

## Előadásanyaghoz

A különböző személyiségtényezők milyen heritabilitási értéket mutatnak?

Milyen módszereket ismer az örökletesség feltárására?

Mit jelent az endofenotípus?

Miért fontos a kandidáns gének vizsgálata?

Mi a MINESOTA VIZSGÁLAT jelentősége?

Az asszociációs vizsgálatok lényege.

Melyek a Humán Genom Projekt legfontosabb eredményei?

Mit jelent az SNP, milyen frekvenciával fordulnak elő a genomban?

Mi a mutáció, miben különbözik az SNP-től?

Mire lehetnek hatással az SNP-k?

Mire alkalmasak a microarrayx technológiák?

Mi a CGH array lényege? (lásd alább)

Milyen pszichiátria betegségekben találtak genom eltéréseket arry CGH-el?

Mi a teljes genomot lefedő asszociációs vizsgálat lényege?

Milyen polimorfizmusokat írtak le a dopamin- szerotonin rendszerekben? (lasd lentebb)

Ismertesse, hogy a monoamin-oxidáz rendszer polimorfizmusai milyen hatással rendelkeznek.

Gén-környezet korrelációs típusai

## array CGH

A komparatív genomhibridizációt (comparative genomic hybridization, CGH) azzal a céllal dolgozták ki, hogy a daganatokban előforduló, sokszor több százat is meghaladó genomeltéréseket felismerjék, és pozíciójukat feltérképezzék. A módszer forradalmian új lehetőséget nyitott a genetikai eltérések kimutatásában, alkalmazásával sejtek és szövetek citogenetikai eltéréseit in vitro sejttenyésztés nélkül lehet megismerni. Mivel a CGH kidolgozásának idején (1992) a humán genomról még nem voltak átfogó ismeretek, a hibridizációt egészséges egyénből származó perifériás limfocitákból izolált kromoszómapreparátumon végezték el.

A **CGH technika röviden:** a betegből származó DNS-t (teszt DNS) és az egészséges egyénből származó DNS-t (referencia DNS) különböző színű fluoreszcens festékekkel jelzett nukleotidokkal jelölnék meg (általában zöld és piros fluoreszkáló festékeket alkalmaznak). A következő lépésben a „teszt” és „referencia” DNS-ek azonos mennyiségét összekeverik, majd ezt a keveréket denaturálják, és az ugyancsak denaturált normál kromoszómapreparátumra hibridizálják. A denaturálás hőmérsékletét (70-75 °C) és idejét (3-5 perc) pontosan szabályozzák. A hibridizáció során (37 °C, 72 óra) a target-DNS komplementer szekvenciáihoz a jelzett referencia- és teszt-DNS-molekulák nagy affinitással kötődnek.

Az array CGH esetén pontosan ismert kis DNS szekvenciákra történik a hibridizáció. A fluoreszcencia intenzitásokat minden DNS-chip elemről külön-külön rögzítik. Ezt követi a zöld/piros fluoreszcenciaintenzitás-hányadosok meghatározása. Az adatokból pontosan meghatározható az eltérések helye a genomban. A módszerrel a betegek genomjában kialakult genetikai eltérések feltérképezése azok előzetes ismerete nélkül lehetséges.

## A dopaminrendszer komponensei:

A dopaminreceptoroknak altípusai:

a D1-típusú alcsoportba tartoznak a D1 és D5 receptorok, melyek excitátoros hatásúak, a D2-típusú csoportba pedig az inhibitoros hatású D2, D3 és D4 receptorok tartoznak. Mindegyik receptort kódoló gén (DRD1–DRD5) tartalmaz polimorfizmusokat, bár sokuknak funkciója még ismeretlen. A DRD1 gén polimorfizmusait elsősorban pszichiátriai betegségekkel, főként addiktív kórképekkel kapcsolatban vizsgálták

A D2 receptort kódoló gén nagy számban tartalmaz polimorfizmusokat, azonban ezek többsége nem funkcionális polimorfizmus.

Ezek a génváltozatok nem befolyásolják sem a termelő receptorok mennyiségét, sem azok szerkezetét. A C957T SNP polimorfizmus viszont hatással van az RNS-stabilitásra és ezen keresztül a génexpresszióra, a T allél jelenlétében csökkent DRD2 mRNS transzlációt írtak le

A D3 dopaminreceptort kódoló génben található egyik polimorfizmus (rs6280) egy glicin/szerin aminosav cserét okoz a receptor fehérjében. A funkcionális hatását még nem ismerjük ennek a polimorfizmusnak, azonban szignifikáns asszociációját kimutatták a neuroticizmussal és a viselkedéses gátlással: akik legalább egy szerint eredményező allélt hordoztak, magasabb pontszámokkal voltak jellemezhetőek mindkét skálán

A D4 dopaminreceptort kódoló DRD4 gén különösen gazdag polimorfizmusokban, ennek köszönhetően a pszichogenetikai asszociációvizsgálatokban a legtöbb eredmény ehhez a génhez kötődik. A gén harmadik exonjában található hosszúság polimorfizmushoz kötődnek a pszichogenetika első eredményei. és azóta is a kiterjedten vizsgált polimorfizmusok közé tartozik. A kaukázusi populációban a 4-es ismétlésszámú változat a legelterjedtebb.

A dopamin-neurotranszmisszió fontos eleme a dopamintranszporter, a dopamin szinaptikus résből való visszavételével ez a komponens szakítja meg a dopaminszignált.

Egy orosz vizsgálatban a DAT1 gén több polimorfizmusa, köztük a DAT1 VNTR és az újdonságkeresés közötti asszociációt találtak, a kitartás és a DAT1 VNTR közötti asszociációról számol be egy osztrák kutatás, ezt azonban csak egy szerotonin receptor polimorfizmussal interakcióban sikerült kimutatni, a DAT1-nek nem volt önálló hatása.

A szerotonin rendszer komponensei:

A szerotonin receptoroknak hét fajtája különíthető el. Ezek további altípusokra oszlanak, így legalább tizennégy különböző szerotonin receptor található az emberi szervezetben

Ennek ellenére a személyiség vizsgálatával kapcsolatban mindössze néhány főbb receptorfajta polimorfizmusai merülnek fel,

Az 5HT<sub>1A</sub> szerotonin receptort a HTR1A gén kódolja, leggyakrabban vizsgált polimorfizmusa a -1019 C/G SNP promotor, melynek a transzkripció aktivitására gyakorolt hatása merült fel funkcionális vizsgálatokban.

Vizsgálatokban magasabb neuroticizmus-pontszámot találtak a NEO-P-RI kérdőíven és magasabb ártalomkerülést a TPQ kérdőíven azoknál a személyeknél, akik a G allél hordozói voltak.

Egy magyar vizsgálatban nemrég szignifikáns asszociációt mutattak ki a HTR1A-1019 C/G és az impulzivitás között. A kutatások jelentős része az HTR1A gén pszichiátriai kórképekkel való összefüggését kutatta mentálisan beteg populációkon. Az 5HT<sub>1B</sub> receptor polimorfizmusait elsősorban pszichiátriai betegségekkel összefüggésben tárgyalja a szakirodalom,

A pszichogenetikai vizsgálatok egyik „legsikeresebb” polimorfizmusa a szerotonin-transzporter gén (SLC6A4) promotor régiójában található 5HTTLPR hosszúságpolimorfizmus. A polimorfizmus 20–23 bázispár hosszú ismétlődő szakaszból áll, a két leggyakoribb forma a 14 (rövid) és a 16 (hosszú) ismétlésszámú változat. A funkcionális vizsgálatok alapján a rövid változatnak lényegesen kisebb a transzkripció aktivitása, mint a hosszúnak. A szerotonintranszporter a dopamintranszporterrel kapcsolatban említettekhez hasonlóan rendkívül lényeges résztvevője a neurotransmisszióknak, mert ez terminálja a szerotoninszignált.

A receptorokkal ellentétben a transzporternek nincsenek változatai, altípusai, melyek kompenzálhatnák az optimálistól eltérő működését, így logikus feltételezni, hogy megváltozott funkciója átfogóbb biokémiai és pszichológiai következményekkel jár, vagy legalábbis több megváltozott tulajdonsággal mutat együtt járást.

## **Monoamin-oxidáz (MAO) polimorfizmusai**

Monoamin-oxidáz-A (MAO-A):, többek között szerotonin és dopamin lebontásában vesz részt. Az X-kromoszómán elhelyezkedő gén (tehát férfiak csak egy példánnyal rendelkeznek) szabályozó (promoter) szakaszán egy 30 bázispárnyi változó számú ismétlődés okoz eltérést a transzkripció aktivitásában.

Elsősorban impulzivitással és agresszív viselkedéssel hozzák kapcsolatba, „harcos” génnek is nevezik, az asszociációs vizsgálatok eredménye azonban nem teljesen egyöntetű.

A Monoamin-oxidáz--A genotípus moderálja a gyermekkori bántalmazás és a felnőttkori erőszakosság összefüggését. Az alacsony aktivitású allél (3-szoros ismétlődés) összefüggést mutat az érzelem- és viselkedésszabályozásban szerepet játszó agyi területek (pl. amygdala, orbito-frontális kéreg, hippocampus) anatómiai és funkcionális jellemzőivel.

A monoamin oxidáz szint alapján meg tudták különböztetni azokat a férfi bandatagokat, akik fegyvert használtak és nem használtak harcban.