

Received: 2014.06.26
Accepted: 2016.01.20
Published: 2016.06.13

Genetyczne podłoże inteligencji

Genetical background of intelligence

Anna Junkiert-Czarnecka¹, Olga Haus^{1,2}

¹Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

Streszczenie

Inteligencja jako zdolność do postrzegania, analizy i adaptacji do zmian otoczenia jest przedmiotem wielu badań z zakresu psychologii, neurobiologii, a w ostatnim dwudziestolecu także z zakresu genetyki. Badania nad bliźniętami, zapoczątkowane w XX w., wskazały na dziedziczenie inteligencji, a więc dowiodły wpływu czynnika genetycznego na procesy poznawcze. Badania nad genetycznym podłożem inteligencji dotyczyły m.in. genów układu dopaminergicznego (*DRD2*, *DRD4*, *COMT*, *SLC6A3*, *DAT1*, *CCKAR*), adrenergicznego (*ADRB2*, *CHRM2*), genów neutrofin (*BDNF*) oraz genów, których produkty są zaangażowane w neutralizację wolnych rodników tlenowych (*LTF*, *PRNP*). Korzystny związek z inteligencją wykazywał polimorfizm c.957C>T genu *DRD2* (jeśli w miejscu polimorficznym była tymina), polimorfizm genu *COMT* c.472G>A (obecność adeniny), a także genu *ADRB2* c.46A>G (guanina), *CHRM2* (tymina w pozycji c.1890A>T) i *BDNF* (guanina w pozycji c.472G>A). Uzyskane wyniki dowodzą, że inteligencja jest cechą złożoną, zależną nie tylko od czynników genetycznych, ale także czynników środowiskowych.

Słowa kluczowe: inteligencja • gen • polimorfizm • *DRD2* • *DRD4* • *COMT* • *SLC6A3* • *DAT1* • *CCKAR* • *ADRB2* • *CHRM2* • *BDNF* • *LTF* • *PRNP*

Summary

Intelligence as an ability to reason, think abstractly and adapt effectively to the environment is a subject of research in the field of psychology, neurobiology, and in the last twenty years genetics as well. Genetical testing of twins carried out from XX century indicated heritability of intelligence, therefore confirmed an influence of genetic factor on cognitive processes. Studies on genetic background of intelligence focus on dopaminergic (*DRD2*, *DRD4*, *COMT*, *SLC6A3*, *DAT1*, *CCKAR*) and adrenergic system (*ADRB2*, *CHRM2*) genes as well as, neutrofin (*BDNF*) and oxidative stress genes (*LTF*, *PRNP*). Positive effect of investigated gene polymorphism was indicated by variation c.957C>T *DRD2* gene (if in polymorphic site is thymine), polymorphism c.472G>A *COMT* gene (presence of adenine) and also gene *ADRB2* c.46A>G (guanine), *CHRM2* (thymine in place c.1890A>T) and *BDNF* (guanine in place c.472G>A). Obtained results indicate that intelligence is a feature dependent not only on genetic but also an environmental factor.

Key words: intelligence • gene • polymorphism • *DRD2* • *DRD4* • *COMT* • *SLC6A3* • *DAT1* • *CCKAR* • *ADRB2* • *CHRM2* • *BDNF* • *LTF* • *PRNP*



Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1204943>

Word count: 3302
Tables: –
Figures: –
References: 96

Adres autorki: dr Anna Junkiert-Czarnecka, Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej CMUMK, ul. Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz; e-mail: ajczarnecka@cm.umk.pl

WSTĘP

Rzeczywistość biologii molekularnej, jaki dokonał się w drugiej połowie XX w. sprzyjał określeniu genetycznego podłoża wielu chorób. Coraz doskonalsze techniki badawcze oraz szczegółowa wiedza na temat funkcji poszczególnych genów, pozwoliły na poznanie procesów nie tylko fizjologicznych, ale także patologicznych, za które dane geny są odpowiedzialne. Jednym z zagadnień, które próbują rozwikłać genetycy oraz psycholodzy, jest próba odpowiedzi na pytanie o wpływ struktury i funkcji genów na ludzką inteligencję. Inteligencja to „zdolność przystosowania się do okoliczności dzięki dostrzeganiu abstrakcyjnych relacji, korzystaniu z uprzednich doświadczeń i skutecznej kontroli nad własnymi procesami poznawczymi” [63]. Istnieje wiele narzędzi służących do pomiaru inteligencji, podstawowym jest Skala Inteligencji Wechslera dla dorosłych, wersja zrewidowana (Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised, WAIS-R). Test umożliwia ocenę ogólnej inteligencji (intelligence quotient, IQ), a także inteligencji werbalnej (verbal IQ, VIQ) oraz inteligencji niewerbalnej (performance IQ, PIQ) [14]. O znaczącym wpływie genotypu na inteligencję przemawiają badania prowadzone na bliźniętach jedno- i dwujajowych. Wyniki badań Boucharda i wsp., w których autorzy wskazują na odziedziczalność inteligencji na poziomie około 70%, zostały potwierdzone w latach późniejszych [13,77]. W tych badaniach zwrócono również uwagę, iż inteligencja nie jest cechą determinowaną wyłącznie przez jeden gen, lecz jest cechą wielogenową. Poza tym wskazano także na istotny wpływ środowiska zewnętrznego na poziom inteligencji [42,50].

PIERWSZE BADANIA – GENY UMIEJSCOWIONE NA CHROMOSOMACH 2 I 6

Badania nad wpływem funkcji genów na inteligencję zapoczątkowali Plomin i wsp. W ich badaniach w grupie osób z wartością IQ 82-130 zidentyfikowano markery genetyczne, które były ściśle związane z niską oraz wysoką wartością IQ. Lokalizacja markerów sugerowała, że genów wpływających na inteligencję należy upatrywać przede wszystkim w grupie genów, których produkty białkowe, a także zakres funkcji związany jest ściśle z rozwojem i działaniem układu nerwowego [75]. Badania potwierdzające dodatni związek między markerami zlokalizowanymi

na długim ramieniu chromosomu 2 (2q) oraz krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p) a inteligencją przeprowadzili Luciano i wsp. [55]. Badaniom poddano 361 rodzin (bliźnięta jedno- i dwujajowe oraz ich rodzice), u których zbadano poziom inteligencji oraz przeanalizowano 795 markerów mikrosatelitarnych (761 na chromosomach autosomalnych oraz 34 na chromosomie X). Po przeprowadzonej analizie wykazano korelację między poziomem inteligencji a sekwencjami mikrosatelitarnymi w obrębie długiego ramienia chromosomu 2, w którym zidentyfikowano geny: *GAD1*, *NOSTRIN*, *KCNH7*, *TBR1*, *DLX1* oraz *DLX2*. Zaangażowane są m.in. w regulację przewodzenia neuronalnego, uwalniania neuroprzebieżników oraz wrażliwości na nie, a także w funkcje określonych struktur ośrodkowego układu nerwowego, m.in. kory mózgowej [1,39,49,55,74].

W badaniach asocjacyjnych Starub i wsp. oraz Addington i wsp. określili związek między niektórymi polimorfizmami genu *GAD1*, a poziomem inteligencji jako korzystny [1,74]. Wpływu polimorfizmów genu *GAD1*, a także genów *TBR-1*, *DLX1*, *DLX2*, na zaburzenia psychiczne poszukiwano także wśród osób z autyzmem [5,17,79].

Na krótkim ramieniu chromosomu 6 jest umiejscowiony gen *NRN1*, którego produkt bierze aktywny udział w genzie neuronów, a także gen *ALDH5A1*, kodujący dehydrogenazę bursztyniło-semialdehydu (succinate-semialdehyde dehydrogenase, SSADH) [45,55,62]. SSADH jest mitochondrialnym enzymem zaangażowanym w katabolizm kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Niedobór SSADH doprowadza do neurotoksycznego nagromadzenia GABA oraz kwasu gamma-hydroksymasłowego (GHB). U chorych z niedoborem tego enzymu stwierdza się zaburzenia mowy, zaburzenia psychomotoryczne, a także hipotonię [33,73,80].

ALDH5A1

Plomin i wsp. opisali polimorfizm g.13394C>T (c.538C>T, p.His180Tyr) powodujący zamianę histydyliny na tyrozyne. Homozygotyczność miejsca polimorficznego, czyli obecność nukleotydu T (tyminy) w obu allelach obniżała aktywność enzymu SSADH, natomiast homozygoty CC charakteryzowały się zwiększoną aktywnością enzymu. Poziom inteligencji był ściśle, pozytywnie związany z ak-

tywnością enzymu. Homozygoty CC uzyskiwały istotnie statystycznie wyższe wyniki w testach na inteligencję w porównaniu do homozygot TT [76]. Podobne wyniki uzyskali De Rango i wsp. w badaniach przeprowadzonych w zdrowej populacji. Poziom inteligencji był związany dodatnio z obecnością cytozyny w obu allelach. W tych samych badaniach zaobserwowano, że wśród osób po 65 roku życia odnotowano zdecydowanie większą liczbę nosicieli genotypu CC niż TT. Obecność cytozyny w obu allelach może mieć, jak sugerują autorzy, dodatni związek z długością życia [22].

DTNBP1

Innym genem, umiejscowionym na krótkim ramieniu chromosomu 6, którego funkcja łączona jest z inteligencją, jest gen *DTNBP1* (Dystrobrevin Binding Protein-1), kodujący białko dysbindynę [9]. Dysbindyna wydzielana jest m.in. w presynaptycznych zakończeniach aksonów szlaku glutaminergicznego, głównie w hipokampie, a także w obrębie kory przedczołowej, śródmózgowiu, mózdzku [89,94]. Dysbindyna tworzy kompleksy z dwoma białkami – alfa- oraz beta-dystrobrewiną. Alfa-dystrobrewina jest syntetyzowana w mięśniach szkieletowych, w mięśniu sercowym oraz w mózgu, natomiast beta-dystrobrewina tylko w tkance mózgowej, gdzie wiąże się z izoformami Dp71, Dp140 dystrofiny. Nieprawidłowe tworzenie kompleksów przez dysbindynę, może być przyczyną obniżenia sprawności intelektualnej u niektórych chorych na te dystrofie [9,10]. Dysbindyna bierze udział w wychwycie zwrotnym kwasu glutaminowego, wpływa na sprawność synaps, wpływa modulującą na receptory NMDA- i GABA-ergiczne [25,51,82,89]. Zaobserwowanie obniżonego poziomu dysbindyny wśród chorych na schizofrenię, u których zostały zaburzone funkcje poznawcze, było przesłanką do oceny wpływu polimorfizmów genu *DTNBP1* na poziom inteligencji wśród osób zdrowych. Jeden z analizowanych przez Burdicka i wsp. haplotypów (CTCTAC) genu *DTNBP1*, miał ścisły związek z wynikami testu na inteligencję, uzyskiwanymi przez osoby badane. Jego obecność w genomie objawiała się obniżonym stężeniem dysbindyny. Nosiciele tej zmiany, cechowali się niższym poziomem inteligencji [15]. W metaanalizie SNP genu *DTNBP1* przeprowadzonej przez Zhanga i wsp., wskazano na dwa polimorfizmy, g.11202C>T (c.-232-4699C>T) oraz g.14623T>G (c.-232-1278T>G), jako mogące wywierać wpływ na zdolności poznawcze. Obecność cytozyny w pozycji 11202 oraz tyminy w pozycji 14623 pozwalała uzyskiwać osobom badanym lepsze wyniki w testach oceniających inteligencję [96].

Geny neuroprzebieżników

Wiele badań, których celem było określenie genetycznego podłoża inteligencji, dotyczyło neuroprzebieżników. Analizowano produkty genów zaangażowanych w metabolizm oraz transport, a także tych, które kodują receptory neuroprzebieżników. Jednymi z genów kandydujących były geny układu dopaminergicznego, ze względu m.in. na upośledzenie funkcji poznawczych u chorych na

chorobę Parkinsona, wynikające z obniżonego stężenia dopaminy, a także zaangażowanie dopaminy m.in. w myślenie abstrakcyjne i pamięć roboczą [20,49,85]. Badania skupiły się przede wszystkim na polimorfizmach genów receptorów dopaminergicznych klasy drugiej - D2 (dopamine receptor D2, *DRD2*) oraz czwartej - D4 (dopamine receptor D4, *DRD4*), genu katechol-O-metylotransferazy (catechol-O-methyltransferase, *COMT*), genu *SLC6A3* (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine) member 3, *SLC6A3*) kodującego transporter dopaminy (dopamine transporter 1, *DAT1*) oraz na skutkach ich wzajemnego oddziaływania.

DRD2

Gen *DRD2* jest umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 11 (11q23.1). Dwa polimorfizmy receptora D2 zostały poddane ocenie w badaniach nad inteligencją: polimorfizm g.67543C>T (c.957C>T, p.Pro319) oraz polimorfizm g.17316G>A (c.2137G>A p.Glu713Lys). W pierwszej zmianie obecność allele T (tyminy) była odpowiedzialna za obniżoną stabilność mRNA i obniżoną ekspresję genu *DRD2* [27]. Natomiast w polimorfizmie 17316G>A obecność allele A (adeniny) zmniejszała gęstość receptorów D2, nie przejawiając się w powinowactwie receptora do dopaminy [58]. Bolton i wsp. w grupie 2091 kobiet i mężczyzn wykazali korelacje między obniżonym poziomem inteligencji a genotypem CC polimorfizmu g.67543C>T genu *DRD2*, który zwiększał powinowactwo receptora do dopaminy [12]. Polimorfizm CC powodował także gorsze wyniki testu oceniającego pamięć roboczą wśród zdrowych ochotników [95]. Natomiast wyniki badań nad związkiem polimorfizmu g.17316G>A receptora D2 z poziomem inteligencji okazały się niejednoznaczne. Analiza przeprowadzona przez Tsai i wsp. w grupie młodych kobiet (19-21 lat) wykazała, że nosicielki genotypu AA cechowały się wyższym poziomem inteligencji niż nosicielki genotypu GG [91]. Podobne wyniki uzyskali Bartres-Faz i wsp. w grupie osób starszych (średnia wieku 65 lat), które poddano testom określającym pamięć. Badani z genotypem AA uzyskiwali lepsze wyniki w testach niż badani z genotypem GG [7]. Natomiast brak związku pomiędzy polimorfizmem g.17316G>A genu *DRD2* a poziomem inteligencji wykazano w badaniach nad trzema grupami dzieci ze zróżnicowanym poziomem IQ (wysoki, średni, niski). Nie stwierdzono, by którykolwiek z genotypów (GG, GA lub AA) predysponował do wyższego lub niższego poziomu inteligencji [74]. Brak takiego związku wykazali również Moises i wsp. Badaniom określającym genotyp GG, GA lub AA poddali dwie grupy ochotników, o wysokim i o średnim IQ. Nie stwierdzono by w którejkolwiek grupie dominował któryś z tych genotypów [61].

DRD4 i SLC6A3

Gen receptora dopaminergicznego D4, *DRD4*, jest położony na krótkim ramieniu chromosomu 11, w regionie 11p15.5. Receptor D4, oprócz receptora D2 i D3, należy do drugiej klasy receptorów dopaminergicznych. Natomiast gen *SLC6A3*, kodujący transporter dopaminy – *DAT1*, zlokalizo-



wano na chromosomie 5 (5p15.3). W przypadku obu genów opisano polimorfizmy typu zmiennej liczby powtórzeń tandemowych – VNTR (variable number tandem repeats, VNTR). VNTR genu *SLC6A3* jest umiejscowiony w sekwencji 3'UTR, natomiast VNTR genu kodującego receptora D4, jest umiejscowiony w eksonie 3, charakteryzuje powtórzenie sekwencji 48 par zasad od dwóch do dziewięciu razy. Jedną z cech temperamentu – poszukiwanie nowości, czyli zdolność do aktywnego reagowania na nowe bodźce, jest według Ebsteina i wsp. oraz Benjamina i wsp. nasiloną, jeżeli w miejscu polimorficznym dochodzi do siedmiokrotnego powtórzenia 48 nukleotydowej sekwencji [8,18,28,56]. Polimorfizm ten pogarsza wyniki w testach oceniających pamięć roboczą [4]. Mill i wsp. badali wpływ zmiennej liczby powtórzeń tandemowych genów *DRD4* oraz *SLC6A3* na poziom inteligencji wśród dzieci z ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) oraz dzieci zdrowych, pochodzących z populacji brytyjskiej oraz nowozelandzkiej. Wyniki badań obu populacji były podobne. Dzieci z ADHD miały niższe IQ niż dzieci zdrowe. W badaniach w grupie z ADHD, najniższe IQ miały dzieci, które były nosicielami zwiększonej liczby powtórzeń tandemowych, zarówno w genie *DRD4* jak i *SLC6A3*. Najwyższe IQ miały dzieci, u których nie stwierdzono zwiększonej liczby sekwencji tandemowych w żadnym z badanych genów. Nie zaobserwowano natomiast związku między polimorfizmami w genach *DRD4* i *SLC6A3* w grupie dzieci zdrowych [60]. Badania nad związkiem polimorfizmu *DRD4* oraz *SLC6A3* z inteligencją przeprowadzili także Genro i wsp. Badaniom poddali 2 grupy chorych, dorosłych i dzieci, pochodzących z Brazylii, u których rozpoznano ADHD. W żadnej z badanych grup nie stwierdzono, by polimorfizm genu receptora D4 oraz transportera dopaminy wpływał na poziom inteligencji [32]. Podobnie, Kebir i wsp. nie stwierdzili by polimorfizmy VNTR genów *DRD4* oraz *SLC6A3* miały wpływ na inteligencję ogólną, wpływały natomiast na obniżenie inteligencji werbalnej [46].

COMT

Jako potencjalne czynniki mogące wpływać na poziom inteligencji pod uwagę wzięto także enzymy ośrodkowego układu nerwowego, a wśród nich katechol-O-metylotransferazę (COMT). Gen *COMT* jest umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 22 (22q11.2). COMT jest enzymem inaktywującym aminy katecholowe, w tym dopaminę [24]. Polimorfizm czynnościowy g.27009G>A (c.472G>A, p.Val158Met) katechol-O-metylotransferazy prowadzi do substytucji waliny przez metioninę. Enzym zawierający metioninę jest 3-4 razy mniej aktywny niż enzym zawierający walinę, co powoduje mniejsze nasilenie inaktywacji i dłuższy okres półtrwania amin katecholowych [47]. Badania nad wpływem polimorfizmu *COMT* na inteligencję przyniosły zróżnicowane wyniki. Bolton i wsp. w badaniach w grupie zdrowych kobiet i mężczyzn nie stwierdzili by ta substytucja wpływała na poziom inteligencji [12]. Odmienne wyniki przyniosła metaanaliza związku aktywności katechol-O-metylotransferazy z inteligencją. Analizie poddano wyniki 46 badań przeprowadzonych w latach 2001-2007

w niezależnych ośrodkach, w których określano wpływ polimorfizmu g.27009G>A genu *COMT* na IQ. Badaniom poddano osoby zdrowe, a także chorych na schizofrenię oraz chorobę afektywną dwubiegunową. Badani byli zróżnicowani pod względem płci, wieku i pochodzenia. Wyniki analizy wskazały na pozytywny związek między poziomem inteligencji i obecnością metioniny w obu allelach genu *COMT*, a więc i postacią enzymu o obniżonej aktywności. Nie wykazano natomiast związku między inteligencją a płcią, wiekiem czy pochodzeniem [6]. Obecność metioniny w strukturze białka miała także korzystny wpływ na wyniki testów określających pamięć roboczą, a także pamięć epizodyczną [29]. Nie wykazano natomiast związku z pamięcią semantyczną, a także uważa, funkcjami wykonawczymi i szybkością przetwarzania informacji [21,64].

CCKAR

Jednym z czynników wpływających na uwalnianie dopaminy jest cholecystokinina. Stwierdzono, że receptor typu A cholecystokininy (cholecystokinin A receptor, CCKAR) jest zaangażowany w patogenezę m.in. schizofrenii i choroby Parkinsona [48,88,93]. Polimorfizm tego receptora również został wzięty pod uwagę jako czynnik mogący wpływać na poziom inteligencji. Badania Shimokata i wsp. nad wpływem polimorfizmu -81A/G oraz -128G/T umiejscowionymi w regionie promotora genu *CCKAR*, zostały przeprowadzone w grupie 2251 kobiet i mężczyzn w wieku 40-79 lat. Analiza wskazała korzystny wpływ na inteligencję obecności adeniny w pierwszym oraz guaniny w drugim z badanych polimorfizmów [83].

ADRB2

Innym elementem układu neuroprzekaźników, którego funkcja ma potencjalny wpływ na inteligencję, jest układ adrenergiczny, a zwłaszcza receptor beta-2-adrenergiczny (beta-2-adrenergic receptor, ADRB2), którego gen *ADRB2* jest umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 5 (5q32-q34). Noradrenalina, która jest ligandem receptora *ADRB2*, jest wydzielana m.in. w hipokampie i korze mózgowej. Moduluje procesy uczenia się i zapamiętywania [52,84]. Z kilkudziesięciu dotychczas poznanych polimorfizmów genu *ADRB2*, badaniom nad potencjalnym wpływem na poziom inteligencji poddano zamianę g.5285A>G (c.46A>G, p.Arg16Gly). Obecność guaniny w pozycji 5285 powoduje zmniejszenie gęstości receptora *ADRB2*. Korzystny wpływ obecności guaniny na inteligencję odnotowano w grupie zdrowych, młodych ochotników. W grupie osób starszych obecność guaniny wpływała negatywnie na IQ [11]. Badania Bochanovits i wsp. nad wpływem polimorfizmu *ADRB2* na IQ są jednymi z nielicznych, dlatego trudno o jednoznaczne określenie wpływu zmian w funkcjonowaniu tego receptora na inteligencję.

CHRM2

Elementem układu neuroprzekaźników, którego działanie może mieć wpływ na inteligencję, jest acetylocholina

oraz jej receptory, a zwłaszcza receptor muskarynowy, M2, który ulega ekspresji w ośrodkowym układzie nerwowym, przede wszystkim w korze mózgowej, rdzeniu przedłużonym, mózdzku i wzgórzu. Acetylocholina, będąca agonistą receptora M2, jest uwalniana w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, m.in. w wyniku pojawiania się nowych bodźców, wywierając tym samym wpływ na pamięć, uwagę i zdolność uczenia się [16]. Zmiany w funkcjonowaniu receptora M2 mogą zmieniać działanie acetylocholiny, tym samym mogą wywierać wpływ na procesy poznawcze [59].

Gen receptora muskarynowego M2 (cholinergic receptor muscarinic 2, *CHRM2*) jest umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 7 (7q35-q36). W celu określenia potencjalnego wpływu polimorfizmu receptora M2 na inteligencję analizowano jeden z polimorfizmów, c.1890A>T (g.152910A>T), położony w części niekodującej genu. W badaniach grupy 828 dorosłych zdrowych kobiet i mężczyzn, przeprowadzonych przez Comingsa i wsp., wykazano związek między obecnością tyminy, a wyższym poziomem inteligencji [18]. Natomiast Dick i wsp. w badaniach 2158 osób wykazali związek między obecnością tyminy w pozycji 1890 (g.152910A>T), a wyższym poziomem jednego z rodzajów inteligencji - inteligencją niewerbalną. Z kolejnych 26 analizowanych polimorfizmów, siedem zostało powiązanych również tylko z inteligencją niewerbalną [23]. Z lepiej rozwiniętą inteligencją niewerbalną została powiązana również obecność tyminy w pozycji 145263 (g.145263T>A, c.46-5906T>A) oraz guaniny w pozycji 140598 (g.140598G>A, c.46-10571G>A) i w pozycji 113002 (g.113002G>A, c.124-15534G>A). Wszystkie polimorfizmy są umiejscowione w regionach niekodujących genu receptora M2 (113002G>A w intronie 4, 145263T>A oraz w 140598G>A intronie 5) [35]. Badania, które miały na celu określenie wpływu zmienności w sekwencji genu receptora M2 na poziom inteligencji, przeprowadzono w zróżnicowanych pod względem płci i wieku grupach: 1537 mieszkańców Australii, 758 Anglii oraz 2091 Szkocji. U wszystkich badanych analizowano 30 polimorfizmów. W żadnej z badanych grup nie stwierdzono związku między którymkolwiek z polimorfizmów a ogólnym ilorazem inteligencji (mierzonym skalą Wechslera). W grupie mieszkańców Australii stwierdzono związek między polimorfizmem c.295T>A (g.152910T>A) a inteligencją niewerbalną oraz między g.12281T>C (c.125+6514T>C) a inteligencją werbalną [54].

Neurotrofiny

Wśród czynników mających wpływ na zdolności poznawcze, w tym na pamięć, wymienia się także neurotrofiny. Są to związki, które wpływają na rozwój neuronów serotonergicznym, dopaminergicznym i noradrenergicznym [31,44,53].

Wśród nich wyróżniono neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor, BDNF). BDNF ulega ekspresji w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie w korze przedczołowej oraz hipokam-

pie, gdzie m.in. hamuje procesy prowadzące do śmierci komórek oraz wpływa na wzrost aksonów i dendrytów [69]. Rola BDNF polega m.in. na regulacji plastyczności neuronalnej związanej z pamięcią oraz procesem uczenia się [30,57].

Gen *BDNF* jest umiejscowiony na chromosomie 11 (11p13), składa się z 11 eksonów, z których 9 zawiera swój niezależny promotor [78]. Badania nad wpływem *BDNF*, a dokładniej polimorfizmu g.27009G>A (c.472G>A, p.Val66Met) na pamięć epizodyczną przeprowadzili Egan i wsp. w grupie 641 osób zdrowych oraz chorych na schizofrenię. Substytucja waliny metioniną, spowodowana zamianą nukleotydu G na A w pozycji 472 wpływała negatywnie na aktywność białka oraz jego sekrecję, upośledzając tym samym jego funkcje w hipokampie. Badani, zarówno zdrowi jak i chorzy na schizofrenię, mający w pozycji 66 metioninę, uzyskiwali gorsze wyniki w teście oceniającym pamięć, niż ci, u których stwierdzono w tej pozycji obecność waliny. Nie stwierdzono natomiast, by badany polimorfizm wpływał na poziom inteligencji [30]. Natomiast w badaniach Tsai i wsp. grupy 114 młodych kobiet pochodzących z Chin, stwierdzono, że homozygoty (Val/Val) uzyskały lepsze wyniki w teście określającym inteligencję niewerbalną niż heterozygoty Met/Val. Różnica między homozygotami Val/Val oraz Met/Met nie była istotna statystycznie [90]. Rozbieżność przedstawionych wyników nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, o wpływie polimorfizmu genu *BDNF* na poziom inteligencji.

Geny stresu oksydacyjnego

Wpływ na funkcjonowanie komórek, w tym komórek układu nerwowego, poza opisanymi czynnikami regulacyjnymi ma także stres oksydacyjny, czyli brak równowagi między wytwarzaniem przez komórkę wolnych rodników tlenowych, a ich neutralizacją. Tkanka mózgowa ze względu na budowę chemiczną jest szczególnie narażona na toksyczne działanie wolnych rodników tlenowych, które mogą zaburzać funkcjonowanie komórek nerwowych, powodować ich starzenie się, a także przyczyniać się do ich śmierci [36,67].

Stres oksydacyjny jest uznawany za jeden z czynników wpływających na rozwój autyzmu, a także wielu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, takich jak schizofrenia czy choroba Parkinsona [3,40]. Oceniano wpływ na inteligencję stresu oksydacyjnego, który wynikał ze zmienności funkcji genów kodujących białka zaangażowane w neutralizację wolnych rodników tlenowych. Kachiwala i wsp. analizowali wpływ polimorfizmu SNP g.30438G>C (c.1605G>C, p.Glu579Asp) oraz g.22908C>T (c.1171+311C>T) genu laktotransferyny (lactotransferrin, *LTF*) zaangażowanego w absorpcję jonów żelaza oraz polimorfizmu g.18455A>G (c.385A>G, p.Met129Val) genu kodującego białko prionowe (prion protein, *PRNP*) na poziom inteligencji. Nie stwierdzono związku między polimorfizmami genu *LTF*, a poziomem IQ, natomiast wykazano korzystną relację między inteligencją a obecnością metioniny w obu allelach genu *PRNP* [43].



Natomiast wpływ neuronalnej syntazy tlenu azotu (nitric oxide synthase (neuronal), NOS1) na inteligencję, a także pamięć epizodyczną, pamięć roboczą oraz uwagę badali Donohoe i wsp. wśród zdrowych ochotników oraz chorych na schizofrenię, pochodzących z Irlandii oraz Niemiec. W analizowanym polimorfizmie g.96388C>T (c.1839+1995C>T) genu *NOS1* (q24.2-q24.31) dochodzi do tranzycji cytozyny na tyminę. Wpływ tego polimorfizmu okazał się znaczący, zarówno na inteligencję ogólną oraz werbalną, jak i pamięć roboczą. Nosiciele cytozyny w obu allelach uzyskiwali gorsze wyniki niż nosiciele pozostałych genotypów, niezależnie od stanu zdrowia czy przynależności etnicznej [26].

Inne geny

W kręgu zainteresowań genetyków oraz psychologów badających genetyczne podłoże inteligencji znalazło się także białko synaptyczne SNAP-25 (synaptosomal associated protein, SNAP-25). Gen kodujący SNAP-25 (*SNAP-25*) znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 20 (20p11.2). Ulega ekspresji w centralnym układzie nerwowym, głównie w hipokampie [34]. Białko SNAP-25 jest białkiem błony presynaptycznej, biorącym udział w procesie wydzielania neuroprzekazników do szczeliny synaptycznej. Białko to jest zaangażowane także we wzrost aksonów oraz wpływa na plastyczność synaptyczną [38,66,68]. Badania nad wpływem zmienności struktury i funkcji białka SNAP-25, która wynika z polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, na poziom inteligencji, przeprowadzili Gosso i wsp. wśród osób młodych (średnia wieku 12 lat) oraz wśród dorosłych (średnia wieku 37 lat). W obu grupach oceniano inteligencję ogólną, inteligencję werbalną oraz niewerbalną. Trzy spośród analizowanych polimorfizmów g.26020G>A, (c.64+20871G>A), g.39781G>A, (c.63-21820G>A) oraz g.10293528A>G w znaczącym stopniu wpływały na poziom inteligencji. Dwa spośród nich (g.26020G>A, g.39781G>A) miały związek z inteligencją zarówno w grupie osób młodych jak i dorosłych. Polimorfizm g.26020G>A, w którym dochodzi do zamiany G (guaniny) na A (adeninę), wywierał dodatni wpływ na IQ, jeśli w miejscu polimorficznym obecna była guanina. Natomiast w przypadku polimorfizmu

g.39781G>A dodatni wpływ na poziom IQ miała obecność adeniny [31]. Natomiast w badaniach Soderqvista i wsp. w grupie dzieci i młodzieży zaobserwowano, że obecność adeniny w polimorfizmie g.26020G>A genu *SNAP-25* była związana z lepszymi wynikami testu określającego pamięć roboczą [86].

Innym analizowanym genem kandydującym, mogącym mieć wpływ na inteligencję, jest gen kodujący katepsynę D, która jest lizosomalną proteazą aspartylową. Poza funkcją enzymu proteolitycznego przypisuje się jej także udział w procesie apoptozy, a także starzeniu się komórek nerwowych [65,81,92]. Katepsyna D jest kodowana przez gen *CTSD* umiejscowiony na chromosomie 11 w regionie p15.5 (11p15.5). Jeden z polimorfizmów *CTSD* g.7629C>T, (c.173C>T, p.A58V) w eksonie 2 wiązany jest z chorobą Alzheimera [70,71]. Natomiast Payton i wsp. ocenili związek polimorfizmu g.7629C>T z inteligencją w grupie zdrowych ochotników. Tranzycja cytozyny na tyminę przyczyniała się u osób badanych do uzyskiwania wyższych wartości IQ [72].

PODSUMOWANIE

Na poziom inteligencji poza czynnikami środowiskowymi mają niewątpliwie wpływ czynniki genetyczne. Nie sposób jednak wskazać jednego genu czy też grupy genów, które wywierałyby na inteligencję wpływ większy niż inne. Nie ulega wątpliwości, że wyszukiwanie genów kandydujących wśród tych, których produkty wpływają bezpośrednio lub pośrednio na funkcje układu nerwowego, jest właściwe. Słuszne wydaje się także analizowanie wzajemnego oddziaływania produktów poszczególnych genów z czynnikami środowiskowymi. Mimo wielu badań, nadal nie wiadomo jak wiele genów zaangażowanych jest w rozwój inteligencji. Wiadomo na pewno, że dzięki złożoności czynników genetycznych i środowiskowych wpływających na inteligencję, nosiciele potencjalnie „gorszej” wersji układu genów nie są skazani na porażkę i odwrotnie - genetycznie „uprzywilejowani”, przy niekorzystnym wpływie środowiska zewnętrznego, niekoniecznie mogą osiągać wyniki takie, na jakie wskazywałby kod genetyczny.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Addington A.M., Gornick M., Duckworth J., Sporn A., Gogtay N., Bobb A., Greenstein D., Lenane M., Gochman P., Baker N., Balkissoon R., Vakkalanka R.K., Weinberger D.R., Rapoport J.L., Straub R.E.: *GADI* (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (*GAD67*), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Mol. Psychiatry*, 2005; 10: 581-588
- [2] Akaboshi S., Hogema B.M., Novelletto A., Malaspina P., Salomons G.S., Maropoulos G.D., Jakobs C., Grompe M., Gibson K.M.: Mutational spectrum of the succinate semialdehyde dehydrogenase (*ALDH5A1*) gene and functional analysis of 27 novel disease-causing mutations in patients with SSADH deficiency. *Hum. Mutat.*, 2003; 22: 442-450
- [3] Akyol O., Herken H., Uz E., Fadillioglu E., Unal S., Sogut S., Ozyurt H., Savas H.A.: The indices of endogenous oxidative and antioxidative

processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2002; 26: 995-1005

[4] Altink M.E., Rommelse N.N., Slaats-Willemse D.I., Vasquez A.A., Franke B., Buschgens C.J., Fliers E.A., Faraone S.V., Sergeant J.A., Oosterlaan J., Buitelaar J.K.: The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status: an exploratory study. *World J. Biol. Psychiatry*, 2012; 13: 293-305

[5] Bacchelli E., Blasi F., Biondolillo M., Lamb J.A., Bonora E., Barnby G., Parr J., Beyer K.S., Klauck S.M., Poustka A., Bailey A.J., Monaco A.P., Maestrini E., International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC): Screening of nine candidate genes for autism

on chromosome 2q reveals rare nonsynonymous variants in the cAMP-GEFII gene. *Mol. Psychiatry*, 2003; 8: 916-924

[6] Barnett J.H., Scoriels L., Munafo M.R.: Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-o-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol Psychiatry*, 2008; 64: 137-144

[7] Bartres-Faz D., Junque C., Serra-Grabulosa J.M., Lopez-Alomar A., Moya A., Bargallo N., Mercader J.M., Moral P., Clemente I.C.: Dopamine DRD2 TaqI polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *Neuroreport*, 2002; 13: 1121-1125

[8] Benjamin J., Li L., Patterson C., Greenberg B.D., Murphy D.L., Hamer D.H.: Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat. Genet.*, 1996; 12: 81-84

[9] Benson M.A., Newey S.E., Martin-Rendon E., Hawkes R., Blake D.J.: Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 24232-24241

[10] Blake J.D., Nawrotzki R., Loh N.Y., Górecki D., Davies K.E.: β -dystrobrevin, a member of the dystrophin-related protein family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 241-246

[11] Bochdanovits Z., Gosso F.M., van den Berg L., Rizzu P., Polderman T.J., Pardo L.M., Houlihan L.M., Luciano M., Starr J.M., Harris S.E., Deary I.J., de Geus E.J., Boomsma D.I., Heutink P., Posthuma D.: A functional polymorphism under positive evolutionary selection in ADRB2 is associated with human intelligence with opposite effects in the young and the elderly. *Behav. Genet.*, 2009; 39: 15-23

[12] Bolton J.L., Marioni R.E., Deary I.J., Harris S.E., Stewart M.C., Murray G.D., Fowkes F.G., Price J.F.: Association between polymorphism of the dopamine receptor D2 and catechol-o-methyl transferase genes and cognitive function. *Behav. Genet.*, 2010; 40: 630-638

[13] Bouchard T.J., Lykken DT., McGue M., Segal N.L., Tellegen A.: Sources of human psychological differences: the Minnesota study of twins reared apart. *Science*, 1990; 250: 223-228

[14] Brzeziński J., Hornowska E.: Skala inteligencji Wechslera WAIS-R. PWN, Warszawa 1998

[15] Burdick K.E., Lencz T., Funke B., Finn C.T., Szeszko P.R., Kane J.M., Kucherlapati R., Malhotra A.K.: Genetic variation in *DTNBP1* influences general cognitive ability. *Hum. Mol. Genet.*, 2006; 15: 1563-1568

[16] Caulfield M.P.: Muscarinic receptors: characterization, coupling and function. *Pharmacol. Ther.*, 1993; 58: 319-379

[17] Chang S.C., Pauls D.L., Lange C., Sasanfar R., Santangelo S.L.: Common genetic variation in the *GAD1* gene and the entire family of *DLX* homeobox genes and autism spectrum disorders. *Am. J. Med. Genet. Part B*, 2011; 156: 233-239

[18] Cloninger C.R.: Temperament and personality. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1994; 4: 266-273

[19] Comings D.E., Wu S., Rostamkhani M., McGue M., Lacono W.G., Cheng L.S., MacMurray J.P.: Role of the cholinergic muscarinic 2 receptor (*CHRM2*) gene in cognition. *Mol. Psychiatry*, 2003; 8: 10-11

[20] Cooper J.A., Sagar H.J.: Encoding deficits in untreated Parkinson's disease. *Cortex*, 1993; 29: 251-265

[21] De Frias C.M., Annerbrink K., Westberg L., Eriksson E., Adolfson R., Nilsson L.G.: COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behav. Genet.*, 2004; 34: 533-539

[22] De Rango F., Leone O., Dato S., Novelletto A., Bruni A.C., Berardelli M., Mari V., Feraco E., Passarino G., De Benedictis G.: Cognitive functioning and survival in the elderly: the *SSADH* C538T polymorphism. *Ann. Hum. Genet.*, 2008; 72: 630-635

[23] Dick D.M., Aliev F., Kramer J., Wang J.C., Hinrichs A., Bertelsen S., Kuperman S., Schuckit M., Nurnberger J., Edenberg H.J., Porjesz

B., Begleiter H., Hesselbrock V., Goate A., Bierut L.: Association of *CHRM2* with IQ: Cognitive evidence for a gene influencing intelligence. *Behav. Genet.* 2007; 37: 265-272

[24] Dickinson D.B., Elvevag B.: Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience*, 2009; 164: 72-87

[25] Dickman D.K., Davis G.W.: The schizophrenia susceptibility gene *dysbindin* controls synaptic homeostasis. *Science*, 2009; 326: 1127-1130

[26] Donohoe G., Walters J., Morris D.W., Quinn E.M., Judge R., Norton N., Giegling I., Hartmann A.M., Moller H.J., Muglia P., Williams H., Moskvina V., Peel R., O'Donoghue T., Owen M.J., O'Donovan M.C., Gill M., Rujescu D., Corvin A.: Influence of *NOS1* on verbal intelligence and working memory in both patients with schizophrenia and healthy control subjects. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2009; 66: 1045-1054

[27] Duan J., Wainwright M.S., Comeron J.M., Saitou N., Sanders A.R., Gelernter J., Gejman P.V.: Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (*DRD2*) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum. Mol. Genet.*, 2003; 12: 205-216

[28] Ebstein R.P., Novick O., Umansky R., Priel B., Osher Y., Blaine D., Bennett E.R., Nemanov L., Katz M., Belmaker R.H.: Dopamine D4 receptor (*D4DR*) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat. Genet.*, 1996; 12: 78-80

[29] Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicott J.H., Mazzanti C.M., Straub R.E., Goldman D., Weinberger D.R.: Effect of COMT Val^{108/158} Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 6917-6922

[30] Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R.: The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 2003; 112: 257-269

[31] Ernsberger U.: Role of neurotrophin signalling in the differentiation of neurons from dorsal root ganglia and sympathetic ganglia. *Cell Tissue Res.*, 2009; 336: 349-384

[32] Genro J.P., Roman T., Zeni C.P., Grevet E.H., Schmitz M., de Abreu P.B., Bau C.H., Rohde L.A., Hutz M.H.: No association between dopaminergic polymorphisms and intelligence variability in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 2006; 11: 1066-1067

[33] Gibson K.M.: γ -hydroxybutyric aciduria: a biochemist's education from a heritable disorder of GABA metabolism. *J. Inher. Metab. Dis.* 2005; 28: 247-265

[34] Gosso M.F., de Geus E.J.C., van Belzen M.J., Polderman T.J.C., Heutink P., Boomsma D.I., Posthuma D.: The *SNAP-25* gene is associated with cognitive ability: evidence from family-based study in two independent Dutch cohorts. *Mol. Psychiatry*, 2006; 11: 878-886

[35] Gosso M.F., van Belzen M., de Geus E.J.C., Polderman J.C., Heutink P., Boomsma D.I., Posthuma D.: Association between the *CHRM2* gene and intelligence in a sample of 304 Dutch families. *Genes Brain Behav.* 2006; 5: 577-584

[36] Halliwell B.: Biochemistry of oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.*, 2007; 35: 1147-1150

[37] Haque F.N., Gottesman I.I., Wong A.H.: Not really identical: epigenetic differences in monozygotic twins and implications for twin studies in psychiatry. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 2009; 151C: 136-141

[38] Horikawa H.P., Saisu H., Ishizuka T., Sekine Y., Tsugita A., Odani S., Abe T.: A complex of rab3A, SNAP-25, VAMP/synaptobrevin-2 and syntaxins in brain presynaptic terminals. *FEBS Lett.*, 1993; 330: 236-240

[39] Hyde T.M., Lipska B.K., Ali T., Mathew S.V., Law A.J., Metitiri O.E., Straub R.E., Ye T., Colantuoni C., Herman M.M., Bigelow L.B., Weinberger D.R., Kleinman J.E.: Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia. *J. Neurosci.*, 2011; 31: 11088-11095



- [40] James S.J., Cutler P., Melnyk S., Jernigan S., Janak L., Gaylor D.W., Neubrandner J.A.: Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 1611-1617
- [41] Jenner P.: Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 2003; 53: S26-S38
- [42] Johnson W., Bouchard T.J., McGue M., Segal N.L., Tellegen A., Keyes M., Gottesman I.I.: Genetic and environmental influences on the verbal-perceptual-image rotation (VPR) model of the structure of mental abilities in the Minnesota study of twins reared apart. *Intelligence*, 2007; 35: 542-562
- [43] Kachiwala S.J., Harris S.E., Wright A.F., Hayward C., Starr J.M., Whalley L., Deary I.J.: Genetic influences on oxidative stress and their association with normal cognitive ageing. *Neurosci. Lett.*, 2005; 386: 116-120
- [44] Kaplan D.R., Miller F.D.: Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2000; 10: 381-391
- [45] Karamoysoyli E., Burnand R.C., Tomlinson D.R., Gardiner N.J.: Neuritin mediates nerve growth factor-induced axonal regeneration and is deficient in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2008; 57: 181-189
- [46] Kebir O., Grizenko N., Sengupta S., Joobar R.: Verbal but not performance IQ is highly correlated to externalizing behavior in boys with ADHD carrying both DRD4 and DAT1 risk genotypes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2009; 33: 939-944
- [47] Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M.: Human catechol-o-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to psychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 1996; 6: 243-250
- [48] Lee S.Y., Soltesz I.: Cholecystokinin: a multi-functional molecular switch of neuronal circuits. *Dev. Neurobiol.*, 2011; 71: 73-91
- [49] Leverenz J.B., Quinn J.F., Zabetian C., Zhang J., Montine K.S., Montine T.J.: Cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson disease. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2009; 9: 903-912
- [50] Lewis DA.: GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res. Brain Rev.*, 2000; 31: 270-276
- [51] Li W., Zhang Q., Oiso N., Novak E.K., Gautam R., O'Brien E.P., Tinsley C.L., Blake D.J., Spritz R.A., Copeland N.G., Jenkins N.A., Amato D., Roe B.A., Starcevic M., Dell'Angelica E.C., Elliott R.W., Mishra V., Kingsmore S.F., Paylor R.E., Swank R.T.: Hermansky-Pudlak syndrome type 7 (HPS-7) results from mutant dysbindin, a member of the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 (BLOC-1). *Nat. Genet.*, 2003; 35: 84-89
- [52] Liggett S.B.: Pharmacogenetics of β -1 and β -2 adrenergic receptors. *Pharmacology*, 2000; 61: 167-173
- [53] Lim M.S., Nam S.H., Kim S.J., Kang S.Y., Lee Y.S., Kang K.S.: Signaling pathways of the early differentiation of neural stem cells by neurotrophin-3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 357: 903-909
- [54] Lind P.A., Luciano M., Horan M.A., Marioni R.E., Wright M.J., Bates T.C., Rabbitt P., Harris S.E., Davidson Y., Deary I.J., Gibbons L., Pickles A., Ollier W., Pendleton N., Price J.F., Payton A., Martin N.G.: No association between cholinergic muscarinic receptor 2 (*CHRM2*) genetic variation and cognitive abilities in three independent samples. *Behav. Genet.*, 2009; 39: 513-523
- [55] Luciano M., Wright M.J., Duffy D.L., Wainwright M.A., Zhu G., Evans D.M., Geffen G.M., Montgomery G.W., Martin N.G.: Genome-wide scan of IQ finds significant linkage to a quantitative trait locus on 2q. *Behav. Genet.*, 2006; 36: 45-55
- [56] Madras B.K., Miller G.M., Fischman A.J.: The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 2005; 57: 1397-1409
- [57] Matsumoto T., Rauskolb S., Polack M., Klose J., Kolbeck R., Korte M., Barde Y.A.: Biosynthesis and processing of endogenous BDNF: CNS neurons store and secrete BDNF, not pro-BDNF. *Nat. Neurosci.*, 2008; 11: 131-133
- [58] McAllister T.W., Flashman L.A., Harker Rhodes C., Tyler A.L., Moore J.H., Saykin A.J., McDonald B.C., Tosteson T.D., Tsongalis G.J.: Single nucleotide polymorphisms in ANKK1 and the dopamine D2 receptor gene affect cognitive outcome shortly after traumatic brain injury: a replication and extension study. *Brain. Inj.*, 2008; 22: 705-714
- [59] Michel M.C., Teitsma C.A.: Polymorphisms in human muscarinic receptor subtype genes. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2012; 208: 49-59
- [60] Mill J., Caspi A., Williams B.S., Craig I., Taylor A., Polo-Tomas M., Berridge C.W., Poulton R., Moffitt T.E.: Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from 2 birth cohorts. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006; 63: 462-469
- [61] Moises H.W., Frieboes R.M., Spelzhaus P., Yang L., Kohnke M., Herden-Kirchhoff O., Vetter P., Neppert J., Gottesman I.I.: No association between dopamine D2 receptor gene (*DRD2*) and human intelligence. *J. Neural Transm.*, 2001; 108: 115-121
- [62] Naeve G.S., Ramakrishnan M., Kramer R., Hevroni D., Citri Y., Theill L.E.: Neuritin, a gene induced by neural activity and neurotrophins that promotes neurite outgrowth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 2648-2653
- [63] Nęcka E.: Inteligencja. Geneza-Struktura-Funkcje. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2003
- [64] O'Hara R., Miller E., Liao C.P., Way N., Lin X., Hallmayer J.: COMT genotype, gender and cognition in community-dwelling, older adults. *Neurosci. Lett.*, 2006; 409: 205-209
- [65] Ollinger K.: Inhibition of cathepsin D prevents free-radical-induced apoptosis in rat cardiomyocytes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000; 373: 346-351
- [66] Osen-Sand A., Catsicas M., Staple J.K., Jones K.A., Ayala G., Knowles J., Grenningloh G., Catsicas S.: Inhibition of axonal growth by SNAP-25 antisense oligonucleotides *in vitro* and *in vivo*. *Nature*, 1993; 364: 445-448
- [67] Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B.: Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis*, 2007; 12: 913-922
- [68] Oyler G.A., Higgins G.A., Hart R.A., Battenberg E., Billingsley M., Bloom F.E., Wilson M.C.: The identification of a novel synaptosomal-associated protein, SNAP-25, differentially expressed by neuronal subpopulations. *J. Cell. Biol.*, 1989; 109: 3039-3052
- [69] Pang P.T., Lu B.: Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Res. Rev.*, 2004; 3: 407-430
- [70] Papassotiropoulos A., Bagli M., Feder O., Jessen F., Maier W., Rao M.L., Ludwig M., Schwab S.G., Heun R.: Genetic polymorphism of cathepsin D is strongly associated with the risk for developing sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 1999; 262: 171-174
- [71] Papassotiropoulos A., Bagli M., Kurz A., Kornhuber J., Forstl H., Maier W., Pauls J., Lautenschlager N., Heun R.: A genetic variation of cathepsin D is a major risk factor for Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 2000; 47: 399-403
- [72] Payton A., Holland F., Diggle P., Rabbitt P., Horan M., Davidson Y., Gibbons L., Worthington J., Ollier W.E., Pendleton N.: Cathepsin D exon 2 polymorphism associated with general intelligence in a healthy older population. *Mol. Psychiatry*, 2003; 8: 14-18
- [73] Pearl P.L., Gibson K.M., Acosta M.T., Vezina L.G., Theodore W.H., Rogawski M.A., Novotny E.J., Gropman A., Conry J.A., Berry G.T., Tuchman M.: Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology*, 2003; 60: 1413-1417

- [74] Petrill S.A., Plomin R., McClearn G.E., Smith D.L., Vignetti S., Chorney M.J., Chorney K., Thompson L.A., Detterman D.K., Benbow C., Lubinski D., Daniels J., Owen M., McGuffin P.: No association between general cognitive ability and the A1 allele of the dopamine receptor gene. *Behav. Genet.*, 1997; 27: 29-31
- [75] Plomin R., McClearn G.E., Smith D.L., Skuder P., Vignetti S., Chorney M.J., Chorney K., Kasarda S., Thompson L.A., Detterman D.K., Petrill S.A., Daniels J., Owen M.J., McGuffin P.: Allelic association between 100 DNA markers and high versus low IQ. *Intelligence*, 1995; 21: 31-48
- [76] Plomin R., Turic D.M., Hill L., Turic D.E., Stephens M., Williams J., Owen M.J., O'Donovan M.C.: A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1) gene is associated with cognitive ability. *Mol. Psychiatry*, 2004; 9: 582-586
- [77] Posthuma D., de Geus E.J., Boomsma D.I.: Perceptual speed and IQ are associated through common genetic factors. *Behav. Genet.*, 2001; 31: 593-602
- [78] Pruunsild P., Kazantseva A., Aid T., Palm K., Timmusk T.: Dissecting the human *BDNF* locus: bidirectional transcription, complex splicing and multiple promoters. *Genomics*, 2007; 90: 397-406
- [79] Rabionet R., Jaworski J.M., Ashley-Koch A.E., Martin E.R., Sutcliffe J.S., Haines J.L., DeLong G.R., Abramson R.K., Wright H.H., Cuccaro M.L., Gilbert J.R., Periaak-Vance M.A.: Analysis of the autism chromosome 2 linkage region: *GAD1* and other candidate genes. *Neurosci. Lett.*, 2004; 372: 209-214
- [80] Reis J., Cohen L.G., Pearl P.L., Fritsch B., Jung N.H., Dustin I., Theodore W.H.: GABA_B-ergic motor cortex dysfunction in SSADH deficiency. *Neurology*, 2012; 79: 47-54
- [81] Roberts L.R., Adjei P.N., Gores G.J.: Cathepsins as effector proteases in hepatocyte apoptosis. *Cell Biochem. Biophys.*, 1999; 30: 71-88
- [82] Schwab S.G., Knapp M., Mondabon S., Hallmayer J., Borrmann-Hassenbach M., Albus M., Lerer B., Rietschel M., Trixler M., Maier W., Wildenauer D.B.: Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003; 72: 185-190
- [83] Shimokata H., Ando F., Niino N., Miyasaka K., Funakoshi A.: Cholecystokinin A receptor gene promoter polymorphism and intelligence. *Ann. Epidemiol.*, 2005; 15: 196-201
- [84] Snyder E.M., Hulsebus M.L., Turner S.T., Joyner M.J., Johnson B.D.: Genotype related differences in $\beta 2$ adrenergic receptor density and cardiac function. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 2006; 38: 882-886
- [85] Soderqvist S., Bergman Nutley S., Peyrard-Janvid M., Matsson H., Humphreys K., Kere J., Klingberg T.: Dopamine, working memory and training induced plasticity: implications for developmental research. *Dev. Psychol.*, 2012; 48: 836-843
- [86] Soderqvist S., McNab F., Peyrard-Janvid M., Matsson H., Humphreys K., Kere J., Klingberg T.: The *SNAP25* gene is linked to working memory capacity and maturation of the posterior cingulate cortex during childhood. *Biol. Psychiatry*, 2010; 68: 1120-1125
- [87] Straub R.E., Lipska B.K., Egan M.F., Goldberg T.E., Callicott J.H., Mayhew M.B., Vakkalanka R.K., Kolachana B.S., Kleinman J.E., Weinberger D.R.: Allelic variation in *GAD1* (*GAD67*) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Mol. Psychiatry*, 2007; 12: 854-869
- [88] Tachikawa H., Harada S., Kawanishi Y., Okubo T., Shiraiishi H.: Novel polymorphisms of the human cholecystokinin-A receptor gene: an association analysis with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.*, 2000; 96: 141-145
- [89] Talbot K., Eidem W.L., Tinsley C.L., Benson M.A., Thompson E.W., Smith R.J., Hahn C.G., Siegel S.J., Trojanowski J.Q., Gur R.E., Blake D.J., Arnold S.E.: Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 1353-1363
- [90] Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W., Chen T.J.: Association study of a brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology*, 2004; 49: 13-16
- [91] Tsai S.J., Yu Y.W., Lin C.H., Chen T.J., Chen S.P., Hong C.J.: Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence. *Neuropsychobiology*, 2002; 45: 128-130
- [92] Tyynela J., Sohar I., Sleaf D.E., Gin R.M., Donnelly R.J., Baumann M., Haltia M., Lobel P.: A mutation in the ovine cathepsin D gene causes a congenital lysosomal storage disease with profound neurodegeneration. *EMBO J.*, 2000; 19: 2786-2792
- [93] Wang J., Si Y.M., Liu Z.L., Yu L.: Cholecystokinin, cholecystokinin-A receptor and cholecystokinin-B receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*, 2003; 13: 365-369
- [94] Weickert C.S., Straub R.E., McClintock B.W., Matsumoto M., Hashimoto R., Hyde T.M., Herman M.M., Weinberger D.R., Kleinman J.E.: Human dysbindin (*DTNBP1*) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004; 61: 544-555
- [95] Xu H., Kellendonk C.B., Simpson E.H., Keilp J.G., Bruder G.E., Polan H.J., Kandel E.R., Gilliam T.C.: *DRD2* C957T polymorphism interacts with the *COMT* Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophr. Res.*, 2007; 90: 104-107
- [96] Zhang J.P., Burdick K.E., Lencz T., Malhotra A.K.: Meta-analysis of genetic variation in *DTNBP1* and general cognitive ability. *Biol. Psychiatry*, 2010; 68: 1126-1133

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

