Лекція 17

МОЛЕКУЛЯРНА ГЕНЕТИКА ПСИХІЧНИХ ЗДІБНОСТЕЙ ЛЮДИНИ

Молекулярно-генетичні маркери рис темпераменту і особистості людини

Психогенетика (грец. psyche – душа і genesis – походження) – наука про спадковість і мінливість психічних і психофізіологічних властивостей, що виникла на стиці психології і генетики. У західній літературі частіше застосовується термін «генетика поведінки» (англ. behavioral genetics).

Предметом психогенетики є взаємодія спадковості і середовища у формуванні міжіндивідуальної варіантності психологічних властивостей людини (темпераменту, когнітивних і рухових функцій). В останні роки активно розвиваються такі галузі психогенетики як генетична психофізіологія, що досліджує спадкові та середовищні детермінанти біоелектричної активності мозку, генетика індивідуального розвитку, а також геноміка поведінки, що вивчає вплив генетичних ефектів на поведінку і різні види психопатологій.

Молекулярна психогенетика займається вивченням ролі генів у розвитку і прояві різноманітних рис темпераменту і особистості людини.

До темпераменту традиційно відносять характеристики індивіда з боку динамічних особливостей його психічної діяльності. Проблема пошуку генів, що беруть участь у розвитку рис особистості та темпераменту, надзвичайно актуальна як для кращого розуміння їх ролі у формуванні нормальної поведінки, так і поведінкових розладів і ефективності їх лікування.

Вважається, що дитячий темперамент є предиктором можливих поведінкових проблем. Оскільки риси темпераменту знаходяться під впливом таких чинників навколишнього середовища як стиль виховання, насильство в дитинстві, сезон народження, соціально-економічний статус, то певна поведінка батьків по відношенню до їхніх дітей дозволить уникнути негативних проявів особистості (розвитку зовнішньо- і внутрішньонаправлених проблем поведінки) і призведе до успішної соціалізації індивіда та формування зрілої особистості.

Згідно з результатами блізнюкових і сімейних досліджень, **показники успадкування для рис темпераменту становлять 40-60%,** при чому експресія генів варіює в процесі індивідуального розвитку індивіда і знаходиться під впливом факторів навколишнього середовища.

Існуючі психобіологічні моделі припускають, що формування особистісних рис опосередковано функціонуванням нейромедіаторних систем мозку.

Гени серотонінергічної системи

Серотонін (5-гідрокситриптамін, 5-НТ) – гормон та один з основних нейромедіаторів. За хімічною будовою серотонін відноситься до біогенних амінів, утворюється з амінокислоти триптофану .

В основі функціонування серотонінергічної системи лежить виділення **серотоніну, або 5-гідрокситриптаміну (англ. 5-hydroxytriptamine, 5-HT**) в синаптичну щілину. В останній він частково інактивується і частково захоплюється назад пресинаптичним терміналом. Саме на ці процеси впливають антидепресанти останньої генерації, які отримали назву інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Рецептори серотоніну представлені як метаботропними, так і іонотропнимм. Всього налічується сім типів таких рецепторів, 5-НТ 1-7, якф різняться локалізацією (ядро шва, чорна субстанція, судини головного мозку, кора, гіпокамп, тромбоцити, дно шлунка на ін.), механізмом передачі сигналу та ефектом.

Структура серотоніну має схожість зі структурою психоактивної речовини **ЛСД** (діетиламіду d-лізергінової кислоти). ЛСД діє як агоніст деяких 5-НТ рецепторів та інгібує зворотне захоплення серотоніну, збільшуючи його зміст. Нейрони, що є джерелом шляхів серотонінергічної системи, знаходяться переважно в корі головного мозку і в 9 ядрах шва мозкового стовбура (В1-В9). відповідно до їх розташування. В ядрах шва серотонінергічні нейрони локалізуються разом з нейронами іншої хімічної приналежності (ГАМК-ергічними, що виділяють субстанцію Р, енкефаліновими та ін).

Фактично в мозку міститься 1-2% всього серотоніну, наявного в організмі, а переважна його частина знаходиться саме поза нервовою системою. [Він працює найбільше: *Травна система*: велика частина серотоніну синтезується в ентерохромафінних клітинах кишечника. Тут він регулює моторику (перистальтику), секрецію ферментів та передає сигнали про нудоту або дискомфорт. *Кров (Тромбоцити):* Самі тромбоцити не виробляють серотонін, але активно вбирають його з крові. При пошкодженні судин вони вивільняють його, щоб викликати звуження судин (вазоконстрикцію) і прискорити згортання крові. *Серцево-судинна система:* Він впливає на тонус судин та роботу серцевого м'яза. Кісткова тканина: Високий рівень «периферичного» серотоніну може пригнічувати формування кісток (остеобластів), що важливо для розуміння остеопорозу. *Метаболізм та печінка:* Серотонін бере участь у регуляції рівня глюкози, ліпідному обміні та процесах регенерації печінки.

Серотонін з тіла не потрапляє в мозок через гематоенцефалічний бар'єр — ці дві системи працюють автономно.]

Весь метаболічний оборот серотоніну в нервовій тканині істотно залежить від активного транспорту в мозок триптофану і пов'язаний з функціями триптофангідроксилази, декарбоксилази ароматичних амінокислот і *моноамінооксидази* (**МАО**). Основним кінцевим метаболітом серотоніну є 5-гідроксиіндолоцтова кислота (5-ГІОК).

Участь серотоніну в діяльності ЦНС різноманітна. Це насамперед зумовлено тим, що вона супроводжується змінами метаболізму в бік зниження споживання мозком глюкози, поглинання кисню, лактатів і неорганічних фосфатів, а також порушенням співвідношення Na і K. Встановлено збудливу дію серотоніну на парасимпатичний відділ стовбура головного мозку і лімбічну зону кори. Він активує бульбарний відділ ретикулярної формації, але гальмує передачу імпульсів через зоровий бугор, мозолисте тіло і синапси кори великих півкуль головного мозку. Крім того, є свідчення впливу серотонінергічної

системи мозку на збудливість вазомоторних і терморегуляторних центрів, а також блювотного центру.

Згідно сучасним уявленням, **серотонін відіграє основну роль у регуляції настрою.** З порушенням функції серотонінергічної системи пов'язують розвиток психічних порушень, що виявляються депресією і тривогою. Надлишок серотоніну зазвичай викликає паніку, в той час як недолік, викликає депресію. Дефіцит моноамінів, до яких відноситься серотонін, здатний призводити до порушення синаптичної передачі в нейронах лімбічної системи і формувати депресивні стани, що протікають у вигляді різноманітних клінічно окреслених синдромів. Біохімічні дослідження дозволили зрозуміти, чому ряд харчових продуктів може служити своєрідними ліками від депресії. При емоціогенному харчовому поводженні, коли пацієнти їдять для того, щоб поліпшити настрій, зменшити тугу і апатію, вони воліють до легкозасвоємої вуглеводної їжі. Підвищення надходження вуглеводів призводить до гіперглікемії і слідом за нею до гіперінсулінемії. У стані гіперінсулінемії змінюється проникність гематоенцефалічного бар'єру для амінокислоти триптофану – попередника серотоніну, отже, збільшується синтез останнього в ЦНС. Прийом їжі може бути своєрідним модулятором рівня серотоніну в ЦНС – підвищення його синтезу, пов'язане з поглинанням вуглеводної їжі, призводить одночасно до посилення почуття насичення і до зменшення депресивних проявів. Тим самим було наочно показано: булімія і депресія мають загальний біохімічний патогенетичний механізм – дефіцит серотоніну.

Серотонінергічна система має відношення до різних видів соціальної поведінки (харчової, статевої, агресивної) і емоцій. Нейроендокринні ритми, настрій, сон, апетит і когнітивні функції модулюються **серотониновою системою середнього мозку.** Серотонинова система іншої частини мозку – **префронтальної кори** – порушується при різних видах асоціальної поведінки (ауто- і екстероагресія, вбивство). Вважається, що виснаження серотонінової системи префронтальної кори обумовлює поведінкове розгальмування. Вивчення вмісту серотоніну в крові показало більш широкі межі коливання його змісту у хворих на шизофренію в порівнянні з іншими хворими і з психічно здоровими особами. У багатьох дослідженнях було також продемонстровано зниження в тканини мозку самогубців рівня 5-ГІОК. Це послужило підставою для гіпотези, згідно з якою гальмування метаболічного обороту серотоніну в деяких відділах мозку, зокрема, в стовбурових структурах і префронтальній корі, є одним з нейробіологічних механізмів формування суїцидальної поведінки. На сьогоднішній день серотонінова система найбільш вивчена з цих позицій, і всі автори сходяться в тому, що дефіцит серотонінергічної медіації є важливим механізмом суїцидальної поведінки. У жертв суїциду і в осіб з високим ризиком суїциду, найімовірніше, має місце локальне зниження серотонінової медіації, що супроводжується підвищенням активності відповідних постсинаптичних рецепторів. Одним з важливих підтверджень цієї точки зору є ефективність антидепресантів – блокаторів зворотного захоплення серотоніну при депресіях з суїцидальними спробами.

Істотне значення надається серотоніну в **діяльності антиноцицептивної системи,** центральної регуляції больової чутливості. Зниження його змісту

призводить до ослаблення анальгетичного ефекту, зниження больових порогів, більшій частоті розвитку больових синдромів. Від вмісту серотоніну в ЦНС залежить і ступінь вираженості болезаспокійливої дії морфіну та інших наркотичних анальгетиків. Вважають також, що аналгетична дія серотоніну може опосередковуватися ендогенними опіатами, оскільки він сприяє вивільненню β-ендорфіну з клітин передньої долі гіпофіза. Місцеве (наприклад, внутрішньом'язове) введення екзогенного серотоніну викликає сильний біль у місці введення. Імовірно серотонін поряд з гістаміном і простагландинами, подразнюючи рецептори в тканинах, відіграє роль у виникненні больової імпульсації з місця пошкодження або запалення.

Серотонінергічна система мозку бере участь у регуляції сексуальної поведінки. Встановлено, що підвищення рівня серотоніну в мозку супроводжується пригніченням статевої активності, а зниження його вмісту, навпаки, веде до її підвищення.

Вплив серотоніну на функції деяких ендокринних залоз обумовлений, мабуть, не тільки його прямою дією, але і центральними механізмами, так як в подбугорній області мозку виявлені термінали серотонінергічних нейронів, стимуляція яких супроводжується посиленням виділення кортіколіберіна і соматотропного гормону. Важливим є і та обставина, що серотонін стимулює секрецію адреналіну і норадреналіну в мозковій частини надниркових залоз. Найімовірніше це здійснюється також через гіпоталамо-гіпофізарну систему.

Розлад циклу сон–неспання при депресії пов'язано також з дісметаболізмом серотоніну. Він регулює δ-сон, ініціює фазу швидкого сну. Порушення сну можуть бути як основною (іноді єдиною) скаргою, що маскує депресію, так і однією з багатьох. Це особливо чітко видно на прикладі так званої прихованої (ларвірованої) депресії (депресії без депресії), оскільки при даній формі патології розлади сну можуть бути ведучим, а часом і єдиним проявом захворювання.

При оцінці схильності до алкоголізму, особлива увага приділяється аналізу генетичного поліморфізму серотонінового рецептора підкласу 2А (**5- НТ2А**), так як серотонін бере участь у регуляції споживання алкоголю. Прийом алкоголю посилює вивільнення катехоламінів і змінює концентрацію опіоїдів, призводить до тимчасової активації системи підкріплення, що викликає позитивну емоційну реакцію. У людини ген *5-HT2A* знаходиться на довгому плечі 13-й хромосоми в локусі q14-q21 і характеризується рядом поліморфізмів в кодуючій області, з яких діалельний поліморфізм (1438 G/A) в промоторній області розглядається в якості генетичного маркера, зчепленого з нервово- психічними захворюваннями, в тому числі і зі зловживанням алкоголем.

Було виявлено, що коливання рівня серотоніну в плазмі корелюють з динамікою нападу мігрені через активацію запалення трійчастого нерву. Кінцевим результатом нейрогенного запалення і є біль. Збільшення вмісту вільного серотоніну плазми в фазу нападу мігрені пов'язують з розпадом тромбоцитів. Вогнищева неврологічна симптоматика, характерна для цього етапу мігренозного нападу, виникає внаслідок звуження церебральних судин і зниження кровотоку в окремих ділянках мозку. Є підстави вважати, що у хворих мігренню є генетично зумовлений дефект обміну серотоніну, який може бути

зумовлений багатьма факторами, в тому числі порушенням метаболізму тромбоцитів, дефіцитом ферменту, що руйнує тирамін.

Одним з нейрохімічних механізмів формування епілептичної активності є зміна обміну триптофану – «витік» його окислення в ЦНС з серотонінового на кінуреніновий шлях. В результаті в головному мозку знижується рівень серотоніну (гальмівного нейромедіатора) і зростає рівень кінуреніну, який підвищує збудливість нейронів мозку. Однак, встановлено, що серотонін попереджає у мишей розвиток судом, що викликаються киснем. Більш того, будучи введеним в сонну артерію, він може припинити розвиток судоми. Деякі протисудомні препарати (фенобарбітал, дилантин та ін) підвищують концентрацію серотоніну в мозку. Відома і власна протисудомна дія серотоніну. Він подовжує позитивність сну, викликаного барбітуратами.

Особливо виражену гальмівну дію серотонін надає на кору великих півкуль. Гальмуючий ефект серотоніну обумовлений його безпосереднім впливом на синапси мозку. Важливо те, що, надаючи гальмівний вплив на кору великих півкуль і задіючу систему зорового бугра, серотонін не пригнічує активності ретикулярної формації середнього мозку. Не менш вираженим є його властивість вибірково збуджувати підкіркові структури, пов'язані з реакцією пробудження.

Відомо, що серотонінергічні нейрони шва середнього мозку іннервують церебральні судини і їх активність впливає на інтенсивність мозкового кровотоку. Найбільш виразні зрушення спостерігаються при церебральних інсультах.

В таблиці представлені головні гени серотонінергічної системи та їх зв’язок з особистими характеристиками.

Таблиця

Поліморфізми генів серотонінергічної системи та їх зв’язок з особистими характеристиками

Ген	**Поліморфізм**	**Функціональність алеля**	**Фізіологічний прояв**
Ген транспортера серотоніну (*5HTT, SERT* або *SLC6A4*)	L/S в промоторному регіоні	При короткому (S) алелі транспортер сератоніну експресується в меньшій мірі, ніж при довгому (L)	У носіїв LL генотипу підвищені дратівливість та негативизм **«ген депресії» та «ген жаху»**
Ген рецептора серотоніну 1 А (*5HT1A*)	C (-1019) G (rs 6295)	Рівень транскрипції алеля G вищє, ніж C алеля	У носіїв G алеля підвищений невротизм та уникнення збитку **Невротизм** (*Neuroticism*) — риса особистості, що характеризується емоційною нестабільністю, тривожністю та схильністю до негативних емоцій. 2. **Уникнення збитку** (*Harm Avoidance*) — це темпераментна риса, що проявляється як надмірна

			дистанційність, страх перед невизначеністю, швидка втомлюваність та песимізм щодо майбутнього. Це один із вимірів опитувальника Клонінджера (TCI).
Ген рецептора серотоніну 2 А (*5HT2A*)	T102C (rs6313)	Рівень транскрипції алеля Т вище, ніж С алеля	Носії С алеля меньш агресивні і більш схильні до депресій
Ген моноамінооксидази А (*MAOA*)	VNTR в промоторному регіоні	Рівень транскрипції алеля з 3 повторами вище, ніж з 4	У носіїв алеля з 3 повторами підвищена ймовірність виникнення агресивної та антисоціальної поведінки **«ген агресії» або «ген воїна»**
Ген триптофангідроксилази 1 типу (*TPH1*)	A218C (rs1800532)	Рівень транскрипції алеля А вище, ніж С алеля	У носіїв С алеля рівень тривожності і непрямої ворожості підвищений
Ген нейротропінового фактору розвитку мозку (*BDNF*)	Val66Met (rs6265)	Секреція зрілого Met-BDNF білка в нейронах знижена у порівнянні з Val-BDNF білком	Алель 66Met пов'язаний з підвищеною тривожністю, більш слабкою епізодичною пам'яттю та зниженою активністю гіпокампу під час процесів запам'ятовування

Гена транспортера серотоніну (*5HTT, SERT* або *SLC6A4*) розташований на **17 хромосомі в області q11.1-q12**. При аналізі поліморфних варіантів гена виявлений VNTR-поліморфізм, локалізований у 2-му інтроні, з двома типовими (12 і 10 одиниць повтору) і одним «рідкісним (9 одиниць повтору) алелями, а також поліморфізм в промоторі гена (поділ або інсерція 44 п.п.). При короткому промоторному алелі (S) транспортер серотоніну в меншій мірі транскрибується і відповідно в меншій мірі представлений на пресинаптичній мембрані, ніж при довгому алелі (L). Ген *5HTT* пов'язують з розвитком депресії і жахом, тому він неофіційно носить відповідні назви – «ген депресії» та «ген жаху».

Ген рецептора серотоніну (*5HT2A*) знаходиться в 13 хромосомі і містить 3 екзона і 2 інтрони. Один з найбільш значущих поліморфізмів – це заміна T102C (rs6313). Аллель Т пов'язаний з підвищеною експресією гена в порівнянні з аллелем С. Показано, що у носіїв ТТ генотипу агресивність вище, ніж у носіїв С алеля. ***Крім агресивності від щільності рецепторів серотоніну залежить швидкість розвитку втоми.*** Було виявлено, що при регулярних фізичних навантаженнях щільність 5HT2A зростає, підвищуються настрій і фізична працездатність. Але при тривалих фізичних навантаженнях високої інтенсивності щільність цих рецепторів падає, погіршується настрій і збільшується загальна втома.

Ген моноамінооксидази А (*MAOA*) знаходиться в Х-хромосомі, складається з 15 екзонів і 14 інтронів та кодує білок розміром 527 амінокислот. В гені присутня невелика кількість поліморфних сайтів. Оскільки ген *MAOA* знаходиться в Х-хромосомі (чоловіки несуть тільки один варіант гену), то якщо

носимий алель пов’язаний з пониженою активністю ферменту, то у чоловіків цей фенотип обов’язково проявляється. З експресією гену пов’язаний тільки один поліморфізм – VNTR 30 п.н. в промоторному регіоні гену. Існують алелі з 2; 3; 3,5; 4; 5 і дуже рідко з 6 повторами. Найбільш часто зустрічаються алелі з 3 і 4 повторами.

Здатність **моноаміноксидаз метаболізувати нейротрансміттери дозволяє віднести їх до генів-кандидатів, відповідальних за розвиток поведінкових рис, почуття сприйняття часу і психічних захворювань.** МАОА є ферментом зовнішньої мембрани мітохондрій, що каталізує окислення аміногруп біогенних і ксенобіотічних амінів. МАОА переважно окислює біогенний амін (серотонін, дофамін, адреналін і норадреналін) в ЦНС і перефіричних тканинах. Багато антидепресантів та препаратів, що застосовуються при лікуванні підвищеної збудливості є інгібіторами МАОА. **Сильна нестача МАОА призводить до імпульсивної поведінки**. Особи з пониженою активністю ферменту часто характеризуються імпульсивністю та агресивною поведінкою. Ген *MAOA* пов’язують з розвитком агресії, тому він неофіційно носить відповідну назву – «ген агресії» або «ген воїна».

Гени дофамінергічної системи

Гормон дофамін є одним з хімічних факторів внутрішнього підкріплення (ФВП) і служить важливою частиною «системи винагороди» мозку, оскільки викликає **відчуття задоволення**, чим впливає на процеси **мотивації і навчання.** Дофамін природним чином виробляється у великих кількостях під час позитивного, за суб'єктивним поданням людини, досвіду – наприклад, прийому смачної їжі, приємних тілесних відчуттів, сексу, а також наркотиків. Нейробіологічні експерименти показали, що навіть спогади про позитивне заохочення можуть збільшити рівень дофаміну, тому даний нейромедіатор використовується мозком для оцінки і мотивації, закріплюючи важливі для виживання і продовження роду дії.

Дофамін грає важливу роль в забезпеченні **когнітивної діяльності** (вищі мозкові процеси, що забезпечують пізнання, навчання, пам'ять, увагу, мову, мислення та прийняття рішень). Активація дофамінергічної передачі необхідна при процесах перемикання уваги людини з одного етапу когнітивної діяльності на інший. Таким чином, недостатність дофамінергічної передачі призводить до підвищеної інертності хворого, яка клінічно проявляється уповільненням когнітивних процесів (*брадіфренія*) і *персевераціями* (патологічне застрявання, інертне повторення або тривале продовження однієї і тієї ж дії, думки, слова чи емоції, які втратили свою актуальність). Дані порушення є найбільш типовими когнітивними симптомами хвороб з дофамінергічною недостатністю – наприклад, хвороби Паркінсона.

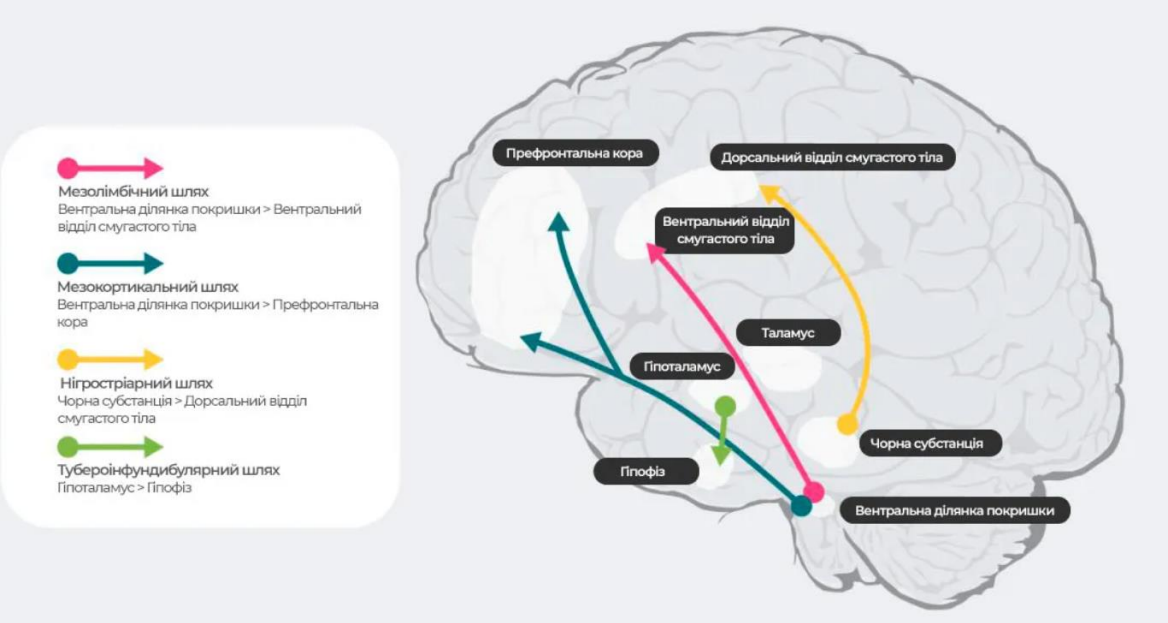
Попередником дофаміну є L-тирозин (він синтезується з фенілаланіну), який гідроксилюється ферментом тирозингідроксилазою з утворенням L-диоксифенілаланіну (3,4-диоксифенілаланіну, ДОФА, L-ДОФА), який, в свою чергу, декарбоксилюється за допомогою ферменту L-ДОФА-декарбоксилази і перетворюється на дофамін. Цей процес відбувається в цитоплазмі нейрону.

Постсинаптичні дофамінові рецептори відносяться до сімейства GPCR. Існує щонайменше п'ять різних підтипів дофамінових рецепторів – D1-5.

З усіх нейронів ЦНС тільки близько 7000 виробляють дофамін. Відомо кілька **дофамінових ядер**, розташованих в мозку. Це дугоподібне ядро (лат. *nucleus arcuatus*), що дає свої відростки в середині піднесення гіпоталамуса. Дофамінові нейрони чорної субстанції посилають аксони в стриатум (хвостате і чечевицеподібне ядро).

Основними дофаміновими шляхами є:

- мезокортикальний шлях (процеси мотивації та емоційні реакції);
- мезолімбічний шлях (продукування почуттів задоволення, відчуття нагороди і бажання);
- нігростріарний шлях (рухова активність, екстрапірамідна система).



Дофамінергічні підсистеми знаходяться під контролем або самі контролюють норадренергічні, серотонінергічні, ГАМК-ергічні, холінергічні, мелатонінергічні, глутаматергічні, пептидергічні системи. ГАМК-ергічні і серотонінергічні системи знаходяться в антагоністичних відносинах з дофамінергічною системою, а норадренергічна і дофамінергічна системи в різних функціональних станах функціонують однонаправленно: як в період неспання, так і в період сну. Взаємодії дофамінергічної і холінергічної системи складні, в умовах патологічних процесів активність цих систем неоднозначна.

Найбільш відомими патологіями, пов'язаними з дофаміном, є шизофренія і паркінсонізм, а також обсесивно-компульсивний розлад (психічний розлад, що характеризується нав'язливими тривожними думками (обсесії) та повторюваними ритуальними діями (компульсії), які людина виконує для зменшення тривоги)**.**

Різні незалежні дослідження показали, що багато осіб, які страждають на шизофренію, мають підвищену дофамінергічну активність в деяких структурах мозку, знижену дофамінергічну активність в мезокортикальному шляху і префронтальній корі. Паркінсонізм пов'язаний з пониженим вмістом дофаміну в нігростріарному шляху. З порушенням дофамінергічної системи пов'язують такі

розлади, як *ангедонія* (психологічний стан, що характеризується втратою здатності отримувати задоволення від діяльності, яка раніше приносила радість), депресія, деменція, патологічна агресивність, фіксація патологічних потягів, синдром персистуючої лактореї-аменореї, імпотенція, акромегалія, синдром неспокійних ніг і періодичних рухів в кінцівках.

Зараз вже не підлягає сумніву важливість ролі дофамінергічної передачі в контролі мотиваційних і пізнавальних процесів, а також адаптації до стресових ситуацій.

До дофамінових генів психоемоційних характеристик людини відносяться наступні гени: гени, що кодують 5 основних дофамінових рецепторів (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* і *DRD5*); дофаміновий транспортер (*DAT* або *SLC6A3*), який бере участь у вторинному захопленні дофаміну з синаптичної щілини між дофамінергічними нейронами середнього мозку; катехол-О-метилтрансфераза (*COMT*), яка відповідає за інактивацію катехоламінів в головному мозку; тирозингідроксилаза (*TH*), яка є швидкість- лімітуючим ферментом в біохімічному ланцюзі синтезу дофаміну, норадреналіну та адреналіну та деякі інші.

В таблиці представлені головні гени дофамінергічної системи та їх зв'язок з особистими характеристиками та когнитивними здібностями.

Поліморфізми генів дофамінергічної системи та їх зв'язок з особистими характеристиками та когнитивними здібностями

Ген	Поліморфізм	Функціональність алеля	Фізіологічний прояв
DRD2	TaqI (T/C)	T (або A1) алель – низька спорідненість DRD2 до дофаміну і низька щільність DRD2	Високий рівень інтелекту у жінок, індексу вербальної і загальної креативності, високий коефіцієнт «пошуку новизни», підвищена збудливість та імпульсивність
DRD3	Ser9Gly (A/G)	Ser9 (або A1) – низька спорідненість DRD3 до дофаміну	Низький коефіцієнт «пошуку новизни», висока **імпульсивність** у гетерозигот
DRD4	Повтори по 48 п.н. в 3 екзоні (2-10 повторів)	Відмінності у ефективності передачі сигналів	7 повторів – високий коефіцієнт «пошуку новизни», високий ризик розвитку **синдрома дефіциту уваги та гіперактивності**
DAT	Повтори по 40 п.н. в 3'UTR області (3-13 повторів)	9 повторів – висока експресія *DAT* і високий рівень зворотнього захоплення дофаміну (10 повторів – низький рівень)	10 повторів – високі показники швидкості, високий ризик розвитку депресії і синдрома дефіциту уваги та гіперактивності
COMT	Val158Met	158Met алель – низька активність ферменту	158Met алель – **високі когнитивні здібності**, велика кількість сірої речовини у головному мозку, низкий ризик розвитку депресії, знижена фізична агресивність
TH	TCAT-повтори в 1 інтроні (5-10 повторів)	Відмінності у експресії *TH*	8 повторів – високі коефіцієнти **«нейротизму» та «ранимості»**

Ген катехол-О-метилтрансфераза (англ. catechol-O-methyl transferase – *COMT*) відноситься до сімейства генів дофамінергічних систем і відіграє ключову роль у розпаді дофаміну в префронтальній корі мозку. У 4-му екзоні гена *COMT* зустрічається заміна гуаніну на аденін, яка призводить до заміщення валіну на метіонін в положенні 158 ферменту (Vall58Met).

Носійство 158Met алеля асоційоване з більш (в 4 рази) низькою активністю ферменту у порівнянні з Vail58 алелем, а значить, і з більшою концентрацією дофаміну в префронтальній корі мозку. Дослідженнями було встановлено, що діти і підлітки у віці 9-17 років з Val/Met генотипом в різних психологічних і моторних (показники пам'яті, уваги, координації рухів, швидкість рухових реакцій) показують кращі результати. Крім того, при вивченні асоціації Vall58Met поліморфізму гену *COMT* з емоційними проявами у жінок, було встановлено взаємозв'язок *COMT* Val158 алеля з підвищеною фізичною агресивністю.

Рецептор **AVPR1** відноситься до сигнальних G-білків і є універсальним посередником при передачі гормональних сигналів від рецепторів клітинної мембрани до офшорних білків, що викликає кінцеву клітинну відповідь. AVPR1 **опосередковує сигнали аргінін-вазопресину**, а значить, відповідає за важливі функції головного мозку, пов'язані з **емоціями**, творчістю, темпераментом, поведінкою в суспільстві та ін.

У промоторі гена рецептора аргінін-вазопресину 1 α типу (AVPR1) виявлений мікросателітний поліморфізм, асоційований з соціальною поведінкою і аутизмом. RS1 і RS3 маркери асоціюються з високими коефіцієнтами духовності (результат тесту Tellegen Absorption Scalt – TAS) і залежністю від винагороди (результат тесту TPQ Reward Dependence).

Ген **AVPR1A** часто називають **«геном соціальності» або «геном вірності».** Ось головні напрямки, які вивчають вчені:

- Партнерські стосунки: Певні варіації цього гена (зокрема ділянка RS3) пов'язують зі здатністю чоловіків будувати стабільні стосунки. Дослідження показують, що носії певних варіантів частіше залишаються неодруженими або мають більше проблем у шлюбі.
- Альтруїзм та щедрість: В експериментах люди з довшою версією певної ділянки гена частіше ділилися грошима з іншими. Це пов’язують із відчуттям «винагороди» (викидом дофаміну) за добрі вчинки.
- Музичні здібності: Виявлено зв'язок між AVPR1A та музичною пам'яттю і сприйняттям ритму. Вважається, що це пов’язано з еволюційною роллю музики як інструменту згуртування групи.
- Аутизм: Оскільки ген впливає на розпізнавання соціальних сигналів, його мутації часто досліджують у контексті розладів аутистичного спектра.

Гени розумових здібностей людини

В наш час ведеться активний пошук молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих з показниками інтелектуальної діяльності людини. Так, порівняли геном 78 тисяч дітей та дорослих європейського походження. Всі учасники заздалегідь пройшли тест на рівень інтелекту. Учені шукали лише ті ділянки ДНК та гени, що, наприклад, часто траплялися у людей з високими показниками IQ. Ідентифікували 52 гени, які вдалося пов’язати з рівнем інтелекту їхніх носіїв.

В таблиці представлені узагальнені дані по генам розумових здібностей

людини. Роль частини цих генів не підтверджена, тому потрібні подальші дослідження в цьому напрямку.

Поліморфізми генів розумових здібностей людини

Ген	**Продукт гену**	**Фенотип**
5HT2A	Рецептор серотоніну 2А	Результати тестів CPT (Continuous perfomance test) та WCST (Wisconsin card sorting test)
5HTT	Транспортер сератоніну	IQ
ACE	Ангіотензинперетворюючий фермент	IQ
ADRB2	В-2 адренергічний рецептор	Загальний фактор інтелекту
ALDH5A1	Альдегіддегідрогеназа 5, А1	Загальний фактор інтелекту
APOE	Аліпопротеїн Е	Пам’ять
BDNF	Нейротропіновий фактор розвитку мозку	Пам’ять
CAMTA1	Кальцимодулінзв’язуючий транскрипційний активатор, 1	Пам’ять
CCKAR	Рецептор холецистокініну А	Загальний фактор інтелекту
CHRM2	Холінергічний рецептор, тип мускариновий, 2	Загальний фактор інтелекту
CHRNA7	Холінергічний рецептор, тип никотиновий, α7	Пам’ять та увага
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	Результати тесту WCST та логічна пам’ять
CTSD	Капсин D	Загальний фактор інтелекту та швидкість переработки інформації
DISC1	Порушений при шизофренії	IQ
DRD4	Рецептор дофаміну 4	Пам’ять та IQ
DTNBP1	Дисбіндин-1	Загальний фактор інтелекту
FADS2	Десатураза жирних кислот 2 типу	Загальний фактор інтелекту та його зв’язок з грудним вигодовуванням
IGF2R	Рецептор інсуліноподібного фактора росту 2 типу	Загальний фактор інтелекту та математичні здібності
KIBRA (*WWC1*)	Домен, що містить WW та С2, тип 1	Пам’ять
KL	Пептид клото	Результати тесту MHT (Moray house test)
NCSTN	Нікастрин	IQ
OXTR	Рецептор окситоцину	Загальний фактор інтелекту
PLXNB3	Плексин В3	Загальний фактор інтелекту
PPP1R1B	Фосфопротеїн, що регулюється дофаміном та цАМФ	Загальний фактор інтелекту
PRNP	Пріоновий протеїн	Бали за шкалою MMSE (mini-mental state examination)
S100B	S100 кальцийзв’язуючий протеїн В	Бали за шкалою MMSE
SNAP-25	Синаптосомальний протеїн 25	Загальний фактор інтелекту
WRN	Протеїн синдрому Вернера	Загальний фактор інтелекту

WCST (Wisconsin Card Sorting Test — Вісконсинський тест сортування карток) це «золотий стандарт» для оцінки **виконавчих функцій**, особливо когнітивної гнучкості, абстрактного мислення та здатності змінювати стратегію залежно від обставин.

CPT (Continuous Performance Test — Тест безперервного виконання)

Цей комп'ютеризований тест оцінює **стійку та селективну увагу**, а також **імпульсивність**. Найчастіше він використовується в діагностиці СДУГ (синдрому дефіциту уваги та гіперактивності)

Коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE — Mini Mental State Examination)*

ПІБ пацієнта: _____
Вік пацієнта: _____ Дата тестування: _____
Діагноз: _____
Кількість років навчання: _____

№	Критерій	Завдання	Можлива кількість балів	Набрані бали
1	Орієнтація в часі	Назвіть рік, пору року, місяць, число, день тижня	0–5	
2	Орієнтація в просторі	Де ми знаходимось: країна, область, місто, заклад, поверх?	0–5	
3	Запам'ятовування	Повторіть три слова: «слива», «двері», «камінь»	0–3	
4	Уважність та рахунок	Від 100 відняти 6 (послідовно 5 разів: 94, 88, 82, 76, 70). Альтернативне завдання (назвати літери у зворотному порядку у слові спорт – «т», «р», «о», «п», «с»	0–5	
5	Згадування	Згадайте три слова, названі раніше (пункт 3: «слива», «двері», «камінь»)	0–3	
6	Мовлення	«Як називаються предмети?» (демонструються предмет №1 — ручка, предмет №2 — годинник)	0–2	
		Повторіть речення: «Жодних якщо, ні або але»	0–1	
7	Трьохетапне завдання	Попросити виконати трьохетапну команду: візьміть цей аркуш паперу в праву руку, складіть навпіл та покладіть на підлогу	0–3	
8	Читання	Прочитайте та виконайте те, що написано (демонструється напис «Закрийте очі», див. на наступній стор.)	0–1	
9	Писемність	Написати просте змістовне речення (на наступній стор.)	0–1	
10	Копіювання	Якомога точніше відтворіть малюнок (див. на наступній стор.)	0–1	

Результати опитування

Загальна оцінка, бали	30–29	29–24	23–20	19–11	10–0
Стан когнітивної функції	Норма	Помірні когнітивні порушення	Деменція легкого ступеню	Деменція помірного ступеню	Важка деменція

Наведена інтерпретація даних MMSE носить орієнтовний характер.
Постановка клінічного діагнозу деменції не повинна базуватися лише на результатах цього тесту.