

© Е. В. Даев

Санкт-Петербургский
государственный университет,
кафедра генетики и селекции,
Санкт-Петербург

✿ В обзорной учебно-методической работе анализируются некоторые проблемы психофизиологических и психогенетических исследований, а также подходы к их решению с помощью современных генетических методов. На отдельных примерах рассмотрена роль модельных объектов для изучения конкретных вопросов, имеющих большое значение для генетики поведения. Приведены данные о генетических механизмах возникновения и становления заболеваний, влияющих на психическое здоровье человека.

✿ **Ключевые слова:** поведение, генетика, механизмы, модельные объекты

НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Формулировка основных закономерностей наследственности и наследования в работах Г. Менделя привела в начале 1900-х годов к возникновению генетики. Ее бурное развитие в XX веке позволило выяснить основные принципы работы молекулярно-генетических механизмов, которые лежат в основе образования любых признаков. Была выяснена природа изменчивости признаков и закономерности их наследования. В числе многочисленных направлений генетических исследований возник раздел генетики, изучающий поведенческие признаки. Он получил название — генетика поведения.

Понятие «*поведение*» до сих пор определяют неоднозначно из-за субъективности исследователей (Равич-Щербо и др., 1999). В этой статье мы определим «*поведение*» (в широком понимании этого термина) как любую ответную реакцию живой материи на какое-либо изменение в окружающей среде (Klug, Cummings, 1997). Однако следует понимать, что поведение можно определять и более узко, как, например «извне наблюдаемая двигательная активность живых существ... (Психологический словарь, 1996).

Специфическое *поведение* живых организмов является причиной их выделения из всех остальных форм материи в отдельную категорию. Поведение живой материи (будь то клетка, орган, ткань, организм или группа организмов) зависит от генов, т. к. любой живой организм является результатом функционирования собственного генотипа во взаимодействии со средой. Причем, гены могут принимать самое непосредственное участие в формировании поведенческого ответа. Ими контролируются реакции *каскада сигнальной трансдукции*, ведущие к первичным изменениям клеточной активности рецепторных, проводящих и эффекторных клеток, которая затем трансформируется в поведенческий ответ на организменном уровне.

Поведение живых организмов непрерывно эволюционировало. Дольше жить и оставить больше потомства мог только тот организм, который быстро и адаптивно значимо реагировал на максимально возможное число даже мельчайших изменений в окружающей среде (см. теорию естественного отбора Ч. Дарвина). Это привело к появлению специализированных рецепторов, проводящих клеток и эффекторов, определило план строения тела. По определению Ч. Шеррингтона именно нейронные цепи («ансамбли», от клеток-рецепторов до эффекторов) являются материальной основой рефлекторных реакций, которые являются элементарными единицами поведения (Корочкин, Михайлов, 2000).

Вершиной эволюции можно считать формирование у животных и человека сложного аппарата реагирования на факторы внешней среды — единой нейроэндокриноиммунной системы, включающей в себя как центральные, так и периферические отделы. Развитие и совершенствование регуляторных механизмов привело к тесной интеграции многочисленных функционально дифференцированных отделов центральной нервной системы высших животных с разветвленной сетью органов и тканей эндокринной и иммунной систем. Такое строение позволяет формировать сложнейшие формы поведенческих реакций, включая и те, которые объединяются понятием психическая деятельность как индивидуальная, так и групповая. Постоянное давление со стороны фак-

торов окружающей среды привело к отбору сложных форм группового (общественного) поведения, еще больше повышающего адаптацию живых организмов (предмет изучения зоопсихологии и социобиологии). Индивидуальное и общественное поведение высших млекопитающих и особенно человека можно рассматривать как высшую форму адаптации к окружающей среде.

Поведение человека отличается исключительной сложностью. Особое отношение к человеку и в то же время трудности изучения его поведения привели к созданию специфического понятийного аппарата и методов анализа человеческой психики. Осознание того, что многие психологические проблемы, стоящие перед дифференциальной, возрастной, медицинской психологией и др., базируются на генетических закономерностях, привело к возникновению психогенетики. Это направление объединяет усилия генетиков и психологов в изучении человеческой психики. Совпадение многих структурных разделов психологии и генетики (например: патопсихологии и медицинской генетики, психофизиологии и нейрогенетики, и т. д.) подчеркивает единство этих наук в главном — изучении природы человека.

Понимание молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе формирования поведенческих признаков, — основа более эффективного применения психологических методов. Особый интерес представляет изучение генетически детерминированной изменчивости поведения у человека. Генетические различия между людьми по-разному проявляются на фоне действия различающихся факторов окружающей среды. Тем самым они лежат в основе индивидуальности каждого человека. Установлено, что психологические характеристики человеческой личности, как и любые другие признаки, формируются наследственностью и средой. Однако вклад генотипа и среды может быть различен. Данные онтогенетики, нейрогенетики, фармакогенетики, физиологической генетики и генетики поведения вскрывают те механизмы, при участии которых формируются различные поведенческие признаки человека.

В основе формирования поведенческого ответа лежат особенности строения нервной системы, начиная с рецепторных клеток, а также протекания в нервной системе двух базовых процессов: возбуждения и торможения. В свою очередь существует ряд параметров — основных свойств, характеризующих эти процессы. Идеи И. П. Павлова об основных свойствах нервной системы получили свое развитие в работах Б. М. Теплова, В. Д. Небылицына и других исследователей. Согласно современным психофизиологическим представлениям, именно баланс основных (первичных) свойств нервной системы, к которым относят *силу, подвижность, динамичность* и *лабильность*, определяет характер

поведенческого ответа животного на тот или иной раздражитель.

Традиционно, в психогенетических исследованиях изучают генетические механизмы формирования поведения, вклад в этот процесс генотипа и среды, закономерности наследования как первичных свойств нервной системы, так и более сложных поведенческих признаков человека (вплоть до его этических и эстетических воззрений). Такие признаки чаще всего отличаются своей вариабельностью и наследуются полигенно. Доля влияния среды на становление таких признаков может быть очень высока. Учитывая крайнюю сложность организации головного мозга человека, генетическую гетерогенность его популяций, ограниченные возможности эксперимента, большое значение приобретают сравнительно-генетические исследования с использованием модельных объектов. Это позволяет также изучать становление отдельных форм поведения животных и человека в филогенезе.

Психогенетические исследования на современном этапе далеко не ограничиваются изучением наследования (т. е. закономерностей передачи потомству) тех или иных психофизиологических характеристик нервной системы животных и человека. Развитие молекулярно-генетических методов позволило выявить высокую степень гомологии многих генов (т.е. сходства, обусловленного общностью их происхождения) у человека и других млекопитающих. Гены, кодирующие жизненно важные функции, сохранялись почти неизменными (например, гены гемоглобинов, цитохромов и др.) на протяжении миллионов лет эволюции. Поэтому высокая степень *гомологии* выявлена между такими генами у эволюционно очень далеко отстоящих друг от друга организмов. В свою очередь это определяет гомологию некоторых организменных признаков, в том числе и тех, которые относят к «поведенческим» в более узком понимании этого слова. Изучая работу генов, гомологичных таковым у человека, на более просто организованных организмах (на одноклеточных, нематодах и дрозофиле, мышах и крысах, собаках и обезьянах), можно успешно решать некоторые проблемы психогенетики. Более простое строение нервной системы в сочетании с широкими возможностями экспериментирования, включающими молекулярно-генетический и гибридологический анализ, клонирование и селекцию по заданным признакам, позволяют успешно изучать роль генов в процессах рецепции внешних воздействий, в контроле тонких механизмов формирования и проведения нервных импульсов, запоминания, научения и т. д.

Так, например, одним из модельных объектов, на котором изучают консерватизм генов, контролирующих общий план строения нервной системы, является *Ciona intestinalis* (хордовые беспозвоночные оболочники — асцидии). Тело личинки этой асцидии состоит

из примерно 2600 клеток, а ее центральная нервная система — из 330. При этом более 230 клеток являются клетками глии, и менее 100 оставшихся — собственно нейронами. Такая простота организации нервной системы сравнима с данными для другого модельного объекта — нематоды *Caenorhabditis elegans*, у которой всего 302 нейрона. Создание коллекций мутантов по генам всех 6 хромосом *C. elegans* позволило многое понять в механизмах генетического контроля пищевого поведения, хеморецепции, локомоции и нейрогенеза (Корочкин, Михайлов, 2000; Corbo et al., 2001). Сравнительно-генетический анализ позволяет обнаружить гомологичные гены, контролирующие поведение у нематоды, дрозофилы, мыши и человека (Salzberg, Bellen, 1996). Это может означать не только гомологию генных продуктов, но и их роли в процессах нейрогенеза и формировании девиантных форм поведения животных и человека.

Использование еще одного достаточно простого модельного объекта — морского брюхоногого моллюска — *Aplysia* (или морского зайца) в сопоставлении с данными на традиционных модельных объектах (мышь, дрозофила) позволяет глубже понять молекулярные механизмы формирования памяти и процесса научения. Несмотря на разбросанно-узловой тип нервной системы всего лишь из нескольких ганглиев, этот брюхоногий моллюск поддается простейшим формам обучения. Так, выработка условного рефлекса активного избегания прикосновений у *Aplysia* показала, что механизм передачи сигнала извне внутрь организма осуществляется, как и у высших организмов, путем активации в клетках эволюционно древнего и консервативного каскада биохимических реакций **сигнальной трансдукции**. В эти реакции вовлечено множество белков, гомологичных таковым у других животных, включая человека. В процессе реагирования на условный раздражитель у моллюска меняется сначала активность цитоплазматических ферментов, а затем, соответственно, генов раннего и позднего ответа. Этим определяются процессы возбуждения нервных волокон и проведения по ним электрических импульсов. Длительное «обучение» приводит к запоминанию: животное отвечает на прикосновение в несколько раз быстрее и помнит об этом длительное время. При этом меняется архитектура нервных связей: у обученного моллюска от зоны раздражения по всей рефлекторной дуге образуются дополнительные синапсы. У морского зайца выявлено существование краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной памяти. Анализ поведенческих отклонений (и коррелирующих с ними других эффектов) различных мутаций по гомологичным генам приближает нас к решению проблемы таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, рассеянность и старческое слабоумие.

Излюбленным объектом генетики является плодовая мушка — *Drosophila melanogaster*. Примерное число нервных клеток у дрозофилы составляет 250 тысяч: это значительно меньше, чем у мыши и человека (40 миллионов и 85 миллиардов), соответственно. Коллекции мутантных форм дрозофилы по различным поведенческим признакам позволяют проводить их всесторонний генетический анализ. Среди единичных генов дрозофилы, которые затрагивают процессы обучения и запоминания, можно для примера назвать *linotte*, *dunce* («*мынуца*»), *rutabaga*, *amnesiac* («*без памяти*»), *radish*, *dCREB2-b* и *CXM*. Примерами генов, влияющих на протекание нейрогенеза являются: *achaete*, *scute*, *Notch*, *Delta*, *cut*, *Prospero* и многие др. Следует отметить, что для большинства из них уже найдены гомологичные гены у других животных и человека. Консервативность этих генов указывает на огромную адаптивную значимость нормальной работы нервной системы животных. Спонтанно возникающие мутации в таких генах, немедленно уничтожались в процессе естественного отбора как вредные, т. е. существенно снижающие приспособленность.

Гомология генов и определяемых ими признаков позволила успешно моделировать на дрозофиле некоторые нейродегенеративные заболевания. Целый ряд специфических мутаций по своему проявлению напоминает заболевания человека. Так, например, мутация *drop-dead* в гене *drd* приводит к преждевременному старению и смерти мух, сходному с синдромами Вернера и Хатчинсона-Гилфорда у человека. Мутация *swiss cheese* в гене *sws* приводит к вакуолизации тканей мозга мух. Гомологичный генный продукт у позвоночных определяет развитие определенных нейропатий. Гомологом мутантной формы гена человека, контролирующего губчатую энцефалопатию, является мутация *sponge cake* дрозофилы. Найдены мутации, которые моделируют такие наследственные заболевания человека, как болезнь Тея-Сакса, аденолейкодистрофия, болезнь Альцгеймера, семейный амиотрофический латеральный склероз и др. Использование современных методов по внедрению чужеродных генов в геном дрозофилы позволило создать модели для изучения болезней Гентингтона и Мачадо-Джозефа.

Существенным преимуществом модельных объектов является их относительно короткий жизненный цикл. Некоторые нейродегенеративные заболевания развиваются у человека очень поздно (возрастные заболевания). Поэтому их трудно изучать и еще труднее выявить в раннем онтогенезе, чтобы начать своевременное лечение. Использование адекватных моделей на животных позволяет эффективно изучать механизмы развития таких заболеваний. Сходство биохимических механизмов развития подобных не-

дугов приводит к тому, что некоторые лекарственные вещества оказывают такое же действие на дрозофилу и мышь как на человека (или даже полностью выключают ее).

Пионерами исследований в области научения у животных были И. П. Павлов и американский физиолог Л. Торндайк. Со времени появления первых работ Торндайка (1898) (Salzberg A., Bellen H. J. 1996) по обучению методом проб и ошибок у кошек и собак прошло всего около 10 лет, а в США уже было создано 8 зоопсихологических лабораторий, где проводили сравнительные исследования поведения на крысах, мышах, приматах и даже медузах и дождевых червях. С переоткрытием в 1900-е годы законов Г. Менделя стала бурно развиваться генетика. И хотя еще Ф. Гальтон был убежден, что интеллект и способности к обучению наследуются, только с 1920-х годов начинаются исследования по генетике поведения. Э. Толменом, а затем его учеником Р. Трайном была показана возможность выведения (*селекции*) «умных» и «тупых» *инбредных линий* крыс (генетически однородных), которые отличались друг от друга по скорости выработки условного рефлекса или обучения в лабиринте. Позднее аналогичные данные были получены на мышах и на других видах животных (например, на хомячках, гвинейских свинках, кроликах). В настоящее время существуют многочисленные линии животных, различающихся по уровню агрессии, общей двигательной активности, исследовательскому поведению, стрессочувствительности. У мышей и крыс, например, выведены линии «алкоголиков», «невротиков», «гипертоников», «склеротиков», созданы коллекции мутантных по поведенческим признакам животных и т. д. Наследуемость подобных признаков позволяет искать контролирующие их гены. Анализ первичной структуры гена, в свою очередь, позволяет представить структуру производимого геном белка и возможную функцию последнего в организме. Таким образом, проясняются механизмы влияния конкретного гена на поведение, посредством изменения функционирования соответствующего белка, модифицирующего какой-либо физиологический процесс.

Так, например, формирование межнейронных контактов зависит от целого ряда белков (факторов роста и молекул распознавания), регулирующих рост отростков в определенном направлении. В качестве примера можно привести такие нейротрофные факторы как NGF, GDNF, BDNF, молекулы распознавания NCAM, APP, интегрин, тенцин. Нарушение работы любого из генов, продуцирующих эти белки, обычно ведет к нарушению нормальной структуры мозга и аномальному поведению. Отклонения в работе синапсов, связанные с нарушением синтеза нейромедиаторов, их транспортировки или рецепции, также часто связаны с определенными вариантами «мутантных» белков (типа Rab3A, RIM, олигоф-

ренина и синатпотамина и др.), плохо контролирующих эти процессы.

Короткие белки, контролирующие работу нейроэндокриноиммунной системы и ее центральных отделов, называют *нейропептидами*. Некоторые белки являются гормонами (нейрогормонами). Их наличие особенно ярко демонстрирует участие генов в формировании поведенческих признаков, включая характеристики психической активности мозга человека. Так, широко изучается роль нейропептидов галанина и NPY, а также белка лептина в регуляции пищевого поведения. Формирование материнского поведения у самок крыс регулируется изменением содержания нейропептида тахикинина в вентромедиальном ядре гипоталамуса. Кортикотропин-рилизинг фактор гипоталамуса определяет эмоциональность в реакциях животных на новизну. Гормон гипофиза вазопрессин, как и его аналог AVT (аргинин-вазопрессин) у птиц, влияет на территориальное поведение. Синтез стероидных и других гормонов небелковой природы, влияющих на формирование различных форм поведения, в организме животных и человека также находится под генетическим контролем. Нарушение последнего ведет к широкому спектру поведенческих изменений.

Изучение многих тяжелых психофизиологических расстройств человека стало возможно после получения исследователями *трансгенных* животных и разработки таких методов, как «*генный нокаут*». Трансгенными называют животных, в геном которых была встроена чужеродная (т. е. не принадлежащая данному животному) ДНК. Генный нокаут предполагает выключение работы анализируемого гена. Если «нокаутированный» ген можно включать и выключать по желанию экспериментатора, то генный нокаут называют условным. Сочетание этих двух молекулярно-генетических методов позволило осуществить прорыв в исследовании механизмов ряда заболеваний, которые раньше не поддавались изучению обычными методами.

Так, у человека генетически обусловленные отклонения в процессе миелинизации нервных волокон, связанные с работой гена *PLP* (синдром Мерцбахера и спастическая параплегия 2-го типа), приводят к развитию целого комплекса нарушений, обычно приводящих к гибели в течение первых 10-ти лет. При этом наблюдают умственную отсталость разной степени выраженности, нистагмы, судороги, атаксию, паралич, другие нарушения психомоторных функций. Изучение механизма развития этих заболеваний стало возможно, когда на мышах были получены линии с лишними аутосомными копиями или с мутантной аллелью *PLP* гена, гомологичного гену человека. Показано, что у «нокаутных» мышей миелинизация нервных волокон поначалу идет нормально, функции центральной и периферической систем не нарушены, но с 6–8 недели начинается опухание отдельных ак-

сонов. Их дегенерация начинается в возрасте около года. Наличие нормальной аллели *PLP* препятствует развитию заболевания. Модель данного нейродегенеративного заболевания на линиях лабораторных мышей позволила лучше понять роль белков *PLP* и *DM20* во время миелинизации нервных волокон (Woodward K., Malcolm S., 1999). Показано, что отрицательные эффекты гиперэкспрессии *PLP* (хромосома X, район q22) у человека (как и у мышей) связаны с нарушенной миелинизацией нервных волокон, гибелью олигодендроцитов и резко выраженными проявлениями болезни. В то же время гиподифференциация гена *PLP* характеризуется относительно более мягкими нарушениями и связана, скорее всего, с нарушением взаимодействия между олигодендроцитами и аксонами (Woodward K., Malcolm S., 1999). Изучению генетического контроля других болезней человека способствует наличие таких животных моделей, как *shaking pup dog* (у собак), *myelin-deficient rat* (у крыс), *paralytic tremor rabbit* (у кроликов), *jimpy*, *msd*, *rumpshaker* и др. у мышей.

Традиционные генетические методы описывают, например, влияние **численных аномалий кариотипа** (отклонений числа хромосом от нормального) на психическое развитие человека (синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера и т. д.) или характер наследования того или иного психического расстройства. Определяется доминантный или рецессивный, моногенный или полигенный характер заболевания, сцепление с полом и другими признаками. Близнецовым и другими методами выявляют наличие генов предрасположенности к аутизму, шизофрении, алкоголизму и другим заболеваниям. Популяционно-генетические исследования позволяют определить различия в частотах встречаемости аллелей в сообществах людей с той или иной степенью репродуктивной изоляции.

Совместное применение современных биохимических, биофизических и молекулярно-генетических методов, с последующей (где это необходимо) корректной математической обработкой, позволяет анализировать многие процессы на более глубоком уровне, позволяющем вскрывать механизмы формирования различных признаков и их изменчивости. Причем это касается как патологических форм поведения человека, так и особенностей его нормального поведения. Так, например, выявлены корреляции между конкретными аллелями гена моноаминоксидазы *A* (*MAOA*) и частотой асоциальных проявлений в поведении людей. При этом определяющим фактором является «жесткое» или «мягкое» воспитание в детском возрасте. В X-хромосоме обнаружены ломкие сайты, с которыми связаны некоторые формы умственной отсталости человека (синдром Мартин-Белла и др.). Показано, что причиной ряда нейродегенеративных заболева-

ний является увеличение числа одинаковых **триплетов** (троек нуклеотидов) в некоторых генах. Выявлена связь некоторых аллельных вариантов генов, которые контролируют белки-рецепторы дофамина и серотонина, с риском возникновения шизофрении, с чувствительностью к нейролептикам. Показано, что наличие у человека конкретного аллельного варианта гена (например, гена триптофан-гидроксилазы) может существенно повысить риск развития маниакально-депрессивных состояний и возникновения суицидального поведения. Прослеживаются определенные ассоциации между генами и одаренностью человека. Интенсивно изучаются гомологичные генетические механизмы процессов запоминания и научения.

Обсуждается влияние биогенетических закономерностей на формирование этики и эстетики человека (Эфроимсон, 1995). Так, например, понятие о красоте человеческого лица складывается на основе анализа мозгом человека десятков характеристик, контролируемых генами. Это, в первую очередь, симметрия лица. Другими не менее важными признаками являются: форма глаз, губ, ушей, носа; пигментация и структура волосяного покрова и кожи; выраженность вторичных половых признаков и т. д. Сбалансированная работа соответствующих генов обеспечивает «нормальный» фенотип, в то время как нарушения в работе этих же генов приводят к появлению аномалий лица, которое чаще будет восприниматься как «некрасивое». Таким образом, не вызывает сомнений, что представление о красивом или некрасивом лице формировалось не без участия генотипа.

Особый интерес представляет выявленная в последние десятилетия связь между аллельными формами генов иммунной системы (локус *HLA*) и «неслучайностью» выбора партнера для семейной жизни.

Все вышеперечисленное указывает на огромную перспективность слияния современных биохимических, молекулярных и генетических методик с методами психологической науки для более полного изучения феномена человека.

Литература

1. Александров А. А., 2004. Психогенетика. — СПб: Питер. 192 с.
2. Артаментова Л. А., Филипцова О. В., 2004. Введение в психогенетику. — М.: Флинта. 442 с.
3. Зорина З. А., Полетаева И. И., Резникова Ж. И., 1999. Основы этологии и генетики поведения — М.: Изд-во МГУ. С.
4. Корочкин Л. И., Михайлов А. Т., 2000. Введение в нейрогенетику. // М.: Наука. 274 с.

5. *Малых С. Б., Егорова М. С., Мешкова Т. А., 1998. Основы психогенетики. — М.: Эпидавр. 744 с.*
6. Психологический словарь, 1996. (под ред. В. П. Зинченко, Б. Г. Мещерякова). — М., 480 с.
7. *Равич-Шербо И. В., Марютина Т. М., Григоренко Е. Л., 1999. Психогенетика. — М.: Аспект пресс. 447 с.*
8. Физиологическая генетика и генетика поведения, 1981. // Рук-во по физиологии / Л.: Наука. 359 с.
9. *Эфроимсон В. П., 1995. Генетика этики и эстетики. — М.: Талисман. 288 с.*
10. *Эфроимсон В. П., 1998. Гениальность и генетика — М.: Мир. 544 с.*
11. *Corbo J. C., Di Gregorio A., Levine M., 2001. The Ascidian as a Model Organism in Developmental and Evolutionary Biology. Cell. Vol.106. N 5. P. 535–538.*
12. *Klug W. S., Cummings M. R. 1997. Concepts of genetics. Upper Saddle River: Prentice-Hall, Inc. 703 p.*
13. *Salzberg A., Bellen H. J., 1996. Invertebrate versus vertebrate neurogenesis: Variations on the same theme? // Developmental Genetics. Vol. 18. N. 1. P. 1–10.*
14. *Woodward K., Malcolm S., 1999. Proteolipid protein gene. Pelizaeus-Merzbacher disease in humans and neurodegeneration in mice. // Trends in genetics. Vol.15. N 4. P. 125–128.*

Some genetic approaches to psychophysiological studies in animals and man

Daev E. V.

✿ **SUMMARY:** Some of the psychophysiological and psychogenetic research problems are reviewed in the article. Approaches to their resolving with the help of modern genetic methods are analyzed. The important role of model objects in genetics of behavior is shown by several examples. Data are given about genetic mechanisms of some psychic diseases in human.

✿ **KEY WORDS:** behavior, genetics, mechanisms, model objects