

Взаимодействие гена и окружающей среды в эволюционной перспективе: дифференциальная восприимчивость к влиянию окружающей среды

JAY BELSKY^{1,2}, SARAH HARTMAN¹

¹Department of Human Ecology, Human Development and Family Studies Program, University of California, Davis, CA 95616, USA (США);

²King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia (Саудовская Аравия)

Перевод: Мухорина А.К.
Редактура: Павличенко А.В.

По традиции, психиатры интересуются природой, происхождением, последствиями и лечением психических расстройств. Что касается этиологии и роли генетики, то там ученые-генетики, занимающиеся вопросами психиатрии, преимущественно изучали особенности взаимодействия генотипа и фенотипа, т.е. прямой связью между конкретным полиморфизмом и конкретным расстройством, а также генетической уязвимостью по отношению к неблагоприятным факторам, как это было показано в исследованиях, посвященных взаимодействию генов и окружающей среды.

В данной статье мы предлагаем новый взгляд на проблемы психиатрии и генетики. Вместо того, чтобы объяснять генетический полиморфизм посредством генов для развития некоторых заболеваний или функционирования, а также «генов риска», увеличивающих вероятность того, что расстройство возникнет в контексте неблагоприятных факторов, мы утверждаем, что многие гены, на которых были сосредоточены исследования по психиатрической генетике, на самом деле могут делать людей более или менее чувствительными к воздействию факторов окружающей среде и, таким образом, они могут быть по-разному восприимчивыми к процессу развития и воздействию внешних факторов.

Кроме того, вопреки преобладающему мнению, мы убеждены, что конкретный полиморфизм генов следует рассматривать как «пластичность», а не «уязвимость» генов (1), что делает людей не только более подверженным развитию психической болезни при действии неблагоприятных факторов, но и, возможно, имеющим некоторое преимущество при благоприятных ситуациях и влияющих отрицательно при негативных условиях (2,3).

Подобный взгляд на взаимоотношения между окружающей средой и генотипом происходит на основе анализа человеческого развития с точки зрения эволюции (1,3,4), согласно которому процесс пластичности несет как некие потери, так и преимущества. К потерям, по сути, можно отнести то, что будущее является неопределенным. В результате этого, в тех случаях, когда предшествующий опыт определяет будущие события, это «несоответствие» будет дорого обходиться, в том смысле, что последующие события доказывают несовместимость с тем, что было пережито в более ранний, и важный, период жизни. Это говорит о том, что естественный отбор будет «подстраховываться», делая некоторых людей более, а других менее (или у них вообще отсутствует) пластичными в процессе развития. Из этого следует, что эволюционную пластичность можно рассматривать как фенотип или отдельную индивидуально-дифференцирующую конструкцию.

Как оказалось, много открытий в области взаимодействия генотипа и окружения подтверждают нашу точку зрения, согласно которой многие люди, в силу особенностей их генетического аппарата, более подвержены воздействию факторов окружающей среды по принципу «хорошо и плохо» (2), в зависимости от внешних факторов, воздействию которой они подвергаются. Для наглядности, мы здесь сосредоточимся на двух широко изученных полиморфизмах генов.

Два гена пластичности?

Как и другие полиморфизмы, ген переносчика серотонина, 5-HTTLPR, и ген рецептора дофамина, DRD4, давно рассматриваются психиатрами-генетиками в качестве «генов уязвимости», которые несут конкретные аллели, предрасполагающие, в неблагоприятных условиях, к развитию депрессии и синдрому дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), соответственно. Все больше данных свидетельствует о том, что, возможно, их лучше рассматривать в качестве «генов пластичности», делая носителей аллелей предполагаемого риска особенно восприимчивыми к воздействию факторов окружающей среды по принципу «хорошо и плохо».

Относительно 5-HTTLPR было обнаружено, что носители одного или более коротких аллелей демонстрировали большую склонность к пластичности по принципу «хорошо или плохо», когда важным прогностическим фактором и исходом развития ребенка, соответственно, являлись материнская отзывчивость и моральная интернализация, плохое обращение с детьми и антисоциальное поведение, а также воспитание в условиях поддержки и позитивная эмоция. Подобные результаты, связанные с различной восприимчивостью, также находят среди афроамериканских мальчиков-подростков в тех случаях, когда очевидная расовая дифференциация используется для того, чтобы предсказать проблемы с поведением; когда жизненные события используются для предсказания в будущем появления невротизма и удовлетворенности жизнью; и когда, ретроспективно, неблагоприятные факторы, действующие в детстве, используются для объяснения эпизодов импульсивности среди студентов. Более того, последний мета-анализ показывает, что дети белой расы в возрасте до 18 лет, имеющие короткие аллели, более восприимчивы, чем те, у которых обнаруживаются длинные аллели, как к позитивному, так и к негативному опыту, связанному с развитием (5).

Что касается гена DRD4, то там повышенная восприимчивость была найдена среди носителей 7-дуплицирующего аллеля в ситуации, когда предикторами окружающей среды и исходами развития являлись, соответ-

ственно, материнская позитивность и просоциальное поведение; ранняя забота о детях вне семьи и социальные способности; ситуационный стресс и поддержка и негативная активность подростков; негативные ситуации в детстве и стойкая алкогольная зависимость у молодежи; факторы риска при рождении (т.е. срок беременности, вес при рождении в соотношении к сроку беременности, длительность пребывания в стационаре) и заметная сенситивность матери. Стоит еще раз подчеркнуть, что мета-анализ, посвященный взаимодействию генотипа и окружающей среды, включая гены, связанные с дофамином, показал, что дети младше 8 реагируют на позитивный и негативный опыт по-разному, в соответствии с их восприимчивостью (6).

Направления будущих исследований

Несмотря на постоянно растущие доказательства того, что взаимодействия генов и окружающей среды согласуются с данными о пластичности генов, многие вопросы еще предстоит изучить и осветить.

В дополнение к 5-HTTLPR и DRD4, есть свидетельства того, что другие хорошо изученные полиморфизмы генов могут действовать как факторы пластичности (например, мозговой нейротрофический фактор, BDNF; моноамин-оксидаза А), делая некоторых людей более чувствительными к воздействиям окружающей среды, в соответствии с принципом «хорошо и плохо» (4). Особенно важно понимать, что большинство полиморфизмов генов, рассматриваемых как потенциальные факторы пластичности, происходят из исследований по психиатрической генетике, и связаны с идеей о уязвимости. Ученые должны расширить список генов-кандидатов и, помимо полиморфизма генов, связанных с нарушением функционирования, включать те гены, которые могут влиять на пластичность. В качестве примера можно привести попытку доказать дифференциальную восприимчивость генотипа CHRNA4, так как ранее была показана его роль в выработке ацетилхолина, компонента, тесно связанного с пластичностью и обучением (7).

Прежде, чем считать некоторых людей пластичными и податливыми (например, носителей короткого аллеля 5-HTTLPR), а других - нет (например, гомозиготных носителей длинного аллеля), имеет смысл, вероятно, подумать о неком континууме, внутри которого некоторые из них особенно податливы, некоторые более-менее податливы, некоторые податливы в меньшей мере, а у некоторых она вообще отсутствует. Работы, использующие множества генов пластичности, обнаруживают дозозависимую связь между числом генов пластичности и степенью, с которой люди подвержены влиянию факторов окружающей среды по принципу «хорошо и плохо» (4). Будущие исследования в этой области должны руководствоваться «системным генетическим подходом» и включать предполагаемые гены пластичности на основании понимания конкретных биологических процессов или путей, таких как дофаминергическая или серотонинергическая системы, или неврологического субстрата.

Более того, большая часть исследований по дифференцирующей восприимчивости, по сути, носила наблюдательный характер. Последнее обстоятельство может заставить сомневаться в полученных результатах, так как изучение факторов окружающей среды, возможно, носило выборочный, а не случайный характер, создавая вероятность того, что корреляция между генами и окружающей средой маскируется под взаимодействие генов и окружающей среды. Одно из решений этой проблемы видится в проведении исследований со случайным отбором участников, пребывающих в экспериментальных или контрольных условиях, однако эти исследования все еще находятся на ранних этапах (4,8). Даже если такие работы будут ограничены изучением только «хорошей» стороны пластичности, то они

позволят оценить, какой из вариантов аллеля сделает человека особенно уязвимым к действию неблагоприятных факторов в натуралистических исследованиях, а также предсказать тех, которые будут обладать огромным преимуществом при вовлечении их в мероприятия, содействующие позитивному функционированию. Не менее важно, что такая работа может определить, в соответствии с предположением о дифференцирующей восприимчивости, какие варианты аллелей, ассоциированные с устойчивостью к неблагоприятным внешним воздействием, приведут их носителей к меньшим преимуществам (или к их отсутствию) при проведении мероприятий, направленных на улучшение позитивного функционирования.

Утверждение, что развитие пластичности следует рассматривать как индивидуально-дифференцирующую конструкцию, поднимает вопрос о том, является ли пластичность, как таковая, доменом общим и специфическим. Другими словами, являются ли более пластичные люди особенно восприимчивыми и подверженными влиянию самых разнообразных факторов окружающей среды и процессов развития, в то время как другие люди не особенно подвергаются воздействию тех же самых факторов? Или люди, в целом, характеризуются «различной» степенью пластичности, будучи крайне чувствительными к действию одних условий, но не к другим и/или в отношении действия одних исходов развития, но не других?

Однако, как бы это не показалось удивительным, есть доказательства того, что пластичность является общим доменом. Рассмотрим результаты двух вмешательств, которые использовали очень разные методы для того, чтобы оказать влияние на различные аспекты развития. В одном случае вмешательство было направлено на поощрение особого рода заботливого воспитания, направленного на снижение уровня экспрессивного поведения малыша (9) и связанную с кортизолом стресс-реактивность (10), в то время как в другом была использована компьютеризированная обучающая программа для развития у дошкольника способности понимать фонемы, и, тем самым, ранней способности писать и читать (11). Несмотря на кардинальные различия в структуре самих вмешательств и аспектов развития, которые они изучали, оказалось, что дети, имеющие 7-дуплицирующий DRD4 аллель, обладают заметным, хотя и не исключительным, преимуществам, в обоих случаях. Перед тем, как сделать выводы, необходимо упомянуть, что утверждение о том, что пластичность является в большей степени доменом общим, чем специфическим, в будущем потребует дальнейших подтверждений. Мы подозреваем, что некоторые люди окажутся на крайних полюсах пластичности (крайне восприимчивые или практически не восприимчивые к действию конкретных условий), но большинство будет располагаться между ними.

Выводы

Эволюционная точка зрения привела нас не только к пониманию потерь и преимуществ, связанных с развитием пластичности, но также к осознанию того, почему люди должны различаться между собой в отношении восприимчивости к действию внешних факторов. Более того, эта конструкция привела к тому, что люди, которых, из-за особенностей их генетического аппарата, длительное время считали особенно уязвимыми в отношении неблагоприятных факторов, стали рассматриваться как имеющие огромное преимущество при благоприятных обстоятельствах при очень близких генетических факторах. Это привело также к тому, что некоторые предполагаемые гены уязвимости стали рассматриваться как гены пластичности.

Несмотря на доказательства, собранные в данной статье и в других местах (1,4), еще многое предстоит узнать о том, когда и почему генетические факторы

действуют преимущественно как факторы пластичности, но не уязвимости. Тем не менее, изучение дифференцирующей восприимчивости к действию факторов окружающей среды уже позволили выделить преимущества, связанные со взглядом на человеческое развитие с точки зрения эволюции, и недостатки, обусловленные заметным акцентом на вопросах ситуационных рисков, неправильном развитии и уязвимости. Последнее затрудняет понимание того, как сами генетические факторы могут быть связаны с дисфункцией, когда люди, пережившие неблагоприятные ситуации, могут хорошо справляться со своими задачами, когда они сталкиваются с благоприятными условиями развития.

Список литературы

1. Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychol Bull* 2009;135:885-908.
2. Belsky J, Bakermans-Kranenburg M, van Ijzendoorn MH. For better and for worse: differential susceptibility to environmental influences. *CurrDirPsycholSci* 2007;16:300-4.
3. Ellis BJ, Boyce WT, Belsky J et al. Differential susceptibility to the environment: an evolutionary - neurodevelopmental theory. *DevPsychopathol* 2011;23:7-28.
4. Belsky J, Pluess M. Beyond risk, resilience and dysregulation: phenotypic plasticity and human development. *DevPsychopathol* 2013; 25:1243-61.
5. Van Ijzendoorn MH, Belsky J, Bakermans-Kranenburg MJ. Serotonin transporter genotype 5HTTLPR as a marker of differential susceptibility? A meta-analysis of child and adolescent gene-by-environment studies. *Transl Psychiatry* (in press).
6. Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH. Differential susceptibility to rearing environment depending on dopamine-related genes: new evidence and a meta-analysis. *DevPsychopathol*2011;23:39-52.
7. Grazioplene RG, DeYoung CG, Rogosch FA et al. A novel differential susceptibility gene: CHRNA4 and moderation of the effect of maltreatment on child personality. *J Child Psychol Psychiatry* (in press).
8. vanIjzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. Differential susceptibility experiments: going beyond correlational evidence: comment on beyond mental health, differential susceptibility articles. *DevPsychol* 2012;48:769-74.
9. Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Pijlman FTA et al. Experimental evidence for differential susceptibility: dopamine D4 receptor polymorphism (DRD4 VNTR) moderates intervention effects on toddlers' externalizing behavior in a randomized controlled trial. *DevPsychol* 2008;44:293-300.
10. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH, Mesman J et al. Effects of an attachment-based intervention on daily cortisol moderated by dopamine receptor D4: a randomized control trial on 1- to 3-year-olds screened for externalizing behavior. *DevPsychopathol*2008;20:805-20.
11. Kegel CAT, Bus AG, van Ijzendoorn MH. Differential susceptibility in early literacy instruction through computer games: the role of the dopamine D4 receptor gene (DRD4). *Mind Brain Educ* 2011;5:71-8.

DOI 10.1002/wps.20092