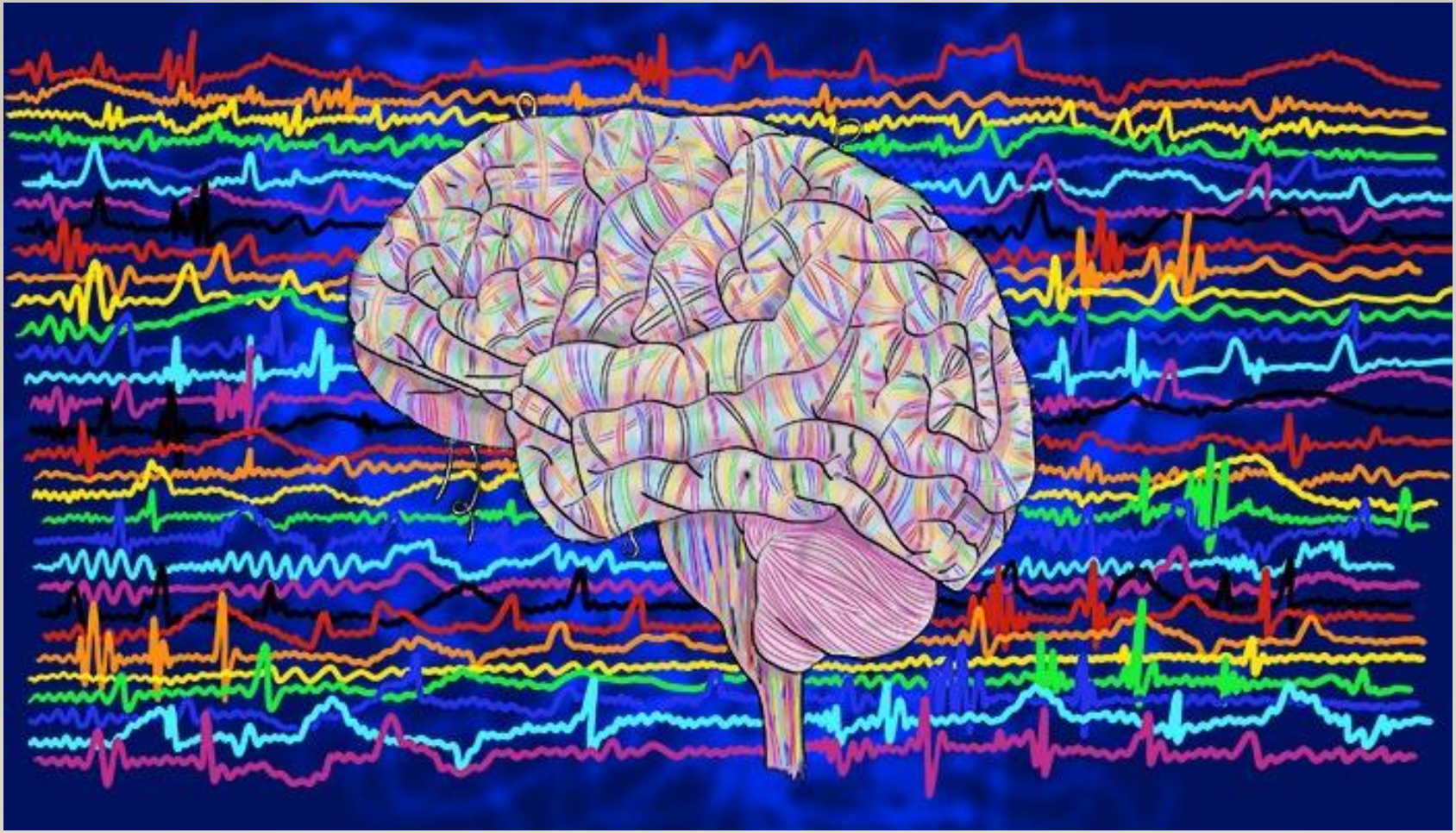
ГЕНЕТИКА МОЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ






ZNU
FACULTY OF
BIOLOGY



Основна увага дослідників генетики поведінки людини була зосереджена на вивченні складних мультифакторних ознак та захворювань. У дослідженнях нормальної варіативності переважали дослідження інтелекту та когнітивних характеристик (близько 80% всіх робіт), у психіатрії головна увага була приділена таким захворюванням, як шизофренія, афективні розлади, розумова відсталість. В останні роки з'явився інтерес до вивчення порушень розвитку (порушення здатності до навчання, ранній дитячий аутизм, синдром гіперактивності та дефіциту уваги) та різних форм поведінки, що відхиляється (агресивна поведінка, вживання алкоголю і наркотичних речовин, гомосексуалізм тощо). Дуже мало досліджень простіших функцій, які не настільки далеко розташовуються від генного рівня і, мабуть, повинні перебувати в більшій залежності від спадкових впливів: морфологія та фізіологія мозку, різні види сенсорної чутливості, сприйняття та рухові функції.





Одним з найвідоміших видів спадкового поліморфізму у людини є різна чутливість до смаку фенілтіомочевини (ФТМ). Фенілтіомочевина є безбарвною кристалічною речовиною. Деякі люди відчувають смак цієї речовини навіть за малих концентрацій: вона здається їм дуже гіркою. Інші люди вважають її несмачною. Існують речовини, схожі за хімічним складом, смак яких сприймається так само. Очевидно, відчуття смаку залежить від можливості смакових рецепторів сприймати угруповання = N - C = S.



У 1931 р. виявили, що здатність відчувати смак ФТМ є спадковою ознакою. Ця ознака успадковується за Менделем. Рецесивні гомозиготи (tt) не відчувають смак ФТМ, тоді як гетерозиготи (Tt) та гомозиготи з домінантними алелями (TT) вважають ФТМ гіркою речовиною. Цей тип смакового поліморфізму властивий як людині, так і більшості приматів. Нечутливі до смаку ФТМ люди частіше страждають на захворювання щитовидної залози, серед них частіше зустрічаються індивіди, яким не подобається смак алкогольних напоїв. Приблизно 25-30% людей мають генотип tt. Хоча встановлено рецесивний тип успадкування нечутливості до ФТМ, проте існують й інші можливі пояснення, включаючи неповне домінування та множинний алелізм.



Хоча спадковий характер чутливості до ФТМ було встановлено досить давно, відповідний ген вдалося виявити лише 1999 р. у ході аналізу зчеплення у 98 сім'ях за допомогою 356 маркерів, розташованих з інтервалами близько 10 сМ (сантиморганід). Головним кандидатом є ген, що розташований на короткому плечі 5 хромосоми. Ще один можливий ген-кандидат може бути пов'язаний із 7-ю хромосомою.

Досліджувалися також генетичні аспекти інших смакових відчуттів. Було виявлено три смакові локуси для різних речовин, причому в одному з них поєднувалися такі речовини, як хінін, сахароза та хлористий натрій. Виявилося також, що чим нижчим був поріг відчуття гірких речовин, тим більш розбірливим виявлявся цей індивід по відношенню до різних видів їжі. Пороги смакової чутливості у родинах значно варіюють.



Спадкові особливості нюху, кінестетичної та тактильної чутливості у людини залишаються практично не вивченими. Є лише деякі свідчення про існування спадкових форм нечутливості до запахів низки речовин.





Генетика варіативності нормальної слухової чутливості також майже не досліджена, хоча робіт із вивчення спадкової передачі глухоти та приглухуватості достатньо. Щодо норми, то тут основна увага була привернена до успадкування абсолютного музичного слуху. Абсолютний музичний слух визначається як здатність безпомилково визначати висоту звуку або кількох звуків під час прослуховування та точно називати ноту. Люди, які мають абсолютний слух, часто мають і феноменальну музичну пам'ять. Крім цього, для них характерні високі математичні здібності і хороша пам'ять взагалі. У власників абсолютного слуху іноді трапляються й інші види сенсорної обдарованості (в області смакових відчуттів, наприклад). Деякі з них здатні до синестезій (колірно-музичних асоціацій). Відомо, що таку здатність мали такі композитори, як Скрябін, Сібеліус, Чюрленіс.



Абсолютний слух найчастіше зустрічається у жінок. Є свідчення про те, що абсолютний слух корелює з порушеннями здатності до навчання у школі (learning disability). Абсолютний слух супроводжує також деяким спадковим неврологічним захворюванням (синдром Вілліса, аутизм). У музикантів з абсолютним слухом (правшів) було виявлено більш значну міжпівкульну асиметрію у скроневій ділянці кори головного мозку: розміри лівої planum temporale – скроневої пластинки – виявилися значно більшими, ніж правою. Сучасні комп'ютерні способи вивчення мозку демонструють, що у володарів абсолютного слуху є й інші особливості мозковий організації, які вирізняють їх від іншої частини популяції.



У проведеному в 1998 р. дослідженні, що включає 600 професійних музикантів, була спроба перевірити, чи не впливає ранній досвід на розвиток абсолютного слуху. Виявилося, що ранній початок музичних занять (4 роки і раніше), сприяє розвитку абсолютного музичного слуху. Стає зрозумілим, що окрім спадкової схильності для розвитку абсолютного слуху важливе і навчання.

У 2000 р. було проведено формалізоване тестування сприйняття висоти звуку на вибірці піддослідних та відібрані індивіди з особливо високими результатами. Тестування сибсів цих піддослідних показало, що високі здібності до сприйняття висоти звуку мають тенденцію до накопичення в родинах.



Генетика зорової чутливості та зорового сприйняття також вивчені надзвичайно слабо. Найбільш відомі спадкові варіанти порушень кольорового зору. Нездатність розрізняти червоний і зелений кольори в деяких людей було відзначено ще XVIII ст. Це порушення відоме під назвою "дальтонізм" за прізвищем вченого Дальтона який його виявив. Доречи він сам страждав на це захворювання. Більшість людей розрізняють кольори, отримані внаслідок змішування червоної, зеленої та синьої частин спектру. Їх називають трихроматами. У деяких людей у сітківці відсутні елементи для сприйняття одного з кольорів. Таке порушення зветься дихромазія. Сліпота на червоний колір називається протанопією, а сліпота на зелений - дейтеранопією. Обидва порушення контролюються двома зчепленими зі статтю рецесивними алелями, тому їх частота набагато вища у чоловіків (в середньому 8%), ніж у жінок (0,64%). Зустрічається також порушення розрізнення кольорів у синьо-зеленій області, проте зчеплення зі статтю тут не спостерігається. Ознака, мабуть, контролюється аутосомним геном.



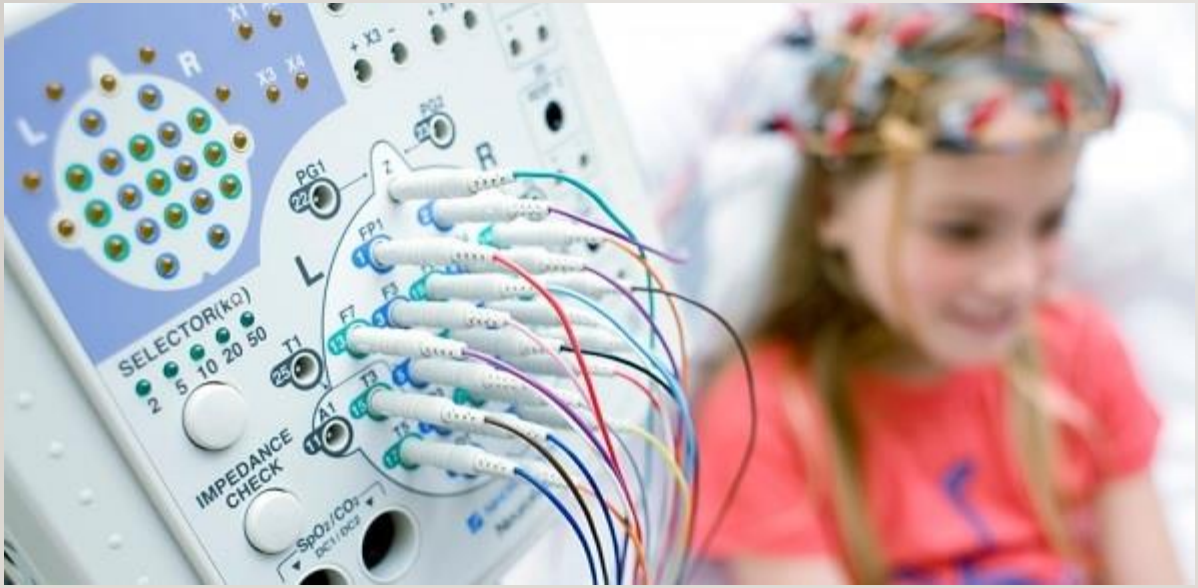
Частота народження чоловіків з порушеннями кольорового зору варіює в популяціях (приблизно від 2% до 12%), причому вона вище в індустріально розвинених країнах. Кольорова сліпота може розвиватися і у людей, які не мають відповідного генотипу. Показано, що на кольоровий зір можуть впливати деякі психічні особливості людини, зокрема погана психічна пристосованість і погана пристосованість до особливостей харчування. І тут виникають фенокопії кольорової сліпоти. Фенокопіями називаються модифікації фенотипу, що розвиваються під впливом середовища, і що імітують спадкові варіанти. Як не дивно, серед учнів художніх шкіл часто зустрічаються дихромати. Якщо студент упевнений у собі і не знає про свій дефект, його недолік мало позначається на успіхах. Часто такі учні працюють в оригінальній кольоровій гамі.



У психогенетиці досліджувалися деякі особливості зорового сприйняття, включаючи окремі ілюзії, розмір залишкового зображення, критичну частоту миготінь, час упізнання зображення. Хоча застосовувані експериментальні підходи і кількість піддослідних значно варіюють, загалом результати демонструють наявність досить істотного вкладу спадковості в особливості зорового сприйняття Незважаючи на дуже мізерні відомості про спадкові причини та причини що викликані середовищем, можна все ж таки вважати, що люди по-різному сприймають світ , і основі цих відмінностей лежать як особливості середовища, у яких відбувається розвиток, так, імовірно, існують і певні спадкові варіанти сенсорної чутливості та сенсорного сприйняття, які разом із різноманітністю середовищ формують індивідуальні відмінності, що спостерігаються. Кожна людина, мабуть, сприймає ті самі сигнали навколишнього середовища по-своєму. Відповідно і реакції різних людей на ті самі явища і події можуть відрізнятися в силу відмінностей, що існують на рівні елементарного відчуття і сприйняття.



Особливості будови мозку завжди привертали увагу вчених. Численні дослідження post mortem демонструють разючу варіабельність морфології мозку. Значні міжіндивідуальні відмінності спостерігаються у характері борозен та звивин, розподілі білої та сірої речовини, у будові підкіркових структур та цитоархітектоніці мозку. Зазначена своєрідність у будові мозку кожного індивіда є результатом найскладніших взаємодій спадкових факторів та факторів середовища, а також численних випадкових подій, що супроводжують розвиток нервової системи в онтогенезі.





Фенотипові відмінності в обсязі мозку, мабуть, значною мірою пов'язані з генотипною варіативністю. Про це свідчить дослідження, виконане у Нідерландах. Досліджувалися близнюки та їх сибси - 54 пари МОЗ і 58 пар ДЗ близнюків, і навіть їх 34 сибса. Було застосовано метод магнітно-резонансного сканування мозку (МРТ) з високою роздільною здатністю. Це перше дослідження такого роду, виконане на належному методичному рівні. Раніше проводилися або дослідження посмертного матеріалу на дуже невеликих вибірках, або застосовувалися методи комп'ютерної томографії та МРТ in vivo лише на групах МОЗ близнюків (без контрольної групи ДЗ), що не дозволяло розділити спадкові компоненти та компоненти подібності середовища, що спостерігаються.



Для кількісної оцінки вкладу спадкових компонентів та компонентів середовища у варіативність таких показників, як загальний обсяг мозку, обсяг сірої та білої речовини та деяких інших характеристик, у нідерландському дослідженні були застосовані методи структурного моделювання. Результати показали, що внесок адитивного генетичного компонента у варіативність характеристик об'єму та розмірів мозку дуже високий і становить від 82 до 90%. Решта варіативності виникає за рахунок індивідуального середовища. Роль загального середовища виявилася незначною. Параметри обсягу мозку можна використовувати як проміжний фактор між генами і поведінкою в психогенетичних дослідженнях.



Крім морфологічної різноманітності спостерігається значна варіативність і у функціонуванні мозку людини, що проявляється у специфіці біоелектричної активності. Найбільш поширеними методами дослідження біоелектричної активності мозку є реєстрація електроенцефалограми (ЕЕГ) та пов'язаних з подіями потенціалів мозку, або викликаних потенціалів (слухових, зорових, соматосенсорних та пов'язаних з рухами). Як ЕЕГ, так і викликані потенціали (ВП) характеризуються своєрідним малюнком, що відрізняється у різних індивідів, але, водночас, вони зберігають індивідуальну специфіку, що виявляється при повторної реєстрації цих видів активності в тих самих людей. Такі особливості біоелектричних патернів мозку дозволили припустити, що у індивідуальних особливостях функціонування мозку проявляються спадкові риси.

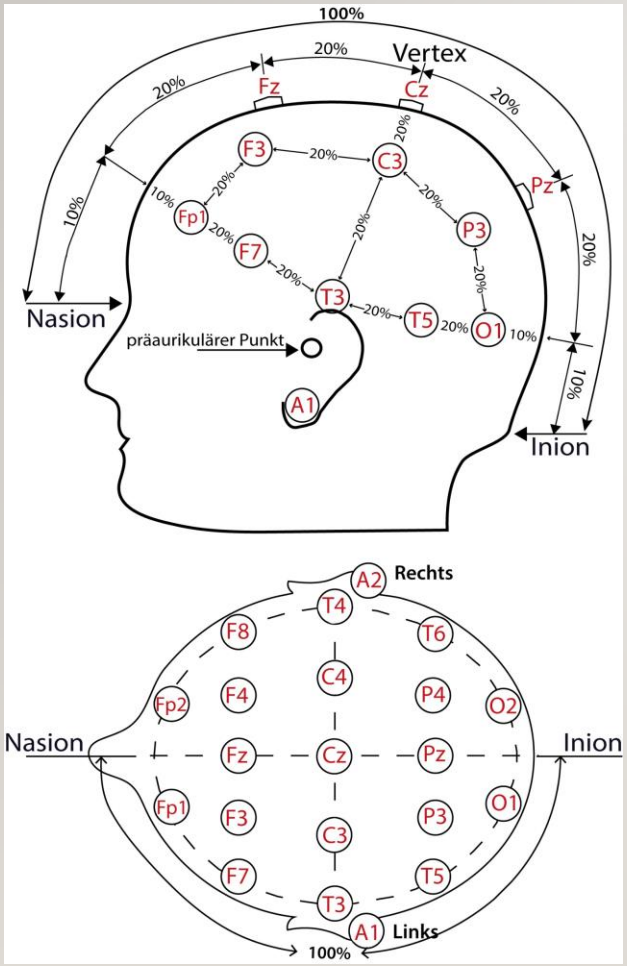


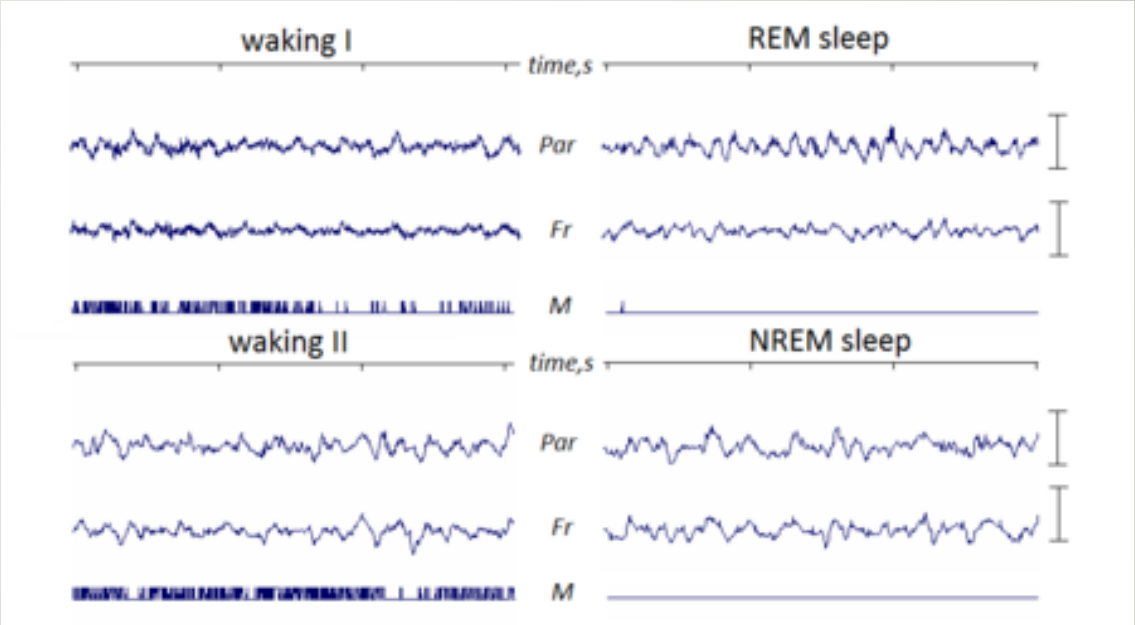
Методи реєстрації ЕЕГ та ВП почали застосовуватися досить давно – ще у першій половині XX ст. У 1929 р. Бергер зареєстрував хвильову активність мозку в людини. Достатньо регулярні хвилі з частотою близько 10 коливань в секунду, що домінують у ЕЕГ більшості людей у стані спокою, були названі ним "альфа-ритмом" (ритм Бергера). У 1939 р. Девіс, реєструючи ЕЕГ, виявив велику негативну хвилю, що виникає через 100-200 мс після подачі звукового стимулу. З того часу методи реєстрації ЕЕГ та ВП мозку стали невід'ємною частиною нейрофізіологічних досліджень. Приблизно у ці ж роки виникло питання походження стійких індивідуальних відмінностей у біоелектричної активності мозку. Можна було припустити, що різні індивідуальні варіанти патернів ЕЕГ і ВП мають спадкову природу. Щоб перевірити це припущення, дослідники звернулися до методу близнюків.




З Біологічним в
серці

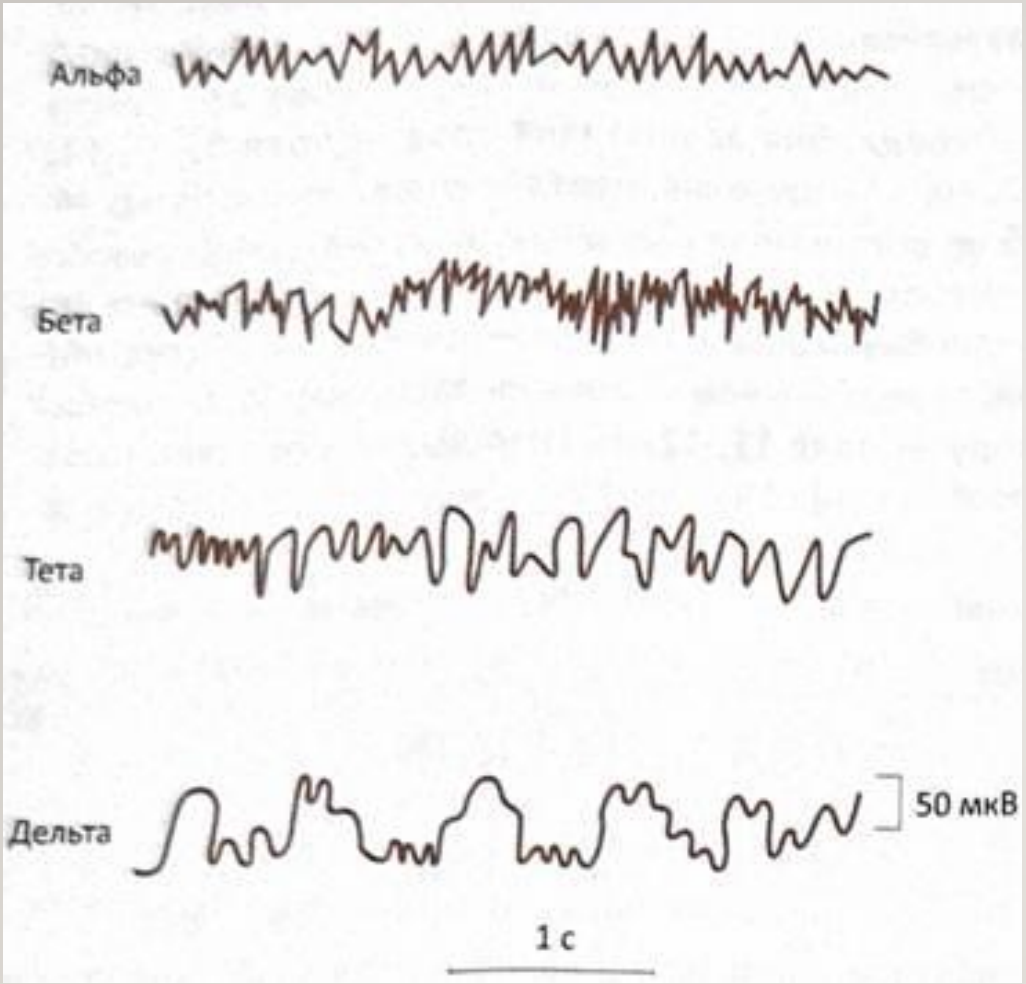


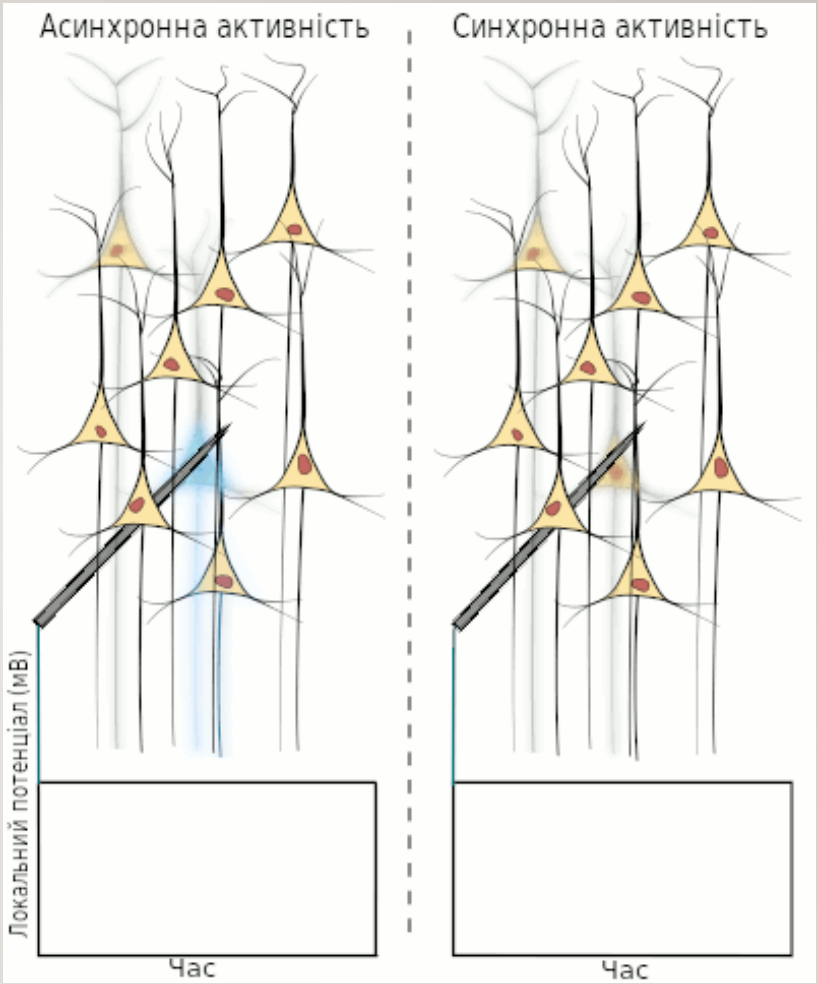

100%
20%
Vertex
20%
Fz
Cz
20%
F3
C3
Pz
Fp1
F7
P3
T3
T5
O1
A1
Nasion
präaurikulärer Punkt
Inion
10%
A2
Rechts
T4
T6
F8
C4
Fp2
F4
P4
O2
Fz
Cz
Pz
Nasion
Inion
Fp1
F3
C3
P3
O1
F7
T5
T3
A1
Links
100%


waking I
time,s
REM sleep
Par
Fr
M
waking II
time,s
NREM sleep
Par
Fr
M

Загальний малюнок, або патерн, ЕЕГ кожної людини напрочуд своєрідний. Його індивідуально-специфічний характер, склавшись до 15-18 років, зберігається протягом тривалого часу життя, майже не змінюючись. Ця особливість ЕЕГ спонукала дослідників вже на перших етапах розвитку електроенцефалографії шукати спадкові причини індивідуальних відмінностей, що спостерігаються. Перше таке дослідження було виконано на 8 парах МОЗ близнюків у 1936 р. Автори відзначили разючу схожість малюнків ЕЕГ у ідентичних близнюків. Здавалося, що у МОЗ близнюків енцефалограми відрізняються лише у однієї людини. Навіть у МОЗ близнюків, розлучених з раннього дитинства, патерни ЕЕГ були на диво схожими. ЕЕГ-паттерн як одна з надійних характеристик фенотипу може бути використаний для визначення зиготності близнюків.




Альфа
Бета
Тета
Дельта
50 мкВ
1 с


Асинхронна активність
Синхронна активність
Локальний потенціал (мВ)
Час
Час




ZNU
FACULTY OF
BIOLOGY



Для з'ясування ролі спадковості у варіативності ЕЕГ автори користувалися близнюковим, сімейним та популяційним методами. На високих контингентах піддослідних було виявлено 6 своєрідних патернів ЕЕГ, які досить рідко зустрічаються у популяції (до 5%). Під час дослідження понад 200 родин пробандів, тобто. осіб, які мають ці варіанти ЕЕГ, виявилося, що майже всі ці ЕЕГ-патерни успадковуються за аутосомно-домінантним типом. Три з них були згодом внесені до каталогу "Спадкові ознаки людини".

Спадкові відмінності в ЕЕГ виявилися пов'язаними і з відмінностями вищого рівня (психологічними), і з відмінностями у біохімічних процесах, що найближче відстоять від рівня дії генів. Дослідження такого роду демонструють важливість вивчення успадкованості як психологічних показників, так і зіставлення їх із психофізіологічними і біохімічними показниками, які є проміжними характеристиками фенотипу на шляху від гена до поведінки.



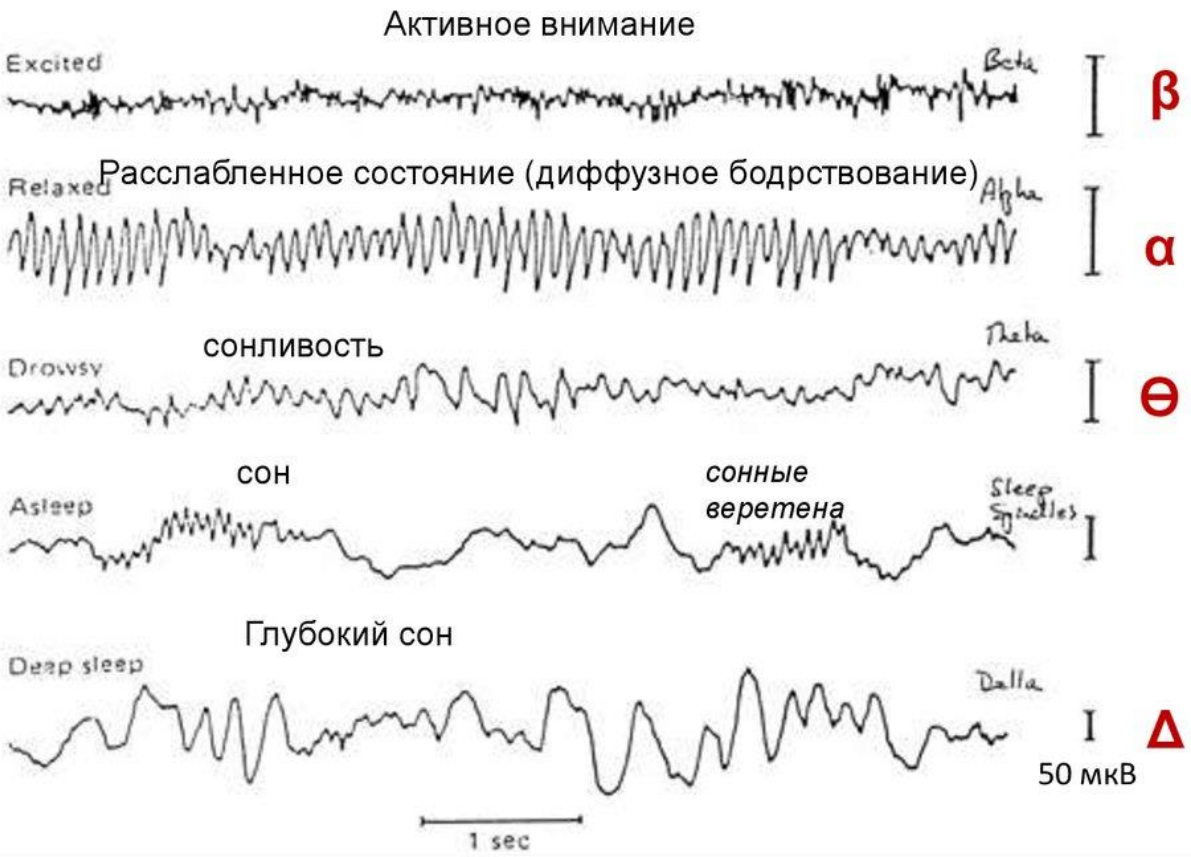


Дослідження успадкованої електроенцефалограми становлять інтерес як своєрідний проміжний етап до пізнання механізмів успадкування психологічних ознак та різних психічних захворювань. Завдяки високій успадкованої ЕЕГ може розглядатися як один з перспективних маркерів для проведення аналізу зчеплення та аналізу асоціацій щодо поведінкових фенотипів вищого рівня.

В даний час вже вдалося локалізувати ген, відповідальний за низькоамплітудний варіант ЕЕГ. Він був пов'язаний з маркером дистальної частини довгого плеча хромосоми 20.



БИОРИТМЫ ЭЭГ





Викликані потенціали (ВП) це зміни біоелектричної активності у відповідь на зовнішні або внутрішні стимули (як правило, в інтервалі 0-500 мсек після дії стимулу). Ці коливання біоелектричної активності називають також потенціалами мозку, пов'язаними з подіями, оскільки вони можуть реєструватися і за відсутності подразника: якщо в ланцюзі подій ймовірність появи сигналу висока, але черговий сигнал не з'являється, виникає біоелектрична відповідь на його відсутність. ВП можуть бути зареєстровані перед довільним рухом.



Викликані потенціали дещо варіюють від стимулу до стимулу, тому для їх аналізу спочатку проводять підсумовування і усереднення відрізків ЕЕГ, супутніх події. Надалі аналізують усереднені коливання. ВП є рядом позитивних і негативних коливань біопотенціалу, які виникають через короткий проміжок часу після подачі стимулу, званий латентним періодом. Викликані потенціали, як і ЕЕГ, зазнають кількісного аналізу. Як правило, вимірюються латентні періоди та амплітуди окремих компонентів. Для зручності позитивні компоненти позначають літерами P, а негативні N. Компоненти нумерують у порядку появи (наприклад, N1, P2) або відповідно до латентного періоду його появи. Наприклад, компонент P300 – це позитивне коливання з латентним періодом 300 мсек.



Викликані потенціали відображають процеси переробки інформації у нервовій системі. Умовно виділяють "екзогенні" та "ендогенні" компоненти. Екзогенні компоненти реєструються відразу ж після подачі стимулу і відображають активність специфічних провідних шляхів, якими надходять аферентні сигнали, і зон мозку, в яких вони обробляються. Ендогенні компоненти пов'язують із активністю неспецифічних асоціативних областей кори. ВП, пов'язані з різними сенсорними системами (зорові, слухові, соматосенсорні, пов'язані з рухами) відрізняються своїми характеристиками. Для психофізіології найбільший інтерес представляють ті коливання біоелектричної активності, які реєструються пізніше 60 мсек, оскільки вони відображають активність кори головного мозку та пов'язані з нею психологічні особливості людини.



Викликані потенціали, як і ЕЕГ, відрізняються індивідуальною своєрідністю. Індивідуальний рисунок ВП також характеризується стійкістю, тобто. мало варіює при повторних реєстраціях в однієї людини, хоча його стійкість менша, ніж у ЕЕГ. Щоб перевірити, чи не відображає індивідуальна специфіка ВП впливу спадкових факторів, було проведено дослідження близнюків та інших родичів. За численністю ці дослідження сильно поступаються психогенетичним дослідженням інтелекту та інших психологічних характеристик, але все ж таки їх достатньо, щоб можна було на сьогоднішній день зробити деякі узагальнюючі висновки.

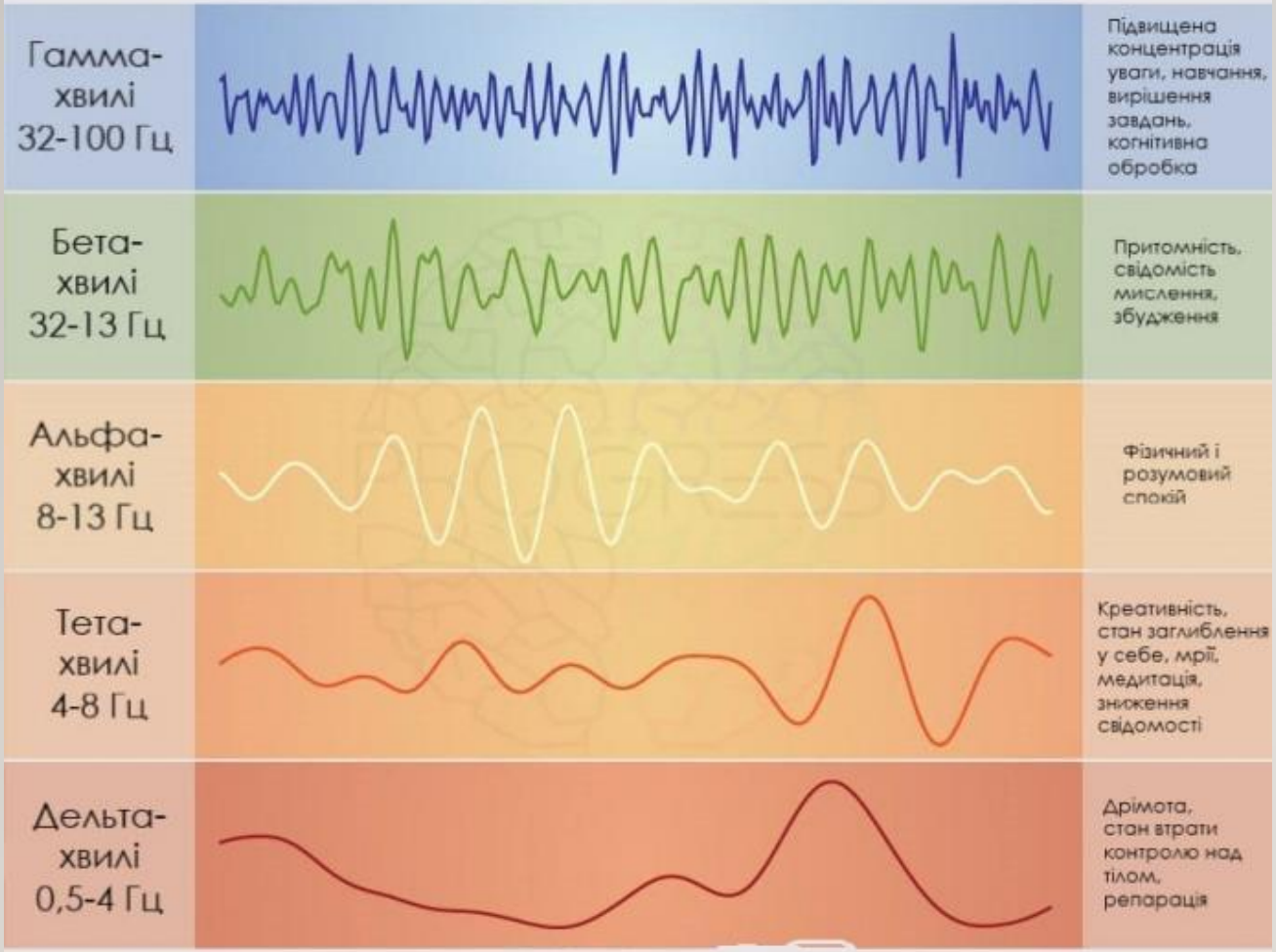


Реєстрація викликаних потенціалів у близнюків демонструє подібність хвильової форми у МОЗ та менший збіг у ДЗ Як правило, у дослідженнях ВП застосовують кількісний підхід та подібність родичів оцінюють за параметрами латентних періодів та амплітуд окремих компонентів, хоча у перших дослідженнях оцінювалась в основному загальна подібність хвильової форми. Серед усіх характеристик ВП дослідники вибрали для мета-аналізу амплітуди та латентності ендогенного компонента Р300, оскільки у більшості близнюкових досліджень показники успадкованості саме цього компонента варіюють від помірних до високих значень. Мета-успадкованість Р300 (за результатами п'яти близнюкових досліджень) виявилася рівною в середньому 60% для амплітуди і 51% - для латентності Як ЕЕГ, так і ВП дозволяють вивчати відмінності в біоелектричній активності окремих областей кори головного мозку. Це ще одна з переваг таких "ендофенотипів", як ЕЕГ та ВП. При вивченні успадкованості біоелектричних параметрів часто відзначаються міжзональні відмінності у коефіцієнтах кореляцій між родичами (переважно це близнюки) та коефіцієнтах успадкованості.





Мозкові хвилі

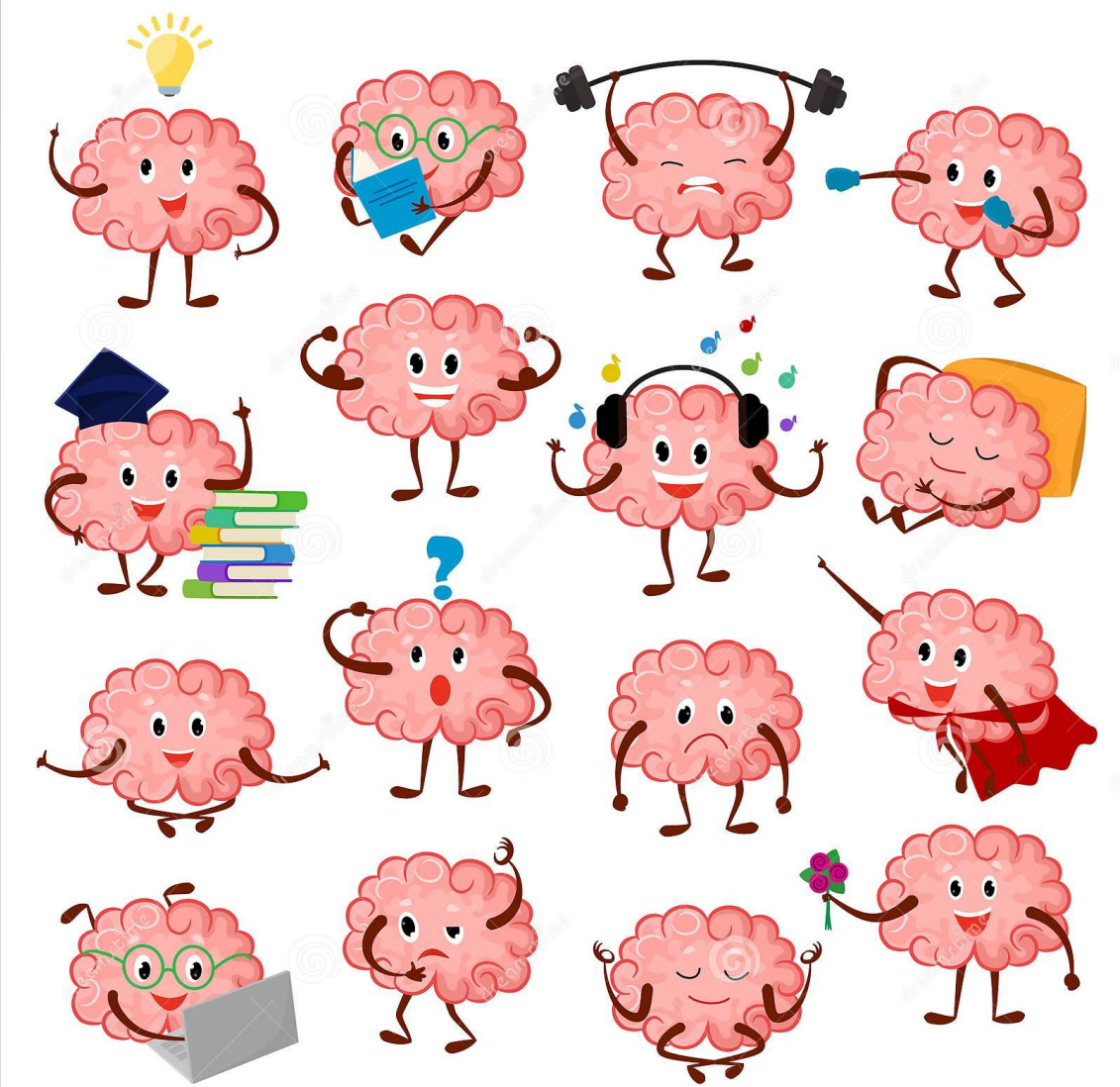






Психогенетичні дослідження, проведені з допомогою методу викликаних потенціалів, дозволяють подивитись особливості переробки інформації у нервової системі у дещо іншому ракурсі, ніж це зазвичай робиться на роботах нейрофізіологів, коли не стоїть завдання оцінки успадкованості.





ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!