

## ОБЗОР ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ВНИМАНИЯ И ПАМЯТИ

**Камалов Айнур Мирзаевич**

магистр 1 курса Башкирского педагогического университета им. М. Акмуллы, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа

**Гумерова Оксана Владимировна**

научный руководитель, канд. биол. наук, доц. кафедры генетики Башкирского педагогического университета им. М. Акмуллы, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа

### Введение.

Согласно психологической концепции когнитивных функций к ним относятся те познавательные способности, которые позволяют осуществлять взаимодействие с окружающим миром. Когнитивные функции включают в себя память, внимание, речь, целенаправленную двигательную активность (праксис) и целостное восприятие (гнозис) [8].

Когнитивные функции – это генетически детерминированный признак. Вклад генетических факторов в развитии памяти и внимания представлены в таблице 1:

**Таблица 1.**

### Показатели внутрипарных корреляций, полученных в близнецовых исследованиях памяти и внимания

| Когнитивная функция |      |      | Н    |
|---------------------|------|------|------|
| Память [9]          | 0,52 | 0,36 | 0,25 |
| Внимание [25]       | 0,93 | 0,35 | 0,89 |

где: – коэффициент внутриклассовой корреляции монозиготных близнецов;

– коэффициент внутриклассовой корреляции дизиготных близнецов;

Н – конкордатность.

Из таблицы видно, что генотип оказывает наибольшее влияние на развитие признака «внимание» (Н=0,89).

Генами-кандидатами, участвующие в развитии внимания и памяти, как правило, становятся те гены, продукты которых участвуют в образовании аксонов, дендритов, а также в синтезе, передаче и рецепции нейромедиаторов.

Проблема изучения генетики когнитивных функций актуальна, потому что изучение генетических основ познавательных функций дает теоретические данные для изучения когнитивных нарушений при различных патологических состояниях (синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения и т. д.).

### Психофизиологическая характеристика внимания и памяти.

Наибольшее значение при изучении когнитивных функций отводится к таким функциям как внимание и память. Именно благодаря этим функциям возможно целенаправленное восприятие, сбор, и использование полученной информации.

Для организации всей познавательной деятельности большое значение имеет внимание. Внимание – это процесс сознательного или бессознательного (полусознательного) отбора одной информации, поступающей через органы чувств, и игнорирования другой [7]. Внимание характеризуется различными свойствами: объем, распределение, концентрация, устойчивость, переключение.

Выделяют несколько структур головного мозга, ответственных за данную функцию: таламический отдел ретикулярной формации, образования гипоталамуса, отделы лимбической системы.

Физиологические механизмы внимания разнообразны. Наиболее важной физиологической характеристикой данного состояния является то, что при этом в одних нейронах возбуждение усиливается, а другие должны быть заторможены [10]. Возникновение возбужденных и заторможенных нейронных групп в головном мозге позволяет вычленивать из одного массива поступающих данных необходимую информацию.

Одним из условий закрепления навыков, приобретения новых знаний является память. Память – это форма психического отражения, заключающаяся в закреплении, сохранении, и последующем воспроизведении прошлого опыта, делающая возможным его повторное использование в деятельности или возвращение в сферу сознания [6]. Существуют несколько основных видов памяти: кратковременная, оперативная, долговременная.

Большую роль в процессах запоминания играют такие структуры как: гиппокамп, теменно-височные и лобные доли коры больших полушарий. Можно выделить четыре основных процесса, характеризующих память: а) запечатление; б) сохранение; в) консолидация (перевод из кратковременной памяти в долговременную); г) извлечение; д) воспроизведение.

Существуют различные механизмы фиксации полученной информации. Основными из них являются [10]:

1. Изменение характера проведения нервного импульса через синапсы нервных цепей, в результате чего связь нейронов становится устойчивой, формируется новый путь;
2. Перестройкой, происходящей в самих нейронах.

### **Характеристика генов-кандидатов внимания и памяти.**

Работа когнитивных функций регулируется различными системами. К таким системам, например, относятся серотонинергическая и дофаминергическая. Они контролируют силу, продолжительность нервного импульса посредством нейромедиаторов (например, серотонин и дофамин). К таким системам, например, относятся серотонинергическая и дофаминергическая.

Немалую роль в функционировании познавательных функций играют гены серотонинергической системы. Ген *HTR2A* локализуется на хромосоме 13q14.2, и кодирует рецептор серотонина типа 5-HT<sub>2A</sub>. Исследование серотонинового рецептора типа 2A в связи с геном *BDNF* у больных с шизофренией показало худшее решение тестов на произвольное внимание [1]. Ген *SLC6A4* локализован на хромосоме 17q11.2, и его продукт участвует в переносе серотонина из синаптического пространства в пресинапс нейрона. Исследование полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* показали вклад данного гена в регуляции рабочей памяти [12]. Ген *HTR1B*, локализованный на хромосоме 6q14.1, кодирует серотониновый рецептор типа 5-HT<sub>1B</sub>. Рецепторы данного типа преимущественно встречаются в базальных ганглиях, стриатуме, гиппокампе и в гладких мышцах сосудов. Связь данного гена с когнитивными функциями было обнаружено при изучении синдрома дефицита внимания и гиперактивности [16; 23].

Накоплены данные о вкладе дофаминергической системы в регуляции когнитивных функций.

Ген *DRD4* расположен на хромосоме 11p15, и кодирует рецептор типа D4. Данный тип обнаружен в коре больших полушарий, гиппокампе, полосатом и миндалевидном телах. Выявлена связь данного рецептора с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [26]. Ген *DRD3* локализуется на хромосоме 3q13.3, и кодирует рецептор типа D3. Данный тип рецептора обнаружен в структурах головного мозга, входящих в лимбическую систему (ответственна за долговременную память). При изучении полиморфизма гена, кодирующего рецептор *DRD3* (Ser9Gly) было показано, что у людей с генотипом S/S прослеживается снижение количества правильных ответов на тесты, измеряющие рабочую память, внимание, чем у людей с генотипом S/G [24]. Ген *DRD5* локализуется на хромосоме 4p16.1, и кодирует рецептор типа D5. Рецепторы дофамина D5 участвуют в процессах, связанных с когнитивным функционированием, за счет модуляции переноса ацетилхолина в гиппокампе и новой коре [5].

Ген *COMT* локализуется на хромосоме 22q11.2, и участвует в нейромедиаторном обмене. Продукт данного гена – катехол – О – метилтрансфераза метаболизирует катехоламины (дофамин, адреналин и норадреналин), и концентрируется на постсинаптической мембране нейронов, в частности, в префронтальной коре головного мозга. Определенный участок префронтальной коры связан с развитием внимания [14] и памяти [19]. Ряд авторов ассоциируют полиморфизм Val158Met гена *COMT* с памятью и вниманием [15].

Гены нейромедиаторных систем не единственные детерминанты когнитивных функций. Большое значение отводится гену *SNAP-25* (от англ. synaptosomal-associated protein). Видимо, биохимические показатели, локализацию продукта гена *SNAP-25* впервые изучили в 1989 году группой ученых Oyler G.A., Higgins G.A. и др. [21]. *SNAP-25* кодирует синапсомный белок (25 кДа), состоящий из 206 аминокислотных остатков. Иммуногистохимические исследования показали, что продукт гена *SNAP-25* большей частью концентрируется на пресинапсе аксонов гиппокампа, передних ядрах таламуса, неокортексе, мозжечке. В дальнейшем была доказана локализация белка данного гена на пресинаптической мембране нейрона [13]. Была доказана роль продукта данного гена в росте аксона [20].

Имеются данные об участии синапсомного белка в связывании и стыковке синаптических везикул на пресинаптическую мембрану нейрона [22]. Данное обстоятельство послужило поводом включения продукта гена *SNAP-25* в состав комплекса SNARE [18]. SNARE – это белковый комплекс, участвующий в экзоцитозном высвобождении нейромедиатора в синаптическую щель. В первую очередь синапсомный белок участвует в связывании и высвобождении таких нейромедиаторов как ацетилхолин и глутамат.

Факт участия продукта гена *SNAP-25* в нейрогенезе, передаче нервного импульса послужило исследованием ассоциации данного гена с различными нервно-психическими заболеваниями, сопровождающиеся когнитивными расстройствами (синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения и т. д.).

Было выявлено влияние синапсомного белка на различные когнитивные функции. В экспериментах на лабораторных животных показано участия белка гена *SNAP-25* на процессы перевода информации из кратковременной памяти в долговременную (консолидация памяти) [17]. Два полиморфных локуса (T1065G и T1069C) ассоциированы с вербальной памятью и вниманием у здоровых, и больных шизофренией [2; 4]. Изученные полиморфные сайты T1065G (rs3746544) и T1069C (rs1051312), расположены в 3' – нетранслируемом участке (3'UTR). Полученные результаты свидетельствовали о том, что замены T1065G и T1069C тесно ассоциируют со склонностью к развитию синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [11].

## **Заключение.**

Подводя итоги данной работы можно сказать, что большая роль в регуляции памяти и внимания отводится к генам нейромедиаторных систем. При этом накапливаются данные о влиянии продуктов генов метаболизма и обмена нейромедиаторов на нейрогенез и передачу нейромедиаторов. Остается актуальна задача систематизации накопленных данных для понимания молекулярно-генетических механизмов регуляции когнитивных функций.

## Список литературы:

1. Алфимова М.В. и др. Исследование связи полиморфных маркеров генов мозгового нейротрофического фактора и рецептора серотонина типа 2A с показателями произвольного и непроизвольного зрительного внимания при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 4. – С. 62-69.
2. Алфимова М.В. и др. SNAP-25 и DTNBP1 как гены-кандидаты когнитивных резервов при шизофрении // Алфимова, В. Голимбет, М. Монахов, Л. Абрамова, Е. Аксенова, В. Каледа, Н. Великая // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 3. – С. 54-60.
3. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра // Нервно-мышечные болезни. – 2013. – Т. 2. – С. 6-18.
4. Голимбет В.Е. и др. Связь полиморфизма гена синапсомного белка (SNAP-25) с вербальной памятью и вниманием у больных эндогенными психозами и психически здоровых людей // Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. – 2009. – Т. 109. – № 1. – С. 59.
5. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования познавательных нарушений при шизофрении // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42. – № 5. – С. 830-839.
6. Климова Т.В. Психология и педагогика. Опорные схемы. Ч. I. Психология: учеб. пособие / Т.В. Климова, Н.В. Тельных; Рост. гос. ун-т путей сообщения. – Ростов н/Д, 2008. – С. 64.
7. Немов Р.С. Психология: Учеб. для студ. высш. пед. учеб. заведений: В 3 кн. – 4-е изд. – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2003. – Кн. 1: Общие основы психологии. – С. 204.
8. Пломин Р., Прайс Т.С. Генетика и когнитивные способности // Иностранная психология. – 2001. – № 14. – С. 6.
9. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. АСПЕКТ ПРЕСС // Москва. – 1999. – 407 с.
10. Филимонов В.И. Физиологические основы психофизиологии. – М: Медпресс-информ, 2003. – С. 266-270.
11. Brophy K. et al. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population // Molecular psychiatry. – 2002. – Т. 7. – № 8. – С. 913-917.
12. Enge S. et al. Serotonergic modulation in executive functioning: linking genetic variations to working memory performance // Neuropsychologia. – 2011. – Т. 49. – № 13. – С. 3776-3785.
13. Geddes J.W. et al. Lesions of hippocampal circuitry define synaptosomal-associated protein-25 (SNAP-25) as a novel presynaptic marker // Neuroscience. – 1990. – Т. 38. – № 2. – С. 515-525.
14. Goldman-Rakic P.S. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex // Annual review of neuroscience. – 1988. – Т. 11. – № 1. – С. 137-156.
15. Goldberg T.E. et al. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia // Archives of general psychiatry. – 2003. – Т. 60. – № 9. – С. 889-896.
16. Hawi Z. et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder // Molecular psychiatry. – 2015. – С. 1-9.
17. Hou Q., Gao X., Zhang X. et al. SNAP-25 in hippocampal CA1 region is involved in memory consolidation. Eur J Neurosci 2004. – С. 1593-1603.
18. Lang T., Jahn R. Core proteins of the secretory machinery // Pharmacology of neurotransmitter release. – Springer Berlin Heidelberg, 2008. – С. 107-127.
19. Mander B.A. et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging // Nature neuroscience. – 2013. – Т. 16. – № 3. – С. 357-364.
20. Osen-Sand A. et al. Inhibition of axonal growth by SNAP-25 antisense oligonucleotides in vitro and in vivo. – 1993. С. 445-448.
21. Oyler G.A. et al. The identification of a novel synaptosomal-associated protein, SNAP-25, differentially expressed by neuronal subpopulations // The Journal of Cell Biology. – 1989. – Т. 109. – № 6. – С. 3039-3052.
22. Risinger C. et al. Evolutionary conservation of synaptosome-associated protein 25 kDa (SNAP-25) shown by Drosophila and Torpedo cDNA clones // Journal of Biological Chemistry. – 1993. – Т. 268. – № 32. – С. 24408-24414.

23. Smoller J.W. et al. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD // Biological psychiatry. – 2006. – T. 59. – № 5. – C. 460–467.
24. Szekeres G. et al. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2004. – T. 124. – № 1. – C. 1–5.
25. Torgersen A.M. Genetic and environmental influences on temperament development: Longitudinal study of twins from infancy to adolescence // Early influences shaping the individual. – Springer US, 1989. – C. 269–281.
26. Thapar A. et al. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder // Psychological medicine. – 2007. – T. 37. – № 12. – C. 1681–1692