая социум. Для своей реализации в фенотипе индивидуальный генотип нуждается в определённых условиях сре-

ды, причём для оптимальной реализации творческого потенциала Личности общество должно предоставить возможность выбора различных сред, что позволит обеспечить полноценное и успешное индивидуальное развитие.

Видоспецифическая часть (консервативный фонд наследственности) предусматривает наличие диапазона таких средовых условий, в которых возможно полноценное развитие индивида как представителя *Homo sapiens*. При этом предъявляются определённые требования к природным и экологическим условиям существования человека, позволяющие удовлетворить базисные потребности для жизнедеятельности организма, и, вместе с тем, необходимым является обеспечение таких социальных условий, которые благоприятствуют реализации нормативных траекторий развития (приобретение позитивного коммуникативного и социального опыта). Нормативные траектории развития человека возможны даже при существенных колебаниях значимых факторов среды вследствие высоких компенсаторных возможностей вида *Homo sapiens*, однако выход за пределы адаптивных возможностей организма ведёт к искажению нормативного развития – развитию дизонтогений (пороки психофизического развития, отклонения в поведении). Так, в условиях социальной изоляции и когнитивной депривации ребёнок лишается возможности реализовать свои видоспецифические способности в плане формирования высших психических функций, и тогда обнаруживаются существенные отклонения в его психофизиологическом развитии. Формирование индивидуальных фенотипических различий обусловлено взаимодействием индивидуальной части генотипа и факторов различающейся, неразделённой, т.е. индивидуальной среды. Поэтому становление в онтогенезе психофизиологических, индивидуально-типологических и личностных особенностей, главным образом, обусловлено вариабельной, различающейся частью генотипа и индивидуальными средовыми условиями.

Правомерная исследовательская парадигма предусматривает необходимость сопоставления результатов валидных генетических, нейрофизиологических, психофизиологических и психологических параметров в независимых условиях эксперимента для выяснения тех закономерностей и механизмов, которые лежат в основе межиндивидуальной вариативности психологических признаков. Придерживаясь такой исследовательской стратегии, представляется закономерным и необходимым при выявлении роли генотипических и средовых факторов в детерминации межиндивидуальных различий психофизиологических характеристик принимать во внимание наличие иерархической организации функциониро-

вания нейроструктур мозга и закономерности его интегративной деятельности по обеспечению высших психических функций человека.

Таким образом, можно прийти к заключению, что изучение роли генотипических и средовых детерминант психофизиологических характеристик человека является той исследовательской парадигмой, которая позволяет установить главные связующие звенья между уникальным генотипом индивида и фенотипическими личностными особенностями, включая творческий потенциал и социальную активность Личности.

**Вопросы для обсуждения:**

1. Как Вы понимаете холархическую парадигму современного естествознания?
2. Дайте Ваше толкование иерархических уровней изучения фенотипических признаков человека.
3. Обсудите методы исследования межиндивидуальной вариативности психологических признаков в соответствии с иерархией их исследования.

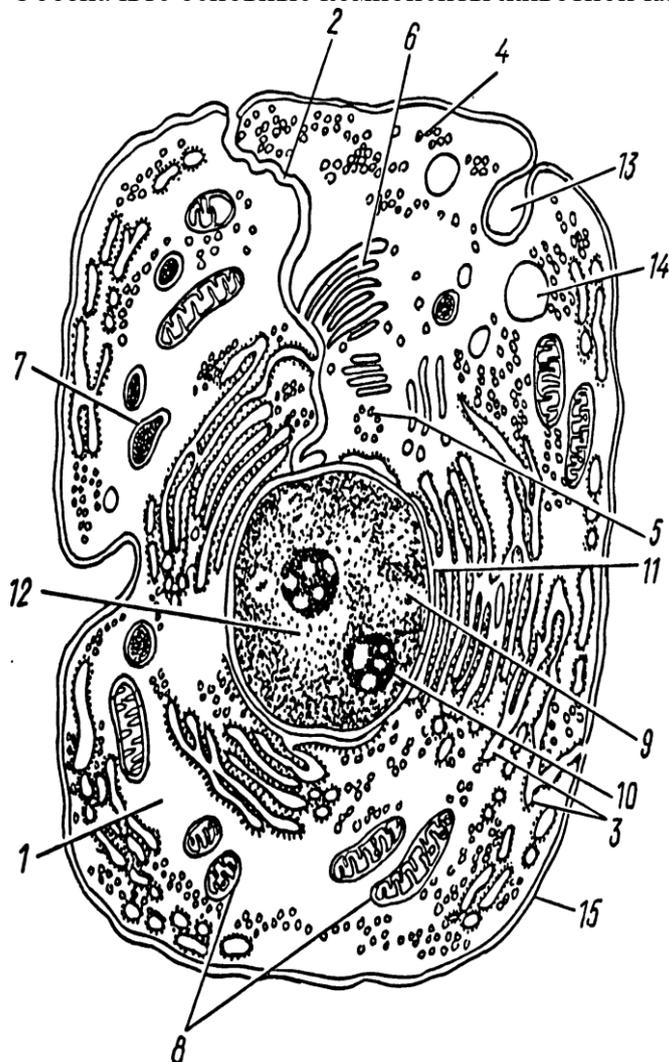
**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**  
для проведения практических занятий

**Тема 1. Цитологические основы наследственности**

**Практическое занятие № 1. Структурные компоненты клетки. Митоз**

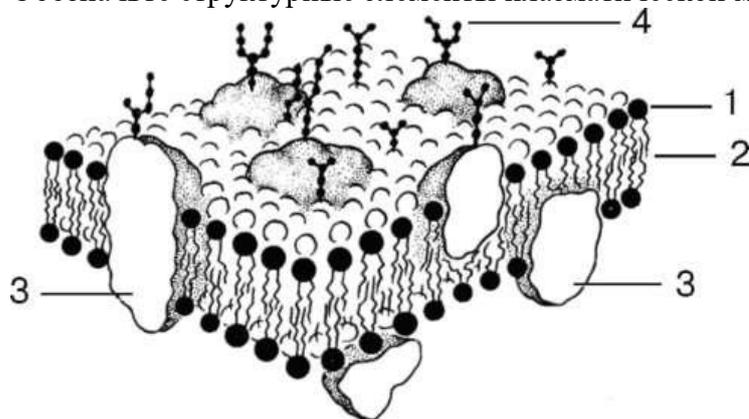
Задания:

1. Обозначьте основные компоненты животной клетки:



1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_
8. \_\_\_\_\_
9. \_\_\_\_\_
10. \_\_\_\_\_
11. \_\_\_\_\_
12. \_\_\_\_\_
13. \_\_\_\_\_
14. \_\_\_\_\_
15. \_\_\_\_\_

2. Обозначьте структурные элементы плазматической мембраны клетки:



1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_

3. Укажите фазы митотического деления клетки и опишите события, происходящие в каждой фазе:

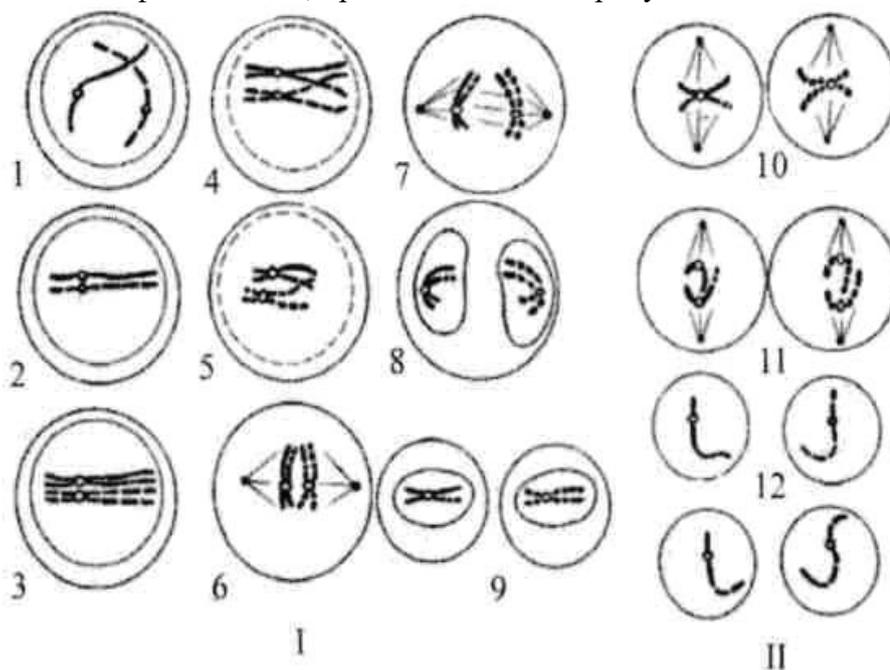
	Название фазы	Главные события
	Интерфаза	

### Практическое занятие № 2.

#### Мейотическое деление клеток. Отличия мейоза от митоза

Задания:

1. Обозначьте фазы мейоза, представленные на рисунке:



- 1-5. \_\_\_\_\_  
 6. \_\_\_\_\_  
 7. \_\_\_\_\_  
 8. \_\_\_\_\_
9. \_\_\_\_\_  
 10. \_\_\_\_\_  
 11. \_\_\_\_\_  
 12. \_\_\_\_\_

2. Проведите сравнительную характеристику мейоза и митоза по их фазам (заполните таблицу).

Фазы	Митоз	Мейоз I	Мейоз II
Профаза			
Метафаза			
Анафаза			
Телофаза			

3. Укажите биологическое значение мейоза и основные молекулярно-генетические события, происходящие при мейотическом делении:

---

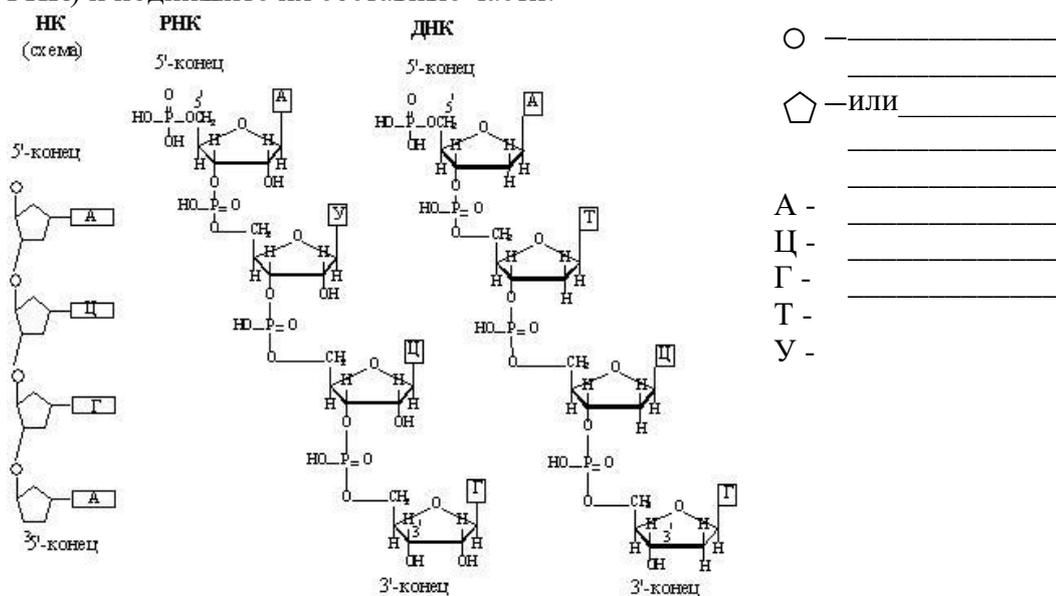


---

### Практическое занятие № 3. Кариотип человека.

Задания:

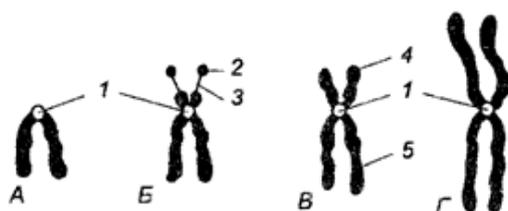
1. Рассмотрите строение генетически значимых нуклеиновых кислот (ДНК, и-РНК) и подпишите их составные части:



2. Нарисуйте схематично первичную, вторичную, третичную структуры ДНК.

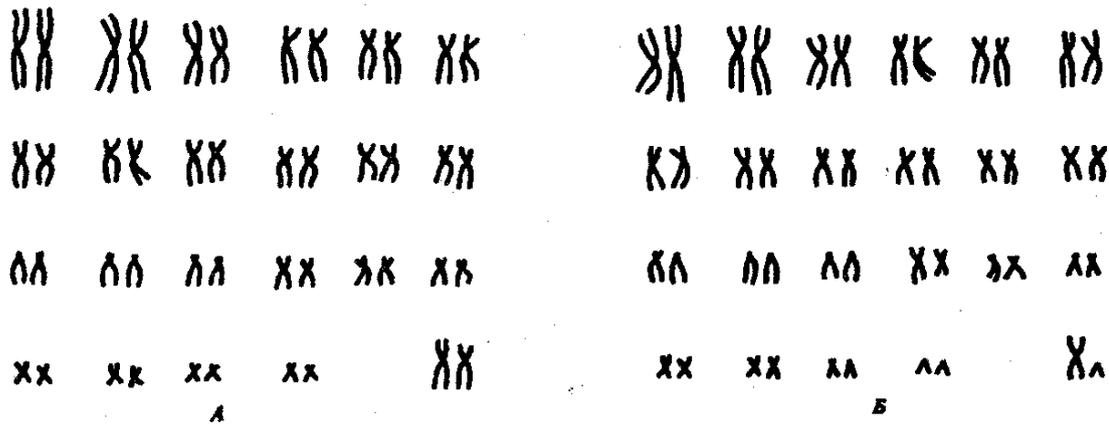
Первичная структура	Вторичная структура	Третичная структура

3. Укажите строение хромосомы и типы хромосом:



1. \_\_\_\_\_  
 2. \_\_\_\_\_  
 3. \_\_\_\_\_  
 4. \_\_\_\_\_  
 5. \_\_\_\_\_
- А \_\_\_\_\_  
 Б \_\_\_\_\_  
 В \_\_\_\_\_  
 Г \_\_\_\_\_

4. Рассмотрите представленный на рисунке хромосомный набор человека и укажите его отличия у мужчин и женщин.



## Тема 2. Закономерности наследования признаков

### Практическое занятие № 1. Моногибридное скрещивание.

**Задача.** Голубоглазый мужчина, родители которого имели карие глаза, женился на кареглазой женщиной, у отца которой глаза были голубые, а у матери карие. Какое потомство можно ожидать от этого брака, если известно, что ген карих глаз доминирует над геном голубых?

*Пример решения:*

Признак	Ген	Генотип
Карий цвет глаз	A	AA, Aa
Голубой цвет глаз	a	aa

Прежде чем ответить на прямой вопрос задачи, необходимо установить генотипы мужчины и женщины, вступающих в брак. Если человек голубоглазый, то его генотип будет включать два рецессивных гена *aa*. Ссылка на то, что родители мужа были кареглазыми, не должно нас смущать. Из этого может быть сделан только дополнительный вывод о том, что родители были гетерозиготными *Aa* и *Aa*. У женщины глаза карие. Итак, у нее обязательно должен быть доминантный ген карих глаз *A*, который она унаследовала от своей матери. Второй ген цвета глаз женщина получила от отца, который был голубоглазым и имел генотип *aa*. Итак, женщина гетерозиготна по цвету глаз, ее генотип *Aa*. При браке гетерозиготного отца *Aa* с гомозиготой по рецессивному гену *aa* равновероятны возможность рождения детей как с карими (*Aa*), так и с голубыми (*aa*) глазами.

P                    ♀ *Aa* × ♂ *aa*  
 G                    A a                    a a  
 F1                    Aa Aa    aa aa    — 50% / 50%

При решении задач по генетике человека нельзя говорить о прямом отношении 1: 1, так как точные менделевские соотношения получаются только при большой численности потомства или при больших выборках. У человека семья ограничена небольшим числом детей, поэтому можно говорить лишь о *вероятности*, а не о настоящих соотношениях.

- 1). Решите следующие простые задачи на моногибридное скрещивание.

**1.** Светловолосый юноша, родители которого имели темные волосы, женился на темно-волосой девушке, у матери которой тоже были темные волосы, а у отца – светлые. От

этого брака у них родился темноволосый ребенок. Может ли родиться у них ребенок со светлыми волосами? Какова вероятность рождения такого ребенка?

**2.** Рыжие волосы – рецессивный признак, нерыжие – доминантный. При каких браках будут рождаться дети с вероятностью:

- а) 100% з рыжими волосами?
- б) 50% з рыжими волосами?
- в) 25% з рыжими волосами?

**3.** У человека полидактилия (шестипалость) детерминирована доминантным геном. От брака гетерозиготного шестипалого мужчины с женщиной с нормальным строением руки родилось двое детей: один ребенок пятипалый, второй – шестипалый. Каковы генотипы детей?

**4.** Детская форма амавротической семейной идиотии (Тяя-Сакса) наследуется как ауто-сомный рецессивный признак и заканчивается обычно смертью до 4-5 лет. Первый ребенок в семье умер от этой болезни в то время, когда должен был родиться другой. Какова вероятность, что второй ребенок будет страдать той же болезнью?

**5.** Альбинизм наследуется у человека как аутосомный рецессивный признак. В семье, где один из супругов альбинос, а второй – нормальный, родились разнояйцевые близнецы, один из которых – нормальный, а второй – альбинос. Какова вероятность рождения следующего ребенка альбиносом?

**6.** Миоплегия (пароксизмальный семейный паралич) передается по наследству как доминантный признак. Определите вероятность рождения детей с аномалиями в семье, где отец гетерозиготен, а мать не страдает миоплегией.

**7.** У человека ген, вызывающий одну из форм наследственной глухонемоты, рецессивен по отношению к гену нормального слуха.

- а) Какое потомство можно ожидать от брака гетерозиготных родителей?
- б) От брака глухонемой женщины с нормальным мужчиной родился глухонемой ребенок. Определите генотипы родителей.

**8.** Способность лучше владеть правой рукой у человека доминирует над леворукостью. Женщина-правша, у которой отец был левша, вышла замуж за мужчину-правшу. Можно ли ожидать, что их дети будут левшами? Родословная мужа по этому признаку не известна.

**9.** Галактоземия наследуется как аутосомный рецессивный признак. Это заболевание углеводного обмена, обусловленное неспособностью использовать галактозу; характеризуется накоплением в крови галактозы и отставанием в физическом и умственном развитии.

Какова вероятность рождения больных детей в семье, где один из супругов гомозиготен по гену галактоземии, но развитие болезни у него предупреждено диетой, а второй гетерозиготен по галактоземии?

2). Решите задачи по кодоминантному типу наследования (группы крови и резус-фактор)

**10.** Родители гетерозиготны по III группе крови. Определите вероятность рождения ребенка с III или с I группой крови.

Прим.: гены, определяющие группы крови, описаны в главе 2.4 (таблица).

**11.** У матери I группа крови, у отца – IV. Могут ли дети унаследовать группу крови одного из своих родителей?

**12.** Две супружеские пары разыскивают сыновей, затерянных в раннем детстве. Найденный ребенок по достоверной информации принадлежит одной из этих пар. У ребенка I группа крови. У одной пары супругов I и IV группы крови, у второй – II и III. Чей это ребенок?

**13.** В роддоме перепутали двух мальчиков. У одного из них I группа крови, а у второго – II группа. У родителей одного из них I и IV группы крови, у родителей второго – I и III группы. Определите, кто чей сын?

**14.** Финансовый магнат написал завещание, в котором распределил свое имущество между дочерьми: Анной от первого брака и Марией от другого. Анна обратилась в суд с заявлением, что Мария не может быть наследницей, потому что она незаконнорожденный ребенок. Анна аргументировала это тем, что ее отец женился во второй раз уже в возрасте, и молодая жена была ему неверна. Воспользовавшись информацией о группах крови (у первой и второй жен была I группа крови, у Анны – I, у Марии – III, у отца – IV), сделайте вывод, может ли Мария претендовать на наследство.

**15.** Женщина с III группой крови возбудила дело о взыскании алиментов против мистера М с I группой крови, утверждая, что он отец ее ребенка. У ребенка I группа крови. Какое решение должен вынести суд?

**16.** У матери резус крови Rh<sup>+</sup>, у отца – Rh<sup>-</sup> (Rh<sup>+</sup> – доминантный ген). Может ли мальчик с резусом крови Rh<sup>+</sup> быть их сыном?

**17.** Женщина резус-отрицательна, её муж – резус-положителен. Они имеют двух детей – резус-отрицательного и резус-положительного и ждут третьего ребенка. Какова вероятность резус-конфликта для третьего ребенка?

**18.** Мужчина и женщина ждут первого ребенка. Оба резус-отрицательны. Какова вероятность резус-конфликта для ожидаемого ребенка?

3). Задачи по наследованию при неполном доминировании признака

**19.** Одна из форм цистинурии наследуется как аутосомный рецессивный признак. Но у гетерозигот наблюдается лишь повышенное содержание цистина в моче, а у гомозигот – образование цистиновых камней в почках.

А. Определите возможные формы проявления цистинурии у детей в семье, где один из родителей страдал этой болезнью, а второй имел лишь повышенное содержание цистина в моче.

Б. Определите возможные формы проявления цистинурии у детей в семье, где один из родителей страдал почечно-каменной болезнью, а второй был нормальный по этому признаку.

**20.** Талассемия наследуется как неполностью доминантный аутосомный признак. У гомозигот заболевание заканчивается смертью в 90—95% случаев, у гетерозигот – протекает в относительно легкой форме.

А. Какова вероятность рождения здоровых детей в семье, где один из родителей страдает легкой формой талассемии, а второй – нормальный относительно этого признака?

Б. Какова вероятность рождения здоровых детей в семье, где оба родителя страдают легкой формой талассемии?

**21.** Акаталазия обусловлена редким аутосомным рецессивным геном. У гетерозигот активность каталазы несколько снижена.

А. У обоих родителей и единственного сына в семье активность каталазы оказалась ниже нормы. Определите вероятность рождения следующего ребенка без аномалии.

Б. Определите вероятности фенотипов детей в семье, где один из родителей страдает акаталазией, а у второго – пониженная активность каталазы.

**22.** Редкий ген *a* вызывает у человека наследственную анофтальмию (отсутствие глазных яблок). Аллельный ген *A* обуславливает нормальное развитие глаз. У гетерозигот глазные яблоки уменьшены.

А. Супруги гетерозиготны по гену *A*. Определите расщепление в F1 по генотипу и фенотипу.

Б. Мужчина, гетерозиготный по гену *A* (с уменьшенными глазными яблоками), женился на женщине с нормальным развитием глаз. Каковы возможные фенотипы их детей?

## Практическое занятие № 2. Дигибридное скрещивание

**Задача.** У человека близорукость доминирует над нормальным зрением, а карий цвет глаз – над голубым. Единственный ребенок близоруких кареглазых родителей имеет голубые глаза и нормальное зрение. Установить генотипы всех членов семьи.

*Пример решения:*

Признак	Ген	Генотип
Близорукость	B	BB, Bb
Нормальное зрение	b	bb
Карие глаза	C	CC, Cc
Голубые глаза	c	cc

P            ♀ B\_C\_ × ♂ B\_C\_  
 G            B? C?    B? C?  
 F1                    bbcc

Поскольку родители – близорукие и кареглазые, в генотипе каждого из них должен быть доминантный ген. Их ребенок – рецессивная гомозигота. Итак, родители должны быть гетерозиготные по обоим признакам: ♀ BbCc, ♂ BbCc.

Решите следующие задачи:

**1.** У человека карие глаза доминируют над голубыми, а способность лучше владеть правой рукой над способностью лучше владеть левой. Кареглазый правша женился на голубоглазой левше. Первый ребенок у них оказался голубоглазым левшой. Какие фенотипы могут иметь другие дети этой пары?

**2.** Причинами врожденной слепоты могут быть аномалии хрусталика и роговицы глаза. Эти аномалии передаются как рецессивные признаки.

А. Какова вероятность рождения слепого ребенка в семье, в которой отец слепой вследствие аномалии хрусталика, а мать – вследствие аномалии роговицы, по второму гену они нормальные и гомозиготные?

Б. Какова вероятность рождения слепого ребенка в семье, где отец и мать здоровы, но гетерозиготны по генам аномалии хрусталика и роговицы?

**3.** У родителей, имеющих нормальную пигментацию и вьющиеся волосы (оба признака – доминантные), ребенок – альбинос с гладкими волосами. Каковы генотипы родителей и каких детей можно ожидать от этого брака в дальнейшем?

4. У голубоглазого темноволосого отца и кареглазой блондинки четверо детей. Каждый из них отличается по одному указанному признаку. Каковы генотипы родителей, если темные волосы и карие глаза – доминантные признаки?

5. У резус-отрицательной женщины с 1 группой крови родился ребенок с II группой крови, в которой наблюдается гемолитическая болезнь вследствие резус-конфликта. Какова вероятность неблагоприятной следующей беременности, если у ребенка будет тот же отец?

6. Мужчина с маленькими глазами и тонкими губами женился на женщине с большими глазами и толстыми губами. У них родился сын с большими глазами и толстыми губами. Сын, в свою очередь, женился на женщине с большими глазами и тонкими губами. У них родилось двое детей: мальчик с большими глазами и тонкими губами и девочка с маленькими глазами и толстыми губами. Определите генотипы всех родителей. Большие глаза и толстые губы – признаки доминантные.

### Практическое занятие № 3. Наследование, сцепленное с полом

**Задача.** У родителей, имеющих нормальное зрение, две дочери с нормальным зрением, а сын – дальтоник. Каковы генотипы родителей?

*Пример решения:*

Признак	Ген	Генотип
Нормальное зрение	XD	XDXD, XDXd, XDY
Дальтонизм	Xd	XdXd, XdY

P            ♀ X $\overline{D}$ \_\_            ×            ♂ XDY  
 G            XD ( $\overline{X}$ d)?            XD    Y  
 F1            **XDXD, XDY, XDXd, XdY**

Генотип матери – XDXd, потому что только она могла передать сыну ген Xd.  
 Генотип отца – XDY, так как по условию задачи у него нормальное зрение.

Решите следующие задачи:

1. Рecessивный ген гемофилии (несвертывания крови) локализован в X хромосоме. Отец девушки страдает гемофилией, а мать имеет нормальную свертываемость крови и происходит из семьи, благополучной по данному заболеванию. Девушка выходит замуж за здорового юношу. Что можно сказать про их дочерей и сыновей?

2. Здоровая женщина, брат которой болен гемофилией, вышла замуж за здорового мужчину. У них родился больной гемофилией ребенок. Какова вероятность, что и второй ребенок будет гемофиликом?

3. Какое потомство следует ждать от брака, если муж болен, а жена – гетерозиготный носитель гена гемофилии?

4. Мужчина-гемофилик женился на здоровой женщине, отец которой страдал гемофилией. Каковы генотипы супругов?

5. У женщины сын – гемофилик. Какова вероятность, что у ее сестры сын также будет гемофиликом? В каком случае вероятность выше: если ген гемофилии получен женщиной от отца или от матери?

6. Могут ли супруги, не больные гемофилией, иметь гемофилика-сына?

7. В каком случае у больного гемофилией может родиться сын-гемофилик?
8. Гипоплазия эмали (тонкая зернистая эмаль, зубы светло-бурого цвета) наследуется как сцепленный с X-хромосомой доминантный признак. В семье, где оба родителя страдают этой аномалией, родился сын с нормальными зубами. Определите вероятность рождения следующего ребенка с нормальными зубами.
9. Рecessивный ген дальтонизма находится в X-хромосоме.  
 А. Какова вероятность рождения девочки-дальтоника, если её отец страдает дальтонизмом, а мать и отец матери различают цвета нормально?  
 Б. От кого из родителей сын унаследовал ген дальтонизма, если отец – дальтоник, а мать различает цвета нормально?
10. Здоровый молодой человек женился на девушке, отец которой страдает отсутствием потовых желез, а мать здорова. Какова вероятность того, что у сыновей и дочерей от этого брака будут отсутствовать потовые железы, если эта аномалия обусловлена recessивным сцепленным с X-хромосомой геном?
11. Девочка имеет отца, страдающего дальтонизмом и гемофилией, и здоровую мать. Она выходит замуж за парня, не имеющего этих аномалий. Какие сыновья могут родиться от этого брака?
12. У человека дальтонизм, как известно, – recessивный сцепленный с X-хромосомой признак. Альбинизм (отсутствие пигментации) обусловлен аутосомным recessивным геном. В семье, где муж и жена имеют нормальную пигментацию и зрение, родился сын с обеими аномалиями. 1) Укажите генотипы родителей. 2) Какой может быть вероятность проявления обеих аномалий у второго сына? 3) Какой может быть вероятность рождения в следующий раз здоровой девочки?
13. Гипертрихоз наследуется как сцепленный с Y-хромосомой признак, который проявляется только до 17 лет. Одна из форм ихтиоза наследуется как recessивный, сцепленный с X-хромосомой, признак. В семье, где женщина нормальная по обоим признакам, а у мужчины в наличии только гипертрихоз, родился мальчик с признаками ихтиоза. 1) Определите вероятность проявления у мальчика гипертрихоза.  
 2) Определите вероятность рождения в этой семье детей без обеих аномалий и какого они будут пола?
14. \* У человека есть наследственное аллергическое заболевание – геморрагический диатез, который вызывается recessивным геном. Аллели этого гена находятся и в X-, и в Y-хромосомах. Попробуйте определить, какими будут дети и внуки, если родители:  
 а) женщина здорова, мужчина болен (оба – гомозиготны)  
 б) мужчина здоров, женщина больна (оба – гомозиготны).
15. \* Какова вероятность рождения мальчиков и девочек, у которых мать – носитель recessивного сцепленного с полом летального гена, который вызывает гибель и рассасывание эмбриона на ранних стадиях развития?

---

\* задачи повышенной сложности

#### **Практическое занятие № 4. Частота проявления признака в фенотипе (пенетрантность)**

**Задача.** Синдром Ван дер Хеве наследуется как доминантный аутосомный плеiotропный ген, вызывающий окрашивание склеры, хрупкость костей и глухоту.

Пенетрантность этих признаков переменчива. Чаще всего она составляет по голубой склере почти 100%, хрупкости костей – 63%, глухоте – 60%.

Носитель голубой склеры, нормальный по другим признакам синдрома, вступает в брак с нормальной женщиной, которая происходит из благополучной по синдрому Ван дер Хеве семьи. Определите вероятность проявления у детей признака хрупкости костей, если известно, что по линии мужа признаки синдрома есть лишь у одного из его родителей.

*Пример решения:*

Признак	Ген	Генотип	Пенетрантность
Голубая склера	B	BB, Bb	100%
Хрупкость костей	B	BB, Bb	63%
Отсутствие аномалий	b	bb	

Мужчина гетерозиготен по гену данного синдрома, поскольку один из его родителей должен был передать рецессивный ген отсутствия синдрома. Тогда:

P            ♀ bb        ×    ♂ Bb  
 G            b b            B b  
 F1           bb bb        Bb Bb

Т.е. вероятность рождения ребенка с синдромом Ван дер Хеве составляет 50%. Поскольку пенетрантность проявления признака хрупкости костей – 63%, вероятность его проявления у детей составит  $50 \times 0,63 = 31,5\%$

Решите следующие задачи на пенетрантность признака:

- В брак вступают два гетерозиготных носителя голубой склеры, нормальные относительно других признаков синдрома Ван дер Хеве (см. данные задачи из примера). Определите вероятность проявления у детей глухоты.
- Эпилепсия – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования (пенетрантность гена 67%). Какова вероятность рождения больного ребенка в семье, в которой родители – гетерозиготные носители гена эпилепсии?
- Подагра определяется доминантным аутосомным геном. По некоторым данным, пенетрантность гена у мужчин составляет 20%, а у женщин она равна нулю.  
 А. Какова вероятность заболевания подагрой в семье гетерозиготных родителей?  
 Б. Какова вероятность заболевания детей подагрой в семье, где один из родителей гетерозиготен, а второй – нормальный по анализируемому признаку?
- Ангиоматоз сетчатки (болезнь Гиппеля–Линдау) наследуется как доминантный аутосомный признак с пенетрантностью 50%. Определите вероятность заболевания детей в семье, где оба родителя гетерозиготные носители ангиоматоза.
- \* Отосклероз наследуется как доминантный аутосомный признак с пенетрантностью 30%. Отсутствие боковых верхних резцов наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак с полной пенетрантностью. Определите вероятность проявления у детей обеих аномалий одновременно в семье, где мама гетерозиготна по обоим признакам, а отец – нормальный по обоим парам генов.
- Ретинобластома детей (опухоль глаза) – аутосомно-доминантное заболевание с пенетрантностью 90%. У здоровых родителей родился ребенок с ретинобластомой. Какова вероятность рождения второго ребенка с опухолью глаза, если предположить, что один из родителей – гетерозиготный носитель патологического гена?
- Врожденный вывих бедра – аутосомно-доминантное заболевание с пенетрантностью 20%. Мать страдает врожденным вывихом бедра, отец и его родные – здоровы. Определите вероятность рождения в этой семье больного ребенка.

8. Колобома (дефект радужной оболочки глаза) наследуется по аутосомно-доминантному типу с пенетрантностью 50%. В роду мужа такой болезни не было, у отца женщины была колобома, а мать и все её родственники были здоровыми. Определите вероятность проявления колобомы у детей этой пары.

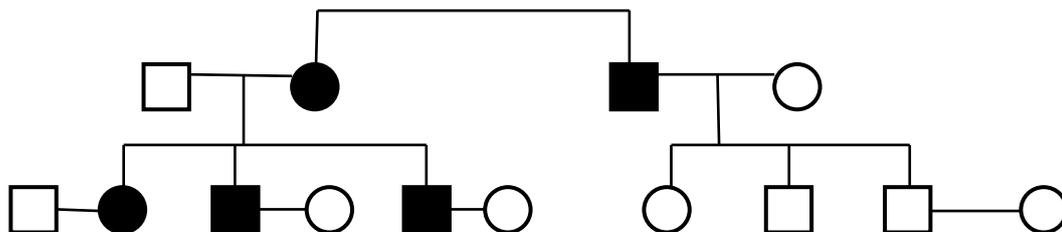
9. Черепно-лицевой дизостоз (синдром Крузона) наследуется как доминантный аутосомный признак с пенетрантностью 50%. Определите вероятность заболевания детей в семье, где один из родителей гетерозиготен по данному гену, а второй – нормальный по синдрому Крузона.

10. Нефробластома (опухоль Вильмса) наследуется по аутосомно-доминантному типу. 40% детей с нефробластомой излечиваются. Один из супругов – здоров, второй в детстве болел нефробластомой. Какова вероятность, что ребенок этой пары будет здоровым, если ему будет оказана медицинская помощь?

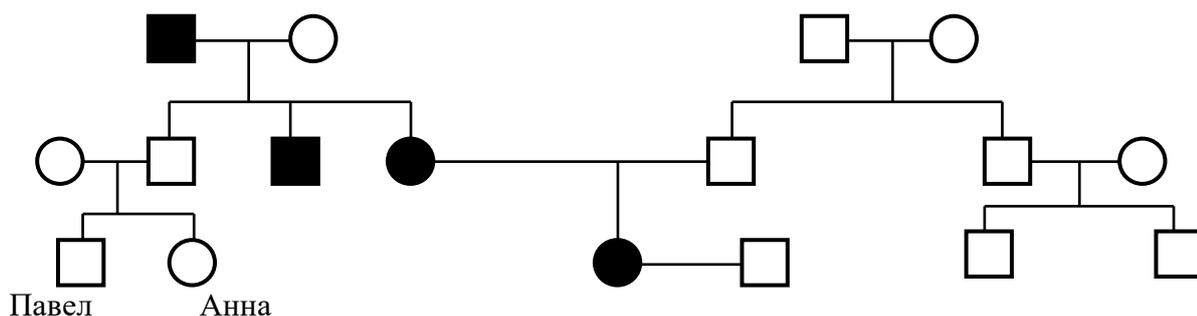
### Практическое занятие № 5. Анализ и составление родословных

Для составления родословной проводят короткие записи о каждом члене родословной с точным указанием его родства в отношении к пробанду. Потом делают графические изображения родословной; для составления схемы приняты стандартные символы, которые даны в главе 3.

1. Миокардиопатия обусловлена мутацией митохондриального гена. На схеме приведена родословная семьи, где встречается эта болезнь. Определите вероятность рождения больных потомков третьего поколения.



2. На рисунке приведена родословная со случаями карликовости, наследующимися по аутосомно-доминантному типу. Какова вероятность того, что дети Анны и Павла будут карликами?



3. Пробанд – глухонемая девочка. Её брат, мать и отец – здоровы. Со стороны отца пробанда тетя и дед здоровы, а бабушка – глухонемая. У матери пробанда – глухонемой брат и здоровые брат и сестра. Составьте родословную, определите тип наследования признака и генотипы членов семьи.

4. Мария и Ксения – родные сестры, и обе страдают ночной слепотой. У них есть сестра с нормальным зрением и брат, страдающий ночной слепотой. Мария и Ксения вышли замуж за мужчин с нормальным зрением. У Марии родились две нормальные дочери и четыре сына, один из которых страдает ночной слепотой. У Ксении два сына и дочка с нормальным зрением, а один сын страдает ночной слепотой. Родители Марии и Ксении здоровы. Составьте родословную, определите тип наследования и его особенности.

5. Отсутствие потовых желез у человека кодируется рецессивным геном. В семье родился сын без потовых желез. Родители ребенка, а также бабушки и дедушки по материнской и отцовской линии были с нормальной кожей, но сестра бабушки страдала отсутствием потовых желез. Определите генотипы этих людей и составьте родословную. Как наследуется данная аномалия?

6. Единственный наследный принц Уно собирается вступить в брак с прекрасной принцессой Беатрис. Родители Уно узнали, что в роду Беатрис были случаи гемофилии. Братьев и сестер у Беатрис нет. У тети Беатрис растут два сына – здоровые крепыши. Дядя Беатрис целыми днями пропадает на охоте и чувствует себя прекрасно. Второй же дядя умер еще мальчиком от потери крови, причиной которой стала глубокая царапина. Дяди, тети и мама Беатрис – дети одних родителей. Составьте родословную и определите, с какой вероятностью болезнь может передаться через Беатрис королевскому роду ее жениха?

### Тема 3. Генетические основы изменчивости.

#### Практическое занятие № 1. Фенотипическая изменчивость

Задания:

1. Нарисуйте схему, отражающую все виды изменчивости.
2. Назовите генетические процессы, обуславливающие комбинационную наследственную изменчивость.
3. Укажите основные отличия модификаций от мутаций в соответствии с таблицей:

Особенности мутаций	Особенности модификаций

#### Практическое занятие № 2. Мутационный процесс

Задания:

1. Укажите основные положения мутационной теории де Фриза.
2. Представьте схематично классификацию мутаций.
3. Объясните типы хромосомных мутаций:

*Делеции* – \_\_\_\_\_  
*Дупликации* – \_\_\_\_\_  
*Инверсии* – \_\_\_\_\_  
*Транслокации* – \_\_\_\_\_  
*Транспозиции* – \_\_\_\_\_  
*Центричное слияние* – \_\_\_\_\_  
*Центричное деление* – \_\_\_\_\_  
*Анеуплоидия* – \_\_\_\_\_  
*Полиплоидия* – \_\_\_\_\_

#### Практическое занятие № 3.

#### Механизмы спонтанного и индуцированного мутагенеза

Задания:

1. Следствием каких случайных ошибок или индуцированных нарушений процессов клеточной физиологии следует считать мутации (так называемых «трех Р»):

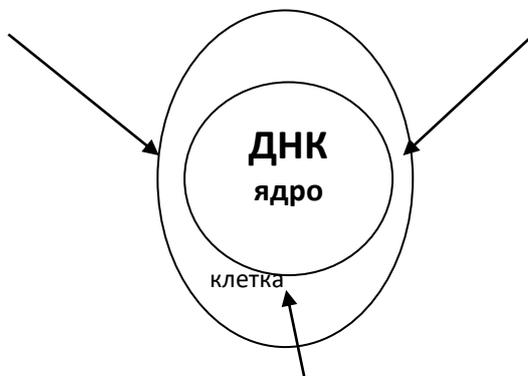
\_\_\_\_\_

2. Физическими мутагенами являются:

3. Перечислите основные классы химических соединений, индуцирующих мутагенез:

4. Впишите в схему факторы, изменяющие структуру ДНК:

**Модифицирующие**



**Повреждающие**

**Восстанавливающие**

5. Укажите механизмы развития и последствия радиационного стресса:

.....

#### Тема 4. Основные закономерности регуляции онтогенеза. Геномный импринтинг

##### Практическое занятие № 1. Основные закономерности онтогенеза

Задания:

1. Укажите основные области исследований онтогенетики и обозначьте функциональное предназначение акцепторных и структурных генов в геноме человека.
2. Изучение генетических аспектов онтогенеза осуществляется на следующих иерархических уровнях:

.....

3. Перечислите, какие генетически детерминированные события происходят в антенатальном периоде онтогенеза:

.....

4. Семь основных закономерностей индивидуального развития состоят в следующем:

.....

5. Назовите молекулярно-генетические механизмы, обуславливающие дифференцированную активность генов в онтогенезе:

.....

##### Практическое занятие № 2. Геномный импринтинг

Задания:

1. Разъясните механизм геномного импринтинга.
2. Укажите значение геномного импринтинга для инициации заболеваний человека, в частности онкопатологии.
3. Опишите влияние космофизических факторов на ранний онтогенез человека.

## Тема 5. Методология и методы проведения антропогенетических исследований

### Практическое занятие № 1.

#### Цитогенетический и близнецовый методы антропогенетики.

Задания:

1. Укажите области применения цитогенетического метода:

---

2. Раскройте значение близнецового метода для антропогенетики:

---

**Задача.** Конкордантность монозиготных близнецов по массе тела составляет 80%, а дизиготных близнецов – 30%. Каковы доля наследственности и доля среды в формировании этого признака.

*Пример решения:* Воспользуемся формулой Хольцингера:

$$H=(a-b)/(100-b), \quad C=1-H,$$

где  $H$  – коэффициент наследуемости,  $C$  – доля среды в формировании признака,  $a$  – процент конкордантности у МЗ близнецов,  $b$  – % конкордантности у разнородных (ДЗ) близнецов одного пола.

Тогда  $H = (80-30)/(100-30) = 0,71$  или 71%;  $C = 100-71 = 29\%$

Данный признак на 71 % обусловлен наследственностью, на 29% - влиянием среды.

3. Решите следующие задачи:

1. Учёные-генетики провели массовое исследование распространённого признака – косолапости на примере близнецов. Изучены 200 пар монозиготных и 500 пар дизиготных близнецов. Во всех этих парах хотя бы у одного из близнецов имелся изучаемый признак. При этом в 91-ой паре монозиготных близнецов и в 91-ой паре дизиготных близнецов этот признак имелся и у второго близнеца. Определите коэффициент наследуемости изучаемого признака.

2. Конкордантность монозиготных близнецов по шизофрении составляет 80%, а дизиготных близнецов – 13%. Каковы доля наследственности и доля среды в развитии шизофрении?

3. В одной из популяций изучали наследуемость бронхиальной астмы. Были изучены 46 пар монозиготных и 120 пар дизиготных близнецов. Во всех этих парах хотя бы один из близнецов страдал бронхиальной астмой. При этом в 23-х парах монозиготных близнецов и в 6-и парах дизиготных близнецов второй близнец тоже страдал бронхиальной астмой. Определите коэффициент наследуемости бронхиальной астмы.

4. Конкордантность монозиготных близнецов по туберкулёзу составляет 51,6%, а дизиготных близнецов – 22,2%. Каковы доля наследственности и доля среды в развитии туберкулёза.

5. Конкордантность монозиготных близнецов по ревматизму составляет 47,3%, а дизиготных близнецов – 17,3%. Каковы доля наследственности и доля среды в развитии ревматизма.

6. В одной из популяций изучали наследуемость сахарного диабета. Были изучены 50 пар монозиготных и 120 пар дизиготных близнецов. Во всех этих парах хотя бы один из близнецов страдал сахарным диабетом. При этом в 29-ти парах монозиготных близнецов и в 24-х парах дизиготных близнецов второй близнец тоже страдал сахарным диабетом. Определите коэффициент наследуемости сахарным диабетом в данной популяции.

## Практическое занятие № 2. Методы антропогенетики.

Задания:

1. Перечислите современные методы картирования генома человека:
- 
- 

2. Укажите области применения популяционного метода.
- 

**Задача.** Популяция содержит 400 особей, из них с генотипами **AA** – 20, **Aa** – 120 и **aa** – 260 особей. Определите частоты генов **A** и **a**.

*Пример решения:*  $p = (2D + H) / 2N = (2 \times 20 + 120) / 2 \times 400 = 0,2$

$q = (H + 2R) / 2N = (120 + 2 \times 260) / 2 \times 400 = 0,8$

Ответ: частота гена **A** – 0,2; гена **a** – 0,8.

*Примечание:* в задачах данного типа используется формула Харди-Вайнберга  $p^2AA + 2pqAa + q^2aa = 1$ , где  $p$  – частота аллеля **A**,  $q$  – частота аллеля **a**. Кроме того, эти частоты можно вычислить по следующим формулам:

$p = (2D + H) / 2N$ ,  $q = (H + 2R) / 2N$ ,

где  $N$  – общее число особей популяции,

$D$  – число доминантных гомозигот (**AA**),

$H$  – число гетерозигот (**Aa**),

$R$  – число рецессивных гомозигот (**aa**).

3. Решите следующие задачи:

1. В популяции известны частоты аллелей  $p = 0,8$  и  $q = 0,2$ . Определите частоты генотипов.
2. Популяция имеет следующий состав: 0,2 **AA**, 0,3 **Aa** и 0,5 **aa**. Найдите частоты аллелей **A** и **a**.
3. Частота людей с группой крови **NN** в популяции составляет 16%. Найти соотношение групп крови **MM**, **MN** и **NN** и частоту аллелей **M** и **N**.
4. В популяции частота дальтонизма (т. е. неспособности различать красный и зеленый цвета) составляет среди мужчин 0,08. Этот дефект обусловлен сцепленным с полом рецессивным аллелем. Каковы ожидаемые частоты трех генотипов у женщин?
5. Вычислите частоты генотипов **AA**, **Aa** и **aa** (в %), если особи **aa** составляют в популяции 1%.

## Практическое занятие № 3. Методологические подходы к проведению антропогенетических исследований

Задания:

1. Какие взаимосвязанные иерархические уровни генетической изменчивости функционирования организма перспективны для развития антропогенетики и психогенетики (вставьте пропущенные): молекулярно-генетический ... \_\_\_\_\_ ... психогенетический.
2. Перечислите методы исследований фенотипических психологических признаков в соответствии с иерархическими уровнями их изучения.
3. Раскройте значимость генетической психофизиологии как междисциплинарной области знаний.

## ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

**Аллель** – альтернативная форма гена. В определенном локусе хромосомы представлен только один из аллелей. У *диплоидных* организмов ген бывает представлен парой аллелей, располагающихся в гомологичных хромосомах. Потенциальное число аллелей в популяции неограниченно (см. также *Множественный аллелизм*).

**Альтернативный сплайсинг** – форма сплайсинга, обеспечивающая кодирование одним геном различных конечных продуктов, что определяется спецификой ткани. При А.с. соединение *экзонов* в процессе редакции незрелой *мРНК* происходит в разных комбинациях (см. также *Сплайсинг*).

**Ассортативность** – явление, при котором образование супружеских пар или скрещивание в отношении какого-либо признака происходит не случайным образом: имеется половое предпочтение. Например, в человеческих популяциях отмечается ассортативность по росту, уровню интеллекта и т.п.

**Аутбридинг** – скрещивание неродственных форм одного вида, отсутствие общих предков на протяжении 4-5 и более поколений.

**Аутосомы** – все *хромосомы*, кроме половых (см. также *Половые хромосомы*).

**Близнецы** – два и более потомка, рожденные от многоплодной беременности. Термин применяется в отношении млекопитающих (в том числе и человека), у которых, как правило, в результате беременности рождается лишь один детеныш. Различают *монозиготных* и *дизиготных близнецов*.

**Близнецовый метод** – общее название методов исследований, ведущихся на *близнецах*. Наиболее широко Б.м. применяется для изучения роли *генотипа* и *среды* в межиндивидуальной вариативности признака. Существуют разновидности Б.м., позволяющие сравнивать эффективность различных воздействий (обучающие программы, медикаментозное лечение и т.п.), а также изучать само явление близнецовости.

**Близнецовая ситуация** – психологические особенности семейной ситуации, связанные с воспитанием одновременно двух детей-близнецов.

**Гаметы** – половые клетки. Клетки, обеспечивающие функцию размножения. Через Г. осуществляется передача наследственной информации. Г. содержат *гаплоидный* набор хромосом. При половом размножении происходит слияние мужской и женской Г. – *оплодотворение* (см. также *Яйцеклетка*, *Сперматозоид*).

**Гаметогенез** – развитие половых клеток. У большинства животных гаметы развиваются в половых железах – гонадах. Развитие женских половых клеток носит название овогенез, развитие мужских половых клеток – сперматогенез. Г. считается начальным этапом онтогенеза.

**Гаплоид** – организм или клетка с одинарным (гаплоидным) набором *хромосом*. У большинства животных (в т. ч. и у человека) гаплоидными являются только *гаметы*.

**Ген** – наследственный фактор, функционально неделимая единица *наследственности* – участок молекулы *ДНК* (у некоторых вирусов – *РНК*), который кодирует первичную структуру *полипептида* (белка) или молекулу транспортной или рибосомной *РНК*, либо взаимодействует с регуляторным белком.

**Генеалогический метод** – в генетике человека метод анализа *родословных*. Применяется для изучения характера распределения наследственных признаков в семьях. Чаще используется в медицине для генетического анализа различных патологических отклонений.

**Генетическая дисперсия** – статистическая величина, оценивающая долю фенотипической вариативности (см. *Фенотипическая изменчивость*) признака в популяции, возникающую исключительно за счет вариативности *генотипов* (см. также *Дисперсия*, *Средовая дисперсия*, *Фенотипическая дисперсия*).

**Генетическая изменчивость** (*генотипическая, наследственная изменчивость*) – *изменчивость*, обусловленная взаимодействием и различным проявлением генетических факторов. В основе популяционной Г.и. может лежать мутационный (см. *Мутации*) процесс и рекомбинантная (см. *Рекомбинация*) изменчивость, приводящая к различным сочетаниям *аллелей* в процессе случайного расхождения *хромосом* при *мейозе*.

**Генетический код** – свойственная всем живым организмам единая система записи наследственной информации в последовательности *нуклеотидов*, при которой каждым трем нуклеотидам (*кодон*) соответствует одна молекула аминокислоты.

**Геном** – совокупность *генов гаплоидного* набора *хромосом* данного вида организмов. Г. является характеристикой биологического вида.

**Геномный импринтинг** – явление, при котором *экспрессия* одного и того же *гена* зависит от того, получен ли этот ген от матери (через *яйцеклетку*) или от отца (через *сперматозоид*). Механизм Г.и. до конца не ясен.

**Генотип** – совокупность *аллелей* клетки или организма, генетическая конституция. Г. является характеристикой индивида.

**Генотип-средовая ковариация** – статистическая характеристика, отражающая неравномерное распределение *генотипов* по разным *средам*. Г.-с.к. может уменьшать или увеличивать *фенотипическую дисперсию* признака.

**Генотип-средовое взаимодействие** – статистическая величина (компонент *дисперсии*), отражающая статистическое взаимодействие факторов *наследственности* и *среды*. Возникает за счет разной реакции *генотипов* на изменение условий среды.

**Генофонд** – совокупность *генов* данной *популяции*, группы *особей* или вида.

**Гены-модификаторы** – *гены*, не имеющие собственного выражения в *фенотипе*, но оказывающие ослабляющее или усиливающее воздействие на *экспрессию* других генов.

**Гетерозигота** – организм (или клетка), в *гомологичных хромосомах* которого располагаются различные *аллели* (альтернативные формы) одного и того же *гена*.

**Гибрид** – организм (или клетка), полученный в результате объединения наследственного материала организмов (клеток), обладающих разными *генотипами*.

**Гибридизация** – процесс получения *гибридов*.

**Гомозигота** – организм (или клетка), в *гомологичных хромосомах* которого располагаются идентичные *аллели* одного и того же *гена*.

**Гомологичные хромосомы** – парные *хромосомы*, которые содержат один и тот же набор *генов*, сходны по морфологическому строению, *конъюгируют* в *мейозе* и могут обмениваться участками в процессе *кроссинговера*. Г.х. могут нести различные *аллельные* формы одного и того же гена.

**Делеция** – тип хромосомной перестройки, в результате которой утрачивается часть генетического материала.

**Дем** – локальная *популяция*, относительно изолированная от других, для которой характерна повышенная степень *панмиксии*, т.е. свободного *скрещивания* разнополых *особей*, обладающих разными *генотипами*.

**Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)** – нуклеиновая кислота, полимер, состоящий из дезоксирибонуклеотидов (см. *Нуклеиновые кислоты*, *Нуклеотиды*), содержащих в

качестве углеводного компонента дезоксирибозу, а в качестве азотистых оснований аденин, гуанин, тимин и цитозин. Является основным носителем генетической информации и входит в состав *хромосом*.

**Дигибридное скрещивание** – скрещивание организмов, различающихся по двум парам альтернативных *признаков*, например, цвету волос и пигментации глаз.

**Дизиготные близнецы (разнойцевые близнецы, двойняшки)** – дети от многоплодной беременности, развивающиеся из двух (или более) самостоятельных *зигот*, возникших в результате одновременного созревания двух (или более) *яйцеклеток* и *оплодотворения* их двумя (или более) *спермиями*. Д.б. могут быть разнополыми и однополыми.

**Диплоид** – организм или клетка с двойным (диплоидным) набором *хромосом*. Образуется обычно в результате слияния двух гаплоидных *гамет*.

**Дискретная изменчивость (качественная, альтернативная, прерывистая изменчивость)** – вид *изменчивости*, при котором в *популяции* существует ряд четко различающихся форм, между которыми не существует переходных вариантов.

**Дисперсия** – статистическая величина, используемая для оценки разброса значений вокруг среднего. В количественной генетике Д. служит для характеристики вариативности, *изменчивости* количественных признаков в *популяции*.

**ДНК** (см. Дезоксирибонуклеиновая кислота).

**Доминантность** – у *гетерозиготной* особи участие только одного из альтернативных *аллелей* в определении признака, подавление действия одного аллеля того же *гена* – другим.

**Дупликация** – тип хромосомной перестройки, при которой возникает удвоение участка *хромосомы* или *гена*.

**Зигота** – клетка, возникающая в результате слияния мужской и женской *гамет* при *оплодотворении*.

**Зиготность близнецов** – принадлежность партнеров-близнецов к одному из двух типов – *монозиготным* или *дизиготным*. З.б. необходимо определять при применении *близнецового метода*.

**Изменчивость** – свойство живых организмов существовать в различных формах. И. может возникать в группах организмов в ряду поколений, наблюдаться в процессе индивидуального развития или возникать под действием средовых условий. (См. также *Генетическая изменчивость*, *Дискретная изменчивость*, *Континуальная изменчивость*, *Средовая изменчивость*, *Фенотипическая изменчивость*.)

**Изоляты** – *популяции*, между которыми существует полная изоляция.

**Инбридинг** – близкородственное *скрещивание*, скрещивание организмов, имеющих общего предка. При И. повышается вероятность наличия у скрещиваемых организмов одних и тех же *аллелей*.

**Инбредная линия** – группа *особей*, полученная в результате близкородственного скрещивания (*инбридинга*). Особи, принадлежащие одной И.л., характеризуются высокой степенью *гомозиготности* по большинству *генов* (см. также *Чистая линия*).

**Интрон** – участок *гена* у *эукариот*, который не содержит генетической информации, относящейся к синтезу белка. Интроны располагаются между другими фрагментами *структурного гена* – *экзонами*. И. удаляются из первичного транскрипта (см. *Транскрипция*) с помощью специальных ферментов (см. *Сплайсинг*).

**Информационная РНК** (см. Матричная РНК)

**Кариотип** – совокупность признаков хромосомного набора (число, размеры, форма хромосом).

**Клон** – совокупность клеток или организмов, произошедших от общего предка путем бесполого размножения (*митозов*). Генетическая однородность К. является относительной в силу спонтанного мутационного (см. *Мутации*) процесса.

**Кодоминантность** – участие *обоих аллелей* в детерминации признака у *гетерозиготной* особи (отсутствие доминантности одного аллеля по отношению к другому).

**Кодон** (*триплет*) – дискретная единица *генетического кода*, состоящая из трех последовательных *нуклеотидов*. Кодировывает одну аминокислоту или служит сигналом для начала или окончания синтеза белка.

**Комплементарная последовательность оснований** – две *полинуклеотидные* последовательности, связанные между собой водородными связями азотистых оснований по принципу "ключ-замок" (Аденин-Тимин, Гуанин-Цитозин).

**Континуальная изменчивость** (*количественная, непрерывная*) – вид *изменчивости* по количественному признаку, при которой в *популяции* встречаются все переходы от минимальной выраженности признака к максимальной. К.и. является обычно результатом действия большого числа *генов* и влияний *среды*.

**Конъюгация хромосом** – попарное временное сближение *гомологичных хромосом* в мейозе, во время которого возможен обмен их гомологичными участками (*кроссинговер*).

**Кроссинговер** – перекрест, взаимный обмен гомологичными участками *гомологичных хромосом*, приводящий к *рекомбинации аллелей*. Обычно имеет место в процессе *мейоза*.

**Локус** – местоположение *гена* (или конкретных *аллелей*) в *хромосоме*.

**Материнский эффект** – наследуемость по материнской линии определенных *признаков*, связанная с влияниями цитоплазмы яйца, с внутриутробными влияниями, вскармливанием или уходом за потомством.

**Матричная РНК (мРНК) = информационная РНК (иРНК)** – молекула *РНК*, содержащая информацию о последовательности аминокислот в белке; является транскриптом (см. *Транскрипция*) *гена*, кодирующего соответствующий белок.

**Мейоз** – двухступенчатое деление клеток, приводящее к редукции числа *хромосом* вдвое, т.е. к образованию из *диплоидных* клеток *гаплоидных*, имеет место при *гаметогенезе*.

**Митоз** – основной способ деления клеток *эукариот*, сопровождающийся точным распределением реплицированных (см. *Репликация*) *хромосом* по дочерним клеткам, что обеспечивает их идентичность. М. сопровождает процессы роста и регенерации.

**Множественные аллели** – многообразные стойкие состояния *гена*, занимающего определенный *локус хромосомы*. **Множественный аллелизм** – наличие у *гена* множественных *аллелей* (вариантов).

**Моногибридное скрещивание** – *скрещивание* организмов, отличающихся по одной паре альтернативных признаков.

**Монозиготные близнецы** (*однойяцевые, идентичные близнецы*) – *близнецы*, развивающиеся из одного оплодотворенного яйца (*зиготы*) и поэтому имеющие идентичные *генотипы*.

**Морфогенез** – формообразование, возникновение новых форм и структур в процессе онтогенеза.

**Мутации** – внезапные естественные или искусственно вызванные наследуемые изменения наследственного материала (*генов*).

**Наследственность** – свойство организмов обеспечивать материальную и функциональную преемственность между поколениями.

**Наследуемость** – количественная характеристика, оценивающая вклад *генотипической* составляющей в популяционную *изменчивость* признака.

**Негенетическая наследственность** – преемственность между поколениями, осуществляемая без участия генетических факторов, в частности, путем обмена информацией между поколениями в ходе обучения.

**Норма реакции** – свойственный данному *генотипу* характер реакции на изменение условий *среды*.

**Нуклеиновые кислоты** – фосфорсодержащие биополимеры, состоящие из *нуклеотидов*. Содержат в качестве мономеров дезокси- или рибонуклеотиды. Соответственно, различают *дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК)* и *рибонуклеиновые кислоты (РНК)*. ДНК, как правило, являются двухцепочечными, РНК, в основном, одноцепочечные.

**Нуклеотиды** – мономеры нуклеиновых кислот (*ДНК, РНК*). Состоят из азотистого основания, углеводного компонента и остатка фосфорной кислоты.

**Общая среда (систематическая, разделенная, межсемейная)** – те элементы *среды*, которые являются общими для сравниваемых родственников.

**Овуляция** – у млекопитающих выход зрелых *яйцеклеток* из яичника в полость тела.

**Олигогены (главные гены)** – немногочисленные *гены*, контролирующие качественный признак (в отличие от полигенов, контролирующих количественные признаки). Деление на олигогены и полигены условно.

**Оплодотворение** – слияние мужской и женской половых клеток, приводящее к образованию *зиготы*.

**Органогенез** – образование зачатков органов и их дифференцировка в процессе онтогенеза.

**Особь (индивид)** – неделимая единица жизни унитарных организмов, морфофизиологическая единица, происходящая у видов с половым размножением из одной *зиготы*.

**Панмиксия** – свободное *скрещивание* разнополых *особей* с разными *генотипами* в популяции.

**Плейотропия** – множественное действие *гена*, его способность проявляться несколькими *признаками*.

**Полигены** – тип *генов*, отвечающих за существование *количественной изменчивости* (см. также *Олигогены*).

**Полимерия (аддитивное взаимодействие генов)** – тип взаимодействия *генов*, при котором степень развития количественного признака определяется влиянием нескольких генов, действующих сообща (*полимерные гены*).

**Полимерные гены** – *гены*, действие которых на признак проявляется сходным образом.

**Полиморфизм** – наличие в пределах одного вида *особей*, резко отличающихся по какому-либо признаку, не имеющих переходных форм.

**Полинуклеотиды** – природные или синтетические биополимеры, состоящие из остатков мононуклеотидов. Природными П. являются нуклеиновые кислоты (*ДНК, РНК*).

**Полипептиды** – полимеры, построенные из остатков аминокислот. Белки синтезируются на *рибосомах* в виде полипептидных цепей (один *ген* – одна полипептидная цепь).

Белок может состоять из нескольких полипептидных цепей, которые синтезируются отдельно и затем соединяются.

**Половые клетки** (см. *Гаметы*)

**Половые хромосомы** – у раздельнополых организмов *хромосомы*, определяющие различия в *кариотипах* у особей, принадлежащих разному полу. Различают гомогаметный пол, имеющий две одинаковые П.х., называемые X-хромосомами, и гетерогаметный пол, имеющий либо одну X-хромосому (тип XO), либо пару различающихся П.х. (тип XY). У человека гомогаметным является женский пол, гетерогаметным – мужской.

**Полусибсы** – индивиды, имеющие одного общего родителя.

**Популяция** – совокупность *особей* одного вида, обладающих общим *генофондом* и занимающих определенную территорию. Контакты между особями одной популяции происходят чаще, чем между особями разных популяций. Это проявляется в более высоком уровне *панмиксии*.

**Пороговый признак** – полигенный (см. *Полигены*) признак, проявляющийся лишь когда совокупность генетических и средовых факторов превышает определенный порог.

**Признак** – элемент *фенотипа*, любой его идентифицируемый показатель.

**Прокариоты** (*доядерные*) – организмы, клетки которых не имеют ограниченного мембраной ядра.

**Промотор** – участок молекулы *ДНК*, к которому присоединяются молекулы РНК-полимеразы, что сопровождается началом *транскрипции* соответствующих *генов*.

**Процессинг** – комплекс процессов образования зрелых молекул *РНК* и белков в клетке. У *эукариот* П. *мРНК* включает этап вырезания *интронов* и образования зрелой молекулы в результате *сплайсинга*.

**Различающаяся среда** (*случайная, неразделенная, внутрисемейная*) – те элементы среды, которые не совпадают у сравниваемых родственников.

**Разлученные близнецы** – дети от многоплодной беременности, с раннего возраста воспитывавшиеся раздельно (в разных семьях и т.п.).

**Ранние гены** – *гены*, демонстрирующие быструю, но преходящую активацию в ответ на действие различных сигналов из *внутриклеточной* и *экстраклеточной среды*. Их продукты являются *факторами транскрипции* и регулируют *экспрессию* других генов.

**Расщепление** – появление в потомстве *гибрида* особей с разными *генотипами* (Р. по *генотипу*) или генотипически обусловленное различие потомков по проявлению *признака* (Р. по *фенотипу*).

**Регуляторный ген** (*ген-регулятор*) – ген, продуктом которого является белок-репрессор, контролирующий транскрипцию других генов.

**Редукционное деление** (см. *Мейоз*)

**Редупликация** (см. *Репликация*)

**Рекомбинация** – перераспределение генетического материала родителей в потомстве, приводящее к наследственной комбинативной *изменчивости*.

**Репликация** (*редупликация*) – процесс самовоспроизведения молекул *нуклеиновых кислот* (см. *ДНК, РНК*), сопровождающийся наследственной передачей точных копий генетической информации.

**Рецессивность** – отсутствие фенотипического проявления одного из *аллелей* у *гетерозиготной* особи.

**Рибонуклеиновые кислоты (РНК)** – нуклеиновые кислоты, полимеры, состоящие из рибонуклеотидов, содержащие в качестве углеводного компонента рибозу, а в качестве азотистых оснований аденин, гуанин, урацил и цитозин. Участвуют в реализации генетической информации. Различают несколько разновидностей РНК: *матричные (мРНК)* или информационные (иРНК), рибосомальные (рРНК), транспортные (тРНК).

**Рибосома** – органоид клетки, осуществляющий биосинтез белка.

**РНК** (см. *Рибонуклеиновые кислоты*)

**Родословная** – генеалогическая схема, изображающая некоторые характеристики родственных особей (в генетике обычно какой-л. признак, заболевание) в ряду поколений.

**Сайт** – любая пара нуклеотидов в двухцепочечной молекуле ДНК; местоположение точковой мутации.

**Сиамские близнецы** – обозначение врожденного уродства *монозиготных близнецов*, обусловленного соединением каких-либо частей их тела. С.б. имеют общую систему кровообращения.

**Сибсы (сиблинги)** – потомки одних и тех же родителей (братья и сестры).

**Скрещивание** – процесс объединения генетического материала двух особей.

**Соматические клетки** – клетки тела (не гаметы).

**Сперматозоид (спермий)** – зрелая *гаплоидная* мужская половая клетка.

**Сплайсинг** – один из этапов *процессинга* у эукариот. В результате С. из незрелой *мРНК* удаляются некодирующие последовательности (*интроны*), что приводит к образованию зрелой *мРНК*.

**Среда** – в генетике совокупность всех внешних, по отношению к генотипу, факторов, оказывающих влияние на развитие организма или его отдельных частей.

**Средовая дисперсия** – статистическая величина, оценивающая долю фенотипической вариативности (см. *Фенотипическая изменчивость*) признака в популяции, возникающую исключительно за счет вариативности среды (см. также *Дисперсия, Генетическая дисперсия, Фенотипическая дисперсия*).

**Средовая изменчивость (модификационная изменчивость)** – *изменчивость*, вызванная факторами среды и не связанная с генетическими изменениями. В основе популяционной С.и. лежит разный характер реакции *генотипов* на изменение окружающих условий (см. *Норма реакции*).

**Структурный ген** – любой *ген*, кодирующий какую-либо *полипептидную* цепь или молекулу *РНК*, в том числе и *регуляторные гены*.

**Сцепление генов** – явление, в основе которого лежит расположение *генов* в одной *хромосоме*. Гены, принадлежащие одной хромосоме, образуют группу сцепления. *Аллели*, находящиеся в одной группе сцепления, имеют тенденцию наследоваться совместно. Степень С.г. в пределах одной группы сцепления уменьшается с увеличением расстояния между генами. О степени С.г. судят по частоте *рекомбинации* этих генов в процессе *кроссинговера*.

**Тельце Барра** – интенсивно красящаяся структура, наблюдающаяся в ядрах разных типов клеток у самок млекопитающих. Представляет собой сильно спирализованную и поэтому неактивную X-хромосому. Инактивация одной из X-хромосом происходит случайным образом.

**Транскрипция** – биосинтез молекул *РНК* на соответствующих участках *ДНК*, первый этап реализации генетической информации в живых клетках. Осуществляется с помощью специального фермента – *РНК-полимеразы*.

**Транслокация** – тип хромосомной перестройки, заключающийся в переносе одного из участков *хромосомы* в новое (необычное) место.

**Трансляция** – синтез полипептидных цепей белков по матрице *мРНК*, происходящий на *рибосомах*, – заключительный этап реализации генетической информации.

**Триплет** (см. *Кодон*)

**Фактор роста нервов (ФРН)** – трофический фактор, первым идентифицированный в нервной системе. Стимулирует процессы роста в нервных клетках, увеличивает выживаемость нейронов в периоды их естественной гибели.

**Факторы транскрипции** – вспомогательные белки, влияющие на ход *транскрипции*.

**Фенотип** – совокупность всех признаков особи в каждый конкретный момент ее жизни. Ф. формируется при участии *генотипа* под влиянием условий *среды*. Ф. есть частный случай реализации генотипа в конкретных условиях.

**Фенотипическая изменчивость** – изменчивость *фенотипов* в *популяции*. Возникает за счет вариативности *генотипов* и средовых условий.

**Фенотипическая дисперсия** – статистическая величина, с помощью которой оценивается размах вариативности какого-либо *количественного признака* в *популяции*. (См. также *Дисперсия*, *Генетическая дисперсия*, *Средовая дисперсия*.)

**Ферменты** – специфические белки, играющие роль биологических катализаторов.

**Хиазма** – визуально наблюдаемое проявление *кроссинговера*, заключающееся в перекрещивании *гомологичных* участков *хромосом* в *мейозе*.

**Химеры** – мозаичные организмы, сочетающие в себе клетки, ткани и органы различных организмов. В основе образования Х. лежит объединение клеток или генетического материала, происходящих от разных *зигот*.

**Хроматин** – комплекс, состоящий из *ДНК* и белков, составляющий *хромосомы эукариот*.

**Хромосомы** – органоиды клеточного ядра, являющиеся носителями генетической информации и определяющие наследственные свойства клеток и организмов.

**Чистая линия** – генотипически однородное потомство, получаемое в результате самоопыления или самооплодотворения от одной *особи*. Ч.л. представляет собой группу организмов, *гомозиготных* по большинству генов. Иногда Ч.л. называют *инбредные линии*. (См. также *Инбредная линия*.)

**Экзогамия** – неассортативное (см. *Ассортативность*) скрещивание в пределах *популяции*, более частое скрещивание не родственных особей, чем этого можно было бы ожидать при случайном подборе пар. Э. приводит к увеличению *гетерозиготности* популяции.

**Экзон** – у *эукариот* участок *гена*, в котором закодирована информация для синтеза соответствующего продукта гена (белка). Э. чередуются с некодирующими фрагментами гена – *интронами*. Э., в отличие от интронов, полностью представлены в молекуле зрелой *мРНК*. (См. также *Интрон*.)

**Экспрессия гена** – проявление действия *гена* в организме в форме специфического для него признака. Э.г. свидетельствует о его активности, сопровождающейся процессами *транскрипции* и *трансляции*.

**Эмбриогенез** – этап онтогенеза от *зиготы* до вылупления из яйца. У млекопитающих – ранние стадии онтогенеза до завершения *органогенеза*.

**Эндогамия** – неассортативное (см. *Ассортативность*) скрещивание в пределах *популяции*, преимущественное спаривание родственных особей. Э. приводит к увеличению *гомозиготности* особей популяции.

**Эпигенез** – одна из теорий о зародышевом развитии организмов, предполагающая, что развитие представляет собой процесс последовательного возникновения новообразований. В современной биологии и генетике развития под эпигенезом подразумевают единый системный процесс развития, в котором происходит последовательное развертывание генетической информации при участии нейрогуморальных, гормональных, средовых и других факторов.

**Эпистаз** – тип взаимодействия между неаллельными (см. *Аллель*) *генами*, при котором действие одного из них (гипостатического) подавляется действием другого (эпистатического).

**Эукариоты** (*ядерные*) – организмы, клетки которых содержат оформленные ядра. К эукариотам относятся все животные, грибы и растения. (См. также *Прокариоты*.)

**Яйцеклетка** (*яйцо*) – женская половая клетка. Содержит *гаплоидный* набор *хромосом* и питательные вещества, необходимые для развития зародыша.

## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### Основная литература:

1. Дубинин Н.П. Общая генетика. – М.: Наука, 1976.
2. Инге-Вечтомов С.И. Генетика с основами селекции. – М.: Высш. шк., 1989.
3. Марков А. Эволюция человека. В 2 кн. Кн. 1 : Обезьяны, кости и гены / Александр Марков. – М.: АСТ: CORPUS, 2013. – 464 с.
4. Марков А. Эволюция человека. В 2 кн. Кн. 1 : Обезьяны, нейроны и душа / Александр Марков. – М.: АСТ: CORPUS, 2013. – 512 с.
5. Тоцкий В.Н. Генетика. – Одеса: Астропринт, 1998. – В 2 т.
6. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. Проблемы и подходы. – М., 1990, в 3 т.

### Дополнительная литература:

1. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. – М.: Мир, 1999.
2. Аксенов Г.П. Вернадский / Геннадий Аксенов. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Молодая гвардия, 2010. – 565 с. – (Жизнь замечательных людей: сер. биограф.; вып. 1208).
3. Анохін А. П. Генетика, мозг и психика человека: тенденции и перспективы наследований. – М., 1988.
4. Асанов А. Ю., Демикова Н.С., Морозов С.А. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей. – М.: Академия, 2003. – 242 с.
5. Барабой В.А., Резніков О.Г. Фізіологія, біохімія і психологія стресу: Монографія. – К.: Інтерсервіс, 2013. – 314 с.
6. Барбараш А. Н. Волновые процессы в живом: основы стереогенетики и физиологии мышления. – Одесса: ОМ, ПОЛИС, 1998. – 352 с.
7. Биделл Т., Фишер К. Между природой и воспитанием: активность человека в эпигенезе интеллекта // Психогенетика: хрестоматія. – М.: Академия, 2006.
8. Бочков Н. П. Генетические аспекты комплексного изучения человека // Пронов И.Т. (отв. ред.) / Человек в системе наук. – М., 1989.
9. Булаева К. Б. Генетические основы психофизиологий человека. – М., 1981.
10. Венар Ч., Керинг П. Психология развития детского и подросткового возраста. – СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2007. – 670 с.
11. Гальтон Ф. Наследственность таланта. – М., 1996.
12. Генетика поведения: количественный анализ психологических и психофизиологических признаков в онтогенезе / Под. ред. С. Б. Малыха. – М., 1995.
13. Голда Д.М. Генетика. Історія. Відкриття. Персоналії. Терміни – К.: Укр. фітосоціол. центр, 2004. – 127 с.
14. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология: В 3 т. – М.: Мир, 1990.
15. Дегтяренко Т.В. Психофизиология раннего онтогенеза: Учебник для студентов ВУЗов. – К.: УАИП «Рада», 2011. – 352 с.
16. Захаров И.А. Генетика в XX веке. Очерки по истории. – М.: Наука, 2003. – 75 с.
17. Кибернштерн Ф. Гены и генетика. – М.: Параграф, 1995.
18. Кордюм В.А. Биоэтика: ее прошлое, настоящее и будущее // Интегративна антропология. – Одеса, 2003. – № 1.
19. Корочкин Л.И. Химерные мозги: теоретический и клинический аспекты // Онтогенез. – Москва, 1998. – Т. 29, № 6.
20. Левонтин Р. Человеческая индивидуальность: наследственность и среда. – М., 1993.
21. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. – М.: Мир, 1978.
22. Мазер К., Джинкс Дж. Биометрическая генетика. – М., 1985.
23. Максименко С. Д. Основи генетичної психології. – К., 1998.

24. Назаренко С.А. Геномный импринтинг и его роль в этиологии наследственных болезней человека // Бюллетень сибирской медицины, 2004. – № 3.
25. Психология человека от рождения до смерти. (Под ред. А. А. Реана. – СПб.: Еврозона, 2006. – 651 с.
26. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск, 1997.
27. Равич-Щербо И. В., Марютина Т. М., Григоренко Е. Психогенетика: Учебник (под ред. И. В. Равич-Щербо). – М.: Аспект Пресс, 2000.
28. Роль среды и наследственности в формировании индивидуальности человека (Под ред. И.В.Равич-Щербо). – М., 1988.
29. Сапиенца К. Геномный импринтинг / К. Сапиенца – Scientific American. Издание на русском языке – 1990, № 12.
30. Семенов В.В., Кочубей Б.И. Близнецы: проблемы воспитания и развития. М., Знание (Народный университет, Педагогический факультет), 1985. – №6.
31. Столяренко В. Е. Антропология — система наук о человеке: Учеб. пособие. – 2-е изд. перераб. и доп. – Ростов н/Д: Феникс, 2004. – 384 с.
32. Эрман Л., Парсонс П. Генетика поведения и эволюция. – М., 1984.
33. Эфроимсон В.П. Гениальность и генетика. – М., 1998.
34. Эфроимсон В. П. Педагогическая генетика. Родословная альтруизма. – М.: Тайдекс Ко, 2003. – 240 с.
35. Фрит К. Мозг и душа: Как нервная деятельность формирует наш внутренний мир / Крис Фрит; пер. с англ. П. Петрова. – М.: Астрель: CORPUS, 2012. – 335 с.
36. Фросин В.Н. Введение в биологию человека. 2. Генетика. Индивидуальное развитие. – Казань: Диалог Компьютерс, 2005. – 287 с.
37. Hastings Ian M. Models of human genetic disease: How based are the standart formulae? // Genet. Res. – 2000. – Vol. 75, N 1.
38. Healy S.D. Imprinting: Seeing food and eating it // Current biology, 2006. – Vol. 16. – № 13.
39. Seaman Nadrian C. DNA nanotechnology: Novel DNA construction // Annu Rev. Biophys. And Biomol. Struct. 1998. – Vol. 27.
40. DNA computing / R. Deaton, M. Garson, J. Rose et al.: A review // Fundam. inf. – 1998. – Vol. 35, N 1-4.

Навчально-методичне видання

*ДЕГТЯРЕНКО Тетяна Володимирівна*

*КОДЖЕБАШ Владислав Федорович*

## **АНТРОПОГЕНЕТИКА**

для психологів

Посібник

Російською мовою

В авторській редакції

Підписано до друку 12.09.2016.

Обсяг 15,45 друк. арк. Формат 60x88/16 Зам. № 1299/16.

Наклад 300 прим.

Надруковано у ФОП Бондаренко М.О.

м. Одеса, вул. В.Арнаутська, 60

т. +38 0482 35 79 76

[www.aprel.od.ua](http://www.aprel.od.ua)

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до державного реєстру видавців ДК № 4684 від 13.02.2014 р.