
Az intelligencia biológiai alapjai és a környezet

ÚJ, MOLEKULÁRIS GENETIKAI MEGKÖZELÍTÉS
AZ IQ ÖRÖKLŐDÉSÉNEK VIZSGÁLATÁBAN

GERVAI JUDIT–LAKATOS KRISZTINA

MTA Pszichológiai Kutatóintézet
E-mail: gervju@mtapi.hu; szulakat@mtapi.hu

Az elmúlt három évtized során kétségtelenül bebizonyosodott, hogy a normális emberi viselkedés egyéni változatosságában ugyanolyan fontos szerepet játszik az öröklődés, mint a környezet. A különböző vizsgálatok az emberi intelligencia egyéni variabilitásában a genetikai tényezők hatását kb. 50%-ra becsülik, a gének tehát az egyéni eltérések feléért felelnek. Tanulmányunk a klasszikus kvantitatív genetikai fő megállapításainak rövid áttekintése után összefoglalja azokat a vizsgálati megközelítéseket és eredményeket, amelyekkel a molekuláris genetikai gazdagította az intelligencia öröklődésének kutatását. Röviden ismertetjük a pozicionális klónozással kombinált kapcsoltsági elemzés és az allélasszociáció módszerének elvét, az utóbbival kapcsolatban a kandidáns gének kiválasztásán és a teljes genom átkutatásán alapuló eljárások lehetőségeit. E módszereket alkalmazták az IQ változatosságát befolyásoló örökletes tényezők kutatásában; tanulmányunkban áttekintjük az eddigi eredményeket. Áttekintjük azokat az adatokat, amelyek az X kromoszóma kiemelt szerepére utalnak az értelmi képességek genetikai meghatározásában, és ismertetünk egy érdekes evolúciós modellt, amely az emberi értelem gyors evolúcióját ivari szelekcióval magyarázza. Röviden bemutatjuk azokat a kutatásokat, amelyek kimutatták, hogy a genetikai imprintingnek (bizonyos gének anyai vagy apai eredettől függő működőképességének) fontos szerepe van egyes értelmi képességek öröklődésében.

Kulcsszavak: *heritabilitás, kapcsoltsági elemzés, kvantitatív jelleg lokusz (QTL), humán genom projekt (HGP), génpolimorfizmus, kandidáns gén, allélasszociáció, MRX gének, genetikai imprinting, ivari szelekció*

Az elmúlt három évtized során kétségtelenül bebizonyosodott, hogy a normális emberi viselkedés egyéni változatosságában ugyanolyan fontos szerepet játszik az öröklődés, mint a környezet. A különböző vizsgálatok az emberi intelligencia egyéni variabilitásában a genetikai tényezők hatását – a vizsgálati populációtól függően – 40–80%-ra becsülik, az általánosan elfogadott érték kb. 50%, a gének tehát az egyéni eltérések feléért felelnek (PLOMIN, 1999).¹

¹ Természetesen vannak viták az általános intelligencia természetéről, mérési módszereiről, de itt sem a különféle nézeteket, sem a vitákat nem tárgyaljuk.

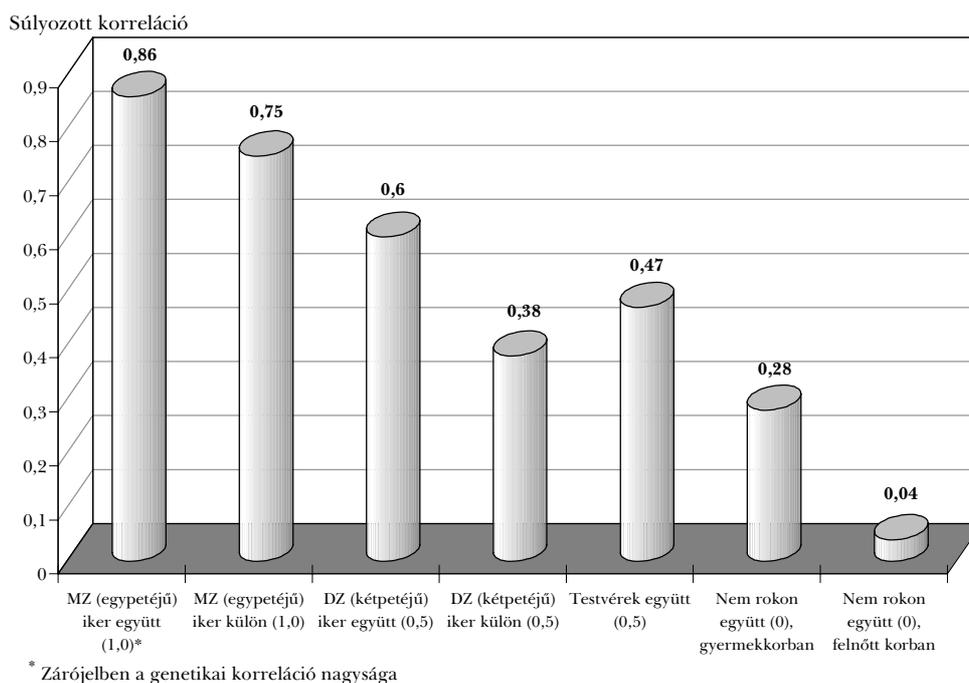
A KVANTITATÍV GENETIKAI MODELL

A fenti becslésekhez a klasszikus kvantitatív genetika eszközeivel jutottak, ezért indokolt ezek rövid áttekintése (CSÁNYI, 1994). Az öröklődés hatásának kvantitatív becslésére alkalmas mérték a heritabilitás vagy örökölhetőség, a teljes fenotípusos variancia örökletes tényezőkkel magyarázható hányada. Ennek becslésére a genetikai rokonságban álló egyének fenotípusos hasonlóságát vizsgálják egy- és két-petéjű ikerpárokban, első- és másodfokú rokonokban (például szülő-gyermek párokban, testvérekben), és csupán „környezeti rokonságban” álló örökbe fogadó családokban. *A kvantitatív genetika eszközeivel csupán a vizsgált fenotípus populációs változatosságának háttérében álló örökletes és környezeti tényezők relatív mennyiségét becsülhetjük meg, de nem jutunk ismeretekhez sem a genetikai, sem a környezeti hatások természetéről.*

Az elmúlt évtizedekben a legtöbbet vizsgált és legtöbb vitát kiváltó kvantitatív jelleg az intelligencia volt. Az intelligencia fenotípus kiválasztása és mérése döntő a genetikai vizsgálatok szempontjából – eddig a genetikai hatások vizsgálata főleg az intelligenciatesztek közös faktorára, a *g*-re irányult. Ma általánosan elfogadott, hogy a *g* faktor jelentős mértékben örökletes, vagyis a populációban kimutatható egyéni különbségekhez a genetikai különbségek jelentősen hozzájárulnak. Kevesebb információnk van azokról a genetikai és környezeti tényezőkről, amelyek a specifikus értelmi képességekben, a verbalitásban, a térbeli képességekben, emlékezetben és információfeldolgozási képességekben okoznak egyéni változatosságot. Annyit tudunk, hogy ezek háttérében is jelentős a genetikai hatás, bár a jelenlegi adatok szerint kisebb, mint az általános intelligencia *g* faktora esetében.

A klasszikus kvantitatív viselkedésgenetika az elmúlt évtizedekben az IQ örökölhetőségét több mint 8000 szülő-gyermek, 25 000 testvér- és 10 000 ikerpár, valamint több száz örökbe fogadott (genetikailag nem rokon) testvérpár fenotípusos hasonlósága alapján vizsgálta. Az *1. ábrán* különböző rokonsági fokú testvérpárok hasonlóságát tüntettük fel (adatok forrása MCGUFFIN, 2000). Ezekből az adatokból heritabilitást számítva kapjuk azt, hogy az IQ populációs variabilitásának háttérében kb. 50%-ban örökletes tényezők állnak (PLOMIN, PETRILL, 1997).

A kvantitatív genetikai vizsgálatokból két fontos dolog következik: az egyik az intelligencia egyéni variabilitásának jelentős örökölhetősége, a másik az, hogy a közös és nem-közös környezeti hatások nagyjából ugyanilyen jelentős szerepet játszanak az egyéni különbségek kialakulásában. Az IQ folyamatos növekedése az egymást követő nemzedékekben (FLYNN, 1999), valamint a bántalmazó családokból örökbe fogadott gyerekek IQ-jának növekedése igen meggyőzően mutatják a környezet fontosságát (DUYME és munkatársai, 1999). A környezeti hatások egy része persze a saját környezetüket megteremtő, kiválasztó emberek génjei miatt genetikai befolyás alatt áll a gén-környezet korreláció és interakció mechanizmusain keresztül (PLOMIN és munkatársai, 1997). Kimutatták például, hogy a genetikai hatások relatív jelentősége az életkortól függ, méghozzá első pillantásra paradox módon az életkorral növekszik (MCGUE és munkatársai, 1993; MCCLEARN és munkatársai, 1997). Az *1. ábra* utolsó két oszlopa például mutatja, hogy az örökbe fogadó családokban nevelkedett nem rokon gyermekek intelligenciájának jelentős hasonlósága felnőtt korra teljesen eltűnik.



1. ábra. Az általános intelligencia hasonlósága különböző fokú rokonokban

Mint fentebb említettük, ma tehát általánosan elfogadott, hogy az IQ örökölhetősége 50% körül van. A kvantitatív genetikai vizsgálatokból úgy tűnik, hogy a gének hatásai nagy része additív, vagyis az egyes gének hatása összeadódik, és az örökletes tényezők természetére irányuló vizsgálódásoknak ez a kiindulópontja.

A MOLEKULÁRIS GENETIKA ALKALMAZÁSÁNAK CÉLJA A GÉNEK AZONOSÍTÁSA

Az IQ-val kapcsolatos molekuláris genetikai vizsgálatok eddigi eredményeinek felsorolása előtt röviden ismertetjük azoknak az eljárásoknak az elvét, amelyeket a molekuláris genetikai elemzésben alkalmaznak.

Kapcsoltsági elemzés és pozicionális klónozás

A kapcsoltsági (linkage) elemzés azt vizsgálja, hogy valamely tulajdonság (pl. egy rendellenesség) és egy kromoszómális marker (a kromoszómán már lokalizált, ismert gén) együttesen (kapcsoltan) adódik-e tovább az érintett családok leszármazási sorában. Ha szoros az együttjárás, vagyis a kapcsoltság, akkor ez azt mutatja,

hogy a marker és a tulajdonságért (rendellenességért) felelős gén azonos kromoszómán található és fizikailag közel vannak egymáshoz. Így együtt kerülnek az ivarsejtekbe, majd az utódokba. Minél közelebb van egymáshoz a két gén, annál ritkábban válnak szét (rekombinálódnak) az ivarsejt képződése során. Mivel a gének kapcsoltága és fizikai távolsága egymásnak megfeleltethető, a géntérképezés egységét is a szétválás vagy rekombináció gyakoriságával definiálták: 1 térkép-egység (amit centimorgannak is szoktak nevezni) egyenlő a rekombinációs gyakoriság századrészeivel. Ez a távolság egyébként kb. 1 000 000 bázispár hosszúságú szakasznak felel meg a DNS-láncban.² Az egyetlen gén okozta rendellenességekben ez a hagyományos, kromoszómamarkerekkel való kapcsoltági (linkage) elemzés útbaigazít ateinketben, hogy a rendellenességért felelős gén melyik kromoszómán, illetve a kromoszóma melyik részén van.

A molekuláris genetika fejlődése óriási hatással volt a ritka mutációk okozta rendellenességek mechanizmusának megismerésére (ezek közül több mint száz jár valamilyen mértékű értelmi fogyatékossgal). Ezeket az új eszközöket növekvő mértékben használják a bonyolult, összetett fenotípusokat befolyásoló gének vizsgálatában. A géntérképezésben régóta használatos kapcsoltági (linkage) elemzést a modern molekuláris genetikai eszközökkel összekapcsolva több monogénes rendellenesség esetében sikerült megtalálni a betegségért felelős gént, és tisztázni a hibás működés mechanizmusát.

1983-ban elsőként figyelték meg egy DNS-marker segítségével, hogy a Huntington-betegség (vitustánc) a 4. kromoszómához köthető, noha magáról a betegségért felelős gén termékéről semmit sem tudtak. A 4. kromoszóma további markergénjeinek segítségével sikerült a betegségért felelős gén helyét pontosan feltérképezni. Ezt követhette a térképen lokalizált DNS-szakasz klónozása, a gén és termékének (fehérje) azonosítása. Az is kiderült, hogy a „beteg gén”-ről szintetizált fehérje felhalmozódása kimutatható az agyban, neuronokban. A sejten belül, elsősorban a sejtmagban fehérjezárványok képződnek, amelyeknek fontos alkotóeleme a hibás génről szintetizált, sok-sok ismétlődő glutamint tartalmazó fehérje. Ezért feltételezik, hogy a probléma a „hibás” fehérje lebontásával van (HARPER, PERUTZ, 2001). Ezek persze több mint egy évtized kemény munkájának eredményei a Huntington-betegség esetében, de az utóbbi évek tudományos haladása, különösen az emberi genom teljes megismerése ezt a folyamatot jelentős mértékben fel fogja gyorsítani.

A kapcsoltági elemzés azonban csak viszonylag nagy hatású, a fenotípusos variancia legalább 10%-át okozó gének azonosítására használható. Az összetett jellegek normális változatosságát okozó gének azonosítása sokkal nehezebb, mert ezek számos gén befolyása alatt állnak. Minthogy a poligénes, összetett jellegek (például

² A DNS kettős spirálban a genetikai információ rögzítési módja egy „négybetűs” kódrendszeren alapul. A négy betű kémiai szempontból négyféle nukleotidbázisnak felel meg (A: adenin, G: guanin, C: citozin és T: timin). A két szál között a nukleotidbázisokat páronként hidrogénkötések tartják össze. A bázispárok kialakulása kémiai okokból szigorúan meghatározott (A–T vagy C–G), a tényleges genetikai információt azonban csak egyik szál hordozza, ez az „értelmes” szál, a másik ennek csupán „tükrképe” („értelmetlen” szál).

intelligencia) jellemzőinek megoszlása a populációban folytonos, ezeket gyakran nevezik „kvantitatív jellegeknek” és a fenotípust, például az IQ-t befolyásoló géneket pedig „kvantitatív jelleg lokuszoknak” (quantitative trait loci, QTL). Egy-egy gén vagy QTL hatása különböző nagyságú lehet, a fenotípusos varianciának legtöbbször csak 1-2%-át magyarázza. Esetenként sikerülhet egy-egy összetett, kvantitatív jellegre ható gén (QTL) lokalizációja, például a dyslexia esetében a testvérpárookra alkalmazott kapcsoltsági elemzés módszerével azonosítottak egy gént a 6. kromoszómán (CARDON, FULKER, 1994; CARDON és munkatársai, 1994). Ezt a gén viszonylag jelentős fenotípusos hatása tette lehetővé. A közelmúltig azonban reménytelen vállalkozásnak tűnt megtalálni azokat az egyenként kis hatású géneket, amelyek az általános intelligencia faktor (*g*) populációs variabilitásáért, s ezáltal heritabilitásáért felelősek.³

A molekuláris genetika módszereinek fejlődése izgalmasan új lehetőséget teremtett a kis hatású specifikus gének, QTL-ek azonosítására. Ezek a módszerek alternatívát nyújtanak a családok vizsgálatán alapuló kapcsoltsági elemzéssel szemben. A vizsgálat a gének polimorf jellegén alapul, ami azt jelenti, hogy legalább két, de valószínűleg több változatban vannak jelen a populációban és az egyes változatok hatása a fenotípusra eltérő. Adott fenotípusra ható gének különféle változatainak eredő hatása és a környezeti hatások együttesen alakítják ki az egyénre jellemző fenotípusos értéket (például az IQ-t). A génváltozatok (allélok) eredetileg a DNS véletlenszerű megváltozásával, mutációval jöttek létre. Leggyakrabban a polimer DNS-lánc egyetlen „láncszeme” (nukleotidja) cserélődik ki, ritkábban több láncszemet érintő, nagyobb léptékű változások, például szekvenciaismétlődések vagy -kivágások (deléciók) történnek. Ha a genetikai információban bekövetkezett változások nem jártak jelentős hátránnyal a szervezet számára, akkor az új változatok fennmaradhattak és elterjedhettek a populációban, a gén sok változatban létezik, vagyis polimorf. A molekuláris biológiai technikák lehetővé tették az egyes génváltozatok szelektív és gyors kimutatását, valamint a fenotípusok és a génváltozatok együttjárásának vizsgálatát, ezzel forradalmasították a genetikai elemzést.

Az allélasszociációs elemzés módszere

Az allélasszociáció azt jelenti, hogy a populációban korrelációt találunk egy adott fenotípus és valamely gén egyik változata (allélja) között. Ilyenkor az adott gén különféle, alternatív változatainak megoszlása eltérő a vizsgálati csoportokban, különbözik például betegcsoport és demográfiai szempontból illesztett kontrollcsoport között. Az asszociáció egyik oka lehet az, hogy az adott vizsgált gén okozza a fenotípusos hatást, vagyis maga a jelleget befolyásoló, funkcionális gén (QTL), és különféle változatai más-más hatást gyakorolnak a jellegre. Az is lehet azonban, hogy a vizsgált genetikai polimorfizmus és a fenotípusos változatosságért valóban

³ A gének hatása a fenotípusra eltérő. A monogénes jellegek esetében a gén nagymértékben (100%-ban) határozza meg a fenotípust, és minden poligénes jelleg esetén több, kisebb hatású gén alakítja ki azt.

felelős gén igen közel (0,5–1 térképegységen belül) van egymáshoz, azaz kapcsolt. Ezért az allélasszociáció módszeréről azt is szokták mondani, hogy „rövidlátó”. A vizsgált populáció méretének megfelelő megválasztása, illetve szélsőséges fenotípusok összehasonlítása növeli az asszociációvizsgálat statisztikai erejét, így alkalmazásával kicsiny hatású, a populációban található teljes fenotípusos variabilitásnak csupán 1-2%-áért felelős gének is azonosíthatók.

Az allélasszociációs módszer egyik kulcsa az, hogy miképpen választják ki az emberi génállomány kb. 40 000 génjéből azokat, amelyeknek változatait azonosítva a vizsgálati személyekben elvégezhető a fenotípussal való asszociáció elemzése. Ez különösen fontos a módszer fentebb említett „rövidlátó” természete miatt. A gének kiválasztására manapság kétféle stratégiát alkalmaznak. Az egyik az ún. *kandidáns gének* módszere, amely előzetesen, elméleti alapokra támaszkodva felméri, hogy mely gének játszhatnak lényeges szerepet a vizsgálni kívánt fenotípus alakulásában, majd az asszociációs vizsgálat a fenotípus és e gének változatainak kapcsolatát igyekszik felderíteni. Egy másik megközelítési mód a *teljes génállomány* előzetes elméleti megfontolások nélküli, szisztematikus átvizsgálása az egymáshoz közeli kromoszómális markerek és a kérdéses fenotípus együttjárásának kimutatása érdekében. (E módszer elnevezése az angol szakirodalomban: *whole genome search* vagy *scanning*.) Figyelembe véve az asszociációs módszer érzékenységét és azt, hogy az emberi genom kb. 3500 térképegység hosszúságú, ehhez *minden egyes vizsgálati személy esetében* legalább 2000–3500 kromoszómális markergén vizsgálata szükséges. Noha mindkét megközelítés felhasználja az utóbbi időben kifejlesztett nagy határfokú eljárásokat, amelyekkel nagyszámú génváltozat gyorsan azonosítható, a teljes génkészletre kiterjedő keresés hatalmas és költséges feladat lenne. (Például 100 magas és 100 alacsony IQ-jú személy esetében 3500 marker genotípusának meghatározása biztonsági ismétlések nélkül is 700 000 genotípusjelentést jelentene).

Az allélasszociációs módszer másik kulcsfontosságú eleme a fenotípus, illetve a vizsgálati csoportok kiválasztása. A bennünket ehelyütt érdeklő fenotípus adott, a vizsgálatok az IQ (*g*) háttérben álló genetikai tényezőket keresik. A vizsgálati csoportok kiválasztása az IQ spektrum két oldaláról történik. A kutatások egy részében az allélok és az IQ asszociációját kifejezetten magas, illetve átlagos vagy annál valamivel alacsonyabb IQ-jú csoportokban vizsgálják, a vizsgálatok egy másik része az IQ-eloszlás alacsony végén, az ún. familiáris értelmi fogyatékoság tartományában folyik. Mindkét esetben az a hipotézis, hogy az IQ-hoz hozzájáruló sok, egyenként kis hatású gén polimorf, s míg a magas IQ-jú egyéneknél az IQ-t növelő génváltozatok, az értelmi fogyatékosokban az IQ-t csökkentő génváltozatok halmozódnak. Egyes kutatócsoportok a kiemelkedő képességek, mások az alacsony intelligencia, egyenesen az értelmi fogyatékoság mögött álló genetikai tényezőket keresik. Ami a géneket illeti, azokról feltételezik, hogy az IQ-spektrum egészében nagyrészt ugyanazok, de más-más változataik járulnak hozzá az IQ (*g*) fenotípus magas és alacsony értékeihez.

Az IQ-val kapcsolatos molekuláris genetikai vizsgálatok eredményei

Az alábbiakban azokat a konkrét eredményeket foglaljuk össze, amelyekhez ez idáig a fentebb vázolt eljárások segítségével jutottak. Előljáróban elmondható, hogy a befektetett munkához (és pénzhez) képest még nem túl sokat tudtunk meg, de kis kockázattal jósolható, hogy a humán genom projekt (HGP) múlt évi sikere nagyon fel fogja gyorsítani a haladást.

Vizsgálatok kandidáns génekkel: az IQ QTL program

Durván szólva azt is mondhatjuk, hogy a kandidáns gének alléljaival való asszociációs vizsgálatok időtálló eredményeket még nem hoztak. Robert PLOMIN és munkatársai (1994; 1995) az IQ QTL programban az IQ és 100 DNS-marker asszociációját vizsgálták. A kiválasztott marker gének mind olyanok voltak, amelyekről vagy feltételezhető, hogy szerepet játszanak az idegrendszer működésében (például a neurotranszmitter receptorok, transzporter fehérjék génjei), vagy a kromoszómákon ilyen gének szoros közelségében vannak. Az IQ QTL program a 100 kandidáns gén alléljainak megoszlását hasonlította össze az IQ-tartomány alsó és felső 5%-át képviselő csoportokban. Az első vizsgálatban az alsó és felső IQ-átlagok 82 és 130, egy második, replikációs mintában pedig 52 és 142 voltak. A rengeteg genotípus-meghatározást kívánó munka miatt a csoportok létszáma viszonylag kicsi, 17 és 27 között volt, ez meglehetősen korlátozta a vizsgálat statisztikai erejét. Összefoglalva, noha az IQ QTL programban egy markerrel szignifikáns és néhány génnel marginálisan szignifikáns asszociációt találtak, későbbi, más populációban végzett független vizsgálatok nem igazolták ezeket az összefüggéseket (BALL és munkatársai, 1998; MOISES és munkatársai, 1999, 2001; PETRILL és munkatársai, 1997).

IQ-gének kutatása a teljes génkészlet átvizsgálásával konkrét genetikai hipotézis nélkül

Peter McGuffin, angol genetikus már az 1990-es évek elején felvetette, hogy a növekvő számú kromoszómamarker lehetővé teszi a különféle fenotípusokhoz, így az IQ-hoz kapcsolt gének azonosítását. Vele összefogva Robert Plomin és csoportja azt a célt tűzte ki, hogy a kiemelkedően magas intellektuális képességek háttérében álló géneket azonosítja.

Ezt a megközelítést először a 6. kromoszóma hosszú karjának (6q) elemzésével próbálták ki. Azért esett a választásuk erre, mert várható volt, hogy ez a humán genom projekt által elsőként szekvenált kromoszómák közt lesz. 37 marker gén genotípusát határozták meg először az alapmintául szolgáló 51 magas IQ-jú (IQ-átlag 136) és 51 átlagos intelligenciájú (IQ-átlag 103) gyermekben. Úgy gondolták, hogy az IQ-eloszlás magas végén vizsgálódva rábukkanhatnak azokra a génekre, amelyek az IQ egész tartományában felelősek a genetikai változatosságért. Feltételezték, hogy nagyon magas IQ (g) csak akkor fejlődhet ki, ha az egyén főleg olyan génváltozatokat hordoz, amelyek növelik az IQ-t és génkészletében csak kevés csökkentő hatású allél van jelen.

A 6. kromoszóma 37 megvizsgált génje közül egyetlen egynek az allélgyakoriságaiban találtak szignifikáns eltérést a két csoport között, ez pedig egy inzulinszerű növekedési faktor receptorának (*IGF2R*) a génje volt (CHORNEY és munkatársai, 1998). Az asszociációt sikerült egy második független vizsgálatban is megerősíteni, amelyben 52 rendkívül magas IQ-jú (>160)⁴ és 50 átlagos intelligenciájú (IQ-átlag 101) gyermek vett részt (replikációs minta). Mivel a magas és az átlagos IQ-jú csoportban eltérő gyakorisággal előforduló *IGF2R* géneváltozatok a génnek egy olyan szakaszában különböztek, amely nem íródik át, tehát funkcionális eltérést valószínűleg nem okoz, a szerzők feltételezik, hogy az IQ-ra nem maga az *IGF2R* gén hat, hanem valamely más, hozzá nagyon közeli gén. Amint pedig az a sok gén által befolyásolt tulajdonságok esetében várható, azt találták, hogy ez az *IGF2R*-hez kapcsolódó genetikai faktor az IQ teljes varianciájának mindössze 2%-át magyarázta, tehát nagyon kis részben felel a kiemelkedő intellektuális teljesítményért.

Mint fentebb említettük, a genom szisztematikus átkutatása rengeteg genotípus-meghatározási munkával jár, így a további kutatás során Plomin és munkatársai új módszerhez folyamodtak (DANIELS és munkatársai, 1998). A szükséges genotipizálási munka csökkentésének érdekében a fentebb említett vizsgálati csoportok tagjaitól nyert DNS-mintákat első lépésben a csoportokon belül összekeverték (*DNA pooling*). Ezúttal a 4. kromoszómán keresték az IQ-variabilitásért felelős géneket, mégpedig 147 nagyjából egyenletesen elhelyezkedő, egyszerű ismétlési polimorfizmussal jellemezhető génmarker és az IQ fenotípus közötti asszociáció vizsgálatával (FISHER és munkatársai, 1999). Ezeket a nukleotidszekvenciaismétlődéseket ma már a DNS bázissorrendjének automatizált meghatározásával (DNS-szekvenálással) nagyon gyorsan és megbízhatóan ki lehet mutatni. A vizsgálat három fő lépésből álló stratégiája a következő volt: (1) asszociációvizsgálat és a szignifikáns gének (QTL-ek) azonosítása a fentebb említett alampinta két (magas és átlagos IQ-jú) csoportjának összevegyített DNS-mintáiban; (2) az előző lépésben azonosított génekkel való asszociáció vizsgálata a második, replikációs minta két (rendkívül magas és átlagos IQ-jú) csoportjának összevegyített DNS-mintáiban; (3) a mindkét előző lépésben szignifikáns asszociációk igazolása a csoportok tagjainak *egyedi* genotípus-vizsgálatával mindazon gének esetében, amelyekben a csoportos DNS-minták eltérő allélmintázatot adtak. Az első lépésben 8 gén esetében kaptak szignifikánsan eltérő allélgyakoriságokat a magas IQ-jú és a kontrollcsoportban, és ezek közül 3 a második, replikációs lépésben is eltérő mintázatot mutatott. A három markergén alléljainak megoszlása az egyéni genotipizálás után is eltért a magas IQ-jú és a kontrollcsoport között. A szóban forgó génekről (jelölésük: *D4S2943*, *MSX1* és *D4S1607*) csak annyit mondhatunk egyelőre, hogy ezek vagy ezekhez igen közel lévő más gének változatai valamilyen módon hozzájárulnak az IQ-fenotípus kialakulásához. Mindenesetre, ezeknek az asszociációknak a kimutatásához első lépésként a DNS-minták csoportos elemzésének módszerét felhasználva sokkal kevesebb munkával lehetett eljutni, mint a korábban alkalmazott egyéni genotipizálással.

⁴ Ez a csoport a matematikai tehetségeknek abból populációjából került ki, amelyről Benbow és munkatársai a nagy figyelmet keltő munkáikat közölték (BENBOW, LUBINSKI, 1993).

A humán genom szisztematikus vizsgálata az egyetlen bázispár kicserélődésével létrejövő ún. egyponos nukleotid-változatok (*single nucleotide polymorphism*, SNP) azonosítása révén szinte naponta gazdagítja a világhálón mindenki számára hozzáférhető genetikai markerek tárházát. Elképesztően hatékony módszerek fejlődnek ki hetek, hónapok alatt nagyszámú SNP egyidejű azonosítására (ilyen pl. a DNS-chip⁵). S noha a sok marker egyidejű vizsgálata megnöveli a hamis asszociációk előfordulásának valószínűségét (EMAZION és munkatársai, 2001), biztosan megszületnek a megoldások a megbízható statisztikai elemzésre is, és várható, hogy az IQ molekuláris genetikai vizsgálata is hasznosítani fogja az új, még hatékonyabb technikát.

Az X kromoszómán lévő gének szerepe az értelmi képességek alakulásában

Minden emberi sejt magja 22 különböző, homológ párokban megtalálható (2×22) testi kromoszómát, és két, a nemnek megfelelő ivari kromoszómát (férfi: XY, nő: XX) tartalmaz. A világhálón található, szabad hozzáférésű OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) adatbázis alapján a testi kromoszómákkal összehasonlítva az X nemi kromoszómán 3,5-szer nagyobb azoknak a géneknek a száma, amelyeknek mutációi értelmi fogyatékoságot okoznak, amiből az következik, hogy az emberi értelemre az X kromoszóma kiemelkedően nagy hatással van (ZECHNER és munkatársai, 2001). Az X kromoszómán lévő gének jelentőségét már régebben felismerték, mivel feltűnt, hogy az IQ-tartomány alsó szélén a férfiak többségben vannak (PENROSE, 1938; HERBST, MILLER, 1980). Újabb adatok szerint valószínűleg ez a helyzet az IQ-pontok tartományának magas végén is (HEDGES, NOWELL, 1995). BENBOW (1988) például a matematikai vizsgafeladatokat legsikeresebben megoldó 12 éves gyerekek között 12:1 arányban talált fiúkat és lányokat. E megfigyelések alapján úgy tűnik, hogy a jelenlegi tesztekkel mért értelmi funkciók egy részét az X kromoszómán lévő gének határozzák meg (GÉCZ, MULLEY, 2000). Az X kromoszóma rendellenességei igen gyakran járnak értelmi fogyatékosággal, és ez a férfiakban, akik az Y nemi kromoszóma mellett csak egyetlen X kromoszómával rendelkeznek, szinte mindig meg is nyilvánul. Így a férfiak közt az X kromoszómához köthető értelmi fogyatékoság (X-linked mental retardation, XLMR) gyakorisága kb. 1,66/1000 férfi. Ennek jó része más, összetett kórképek velejárója, a minket jobban érdeklő, más jellegzetes szindrómához nem kapcsolódó, de X kromoszómához köthető értelmi fogyatékoság előfordulása 0,9–1,4/1000 férfi.

Az X kromoszómával kapcsolatos vizsgálatok egyelőre inkább az IQ spektrum alsó végén vizsgálják az örökletes tényezők hatását, és alkalmazzák a fentebb felsorolt molekuláris genetikai módszerek mindegyikét. A jelenlegi becslések a familiáris értelmi fogyatékosággal kapcsolatba hozható X kromoszómán lévő gének (MRX gének) számát legalább 22-re teszik. Az utóbbi 4-5 év során ezek közül ki-

⁵ DNS-chip technikáról magyarul: FALUS és munkatársai (1998) és <http://momic.iit.bme.hu/momic/hun/dnachip.html>

lencet azonosítottak, és egy kivétellel e gének funkcióját is ismerik. Az egyik első felfedezett 1996-ban az *FMR2*, egy sejtmag fehérje génje volt, amely minden valószínűség szerint a DNS-ben lévő információ átírásának szabályozásában vesz részt (GÉCZ és munkatársai, 1996, 1997). A kilenc gén közül hatnak a termékeiről tudjuk, hogy a sejteken belüli és a sejtek közötti jelátvitelben játszanak szerepet, sérülésük tehát az egyes sejtek közötti kommunikációt károsítja. Az 2000-ben leírt *GRIA3* például egy glutamát receptor génje, amely a káliumcsatornán keresztül folyó poszt-szinaptikus jelátvitelben játszik fontos szerepet (GÉCZ és munkatársai, 1999). A glutamát receptorok fontosságát pedig a tanulás és emlékezet folyamataiban nagyon sok adat támasztja alá. Az X kromoszómán lévő gének közvetlen szerepét a kognitív funkciókban az is alátámasztja, hogy a hipokampuszban majdnem minden eddig azonosított MRX gén erőteljesen kifejeződik (vagyis a DNS-ben tárolt információ átíródik, fehérjetermék keletkezik, amely ellátja a sejt belüli feladatát, beépül a sejt szerkezetébe, kémiai reakciót katalizál stb.).⁶

Érdekes új gondolat az X kromoszómának az értelmi képességeket aránytalanul nagy mértékben meghatározó szerepével kapcsolatban, hogy az X kromoszómán lévő géncsoportnak speciális szerepe lehetett az emberi evolúcióban (ZECHNER és munkatársai, 2001). Az elképzelés lényege az, hogy e gének jelentős hatással voltak az értelmi képességek gyors fejlődésére az emberi evolúció során, és halmozódásuk emlékeztet az X kromoszómán a nemmel és szaporodással kapcsolatos gének feldúsulására, ami sok más fajban is megfigyelhető. Minthogy a hímekben csak egyetlen X kromoszóma van, amelynek génjei megnyilvánulnak, nőtény párválasztás esetén ezek ugyanúgy a darwini szexuális szelekció nyomása alatt állhatnak, mint egyes szelektált ivari jellegek génjei. Az ivari jellegek szelekciójának az a hatása, hogy látványosan hirdeti a jelleg hordozójának alkalmasságát vagy alkalmatlanságát, ezáltal tájékoztatva a párt választó nőtényt a partner által hordozott és párzás esetén az utódokba kerülő génekről. Mindenesetre az bizonyosnak látszik, hogy a férfiakban az X kromoszómán lévő gének értelmi képességet csökkentő mutációi mindig megnyilvánulnak, és hordozójuk szaporodási esélyeit valóban csökkentik.

ZECHNER és munkatársai (2001) szerint az emberi agyműködés gyors fejlődésének hajtóereje egy olyan koevolúciós folyamat lehetett, amelynek lényege, hogy a férfi értelmi képességek meghatározása és a női párválasztást befolyásoló percepció ugyanannak az X kromoszómán lévő genetikai rendszernek a hatása alatt állt. Az ekképpen mindkét nemből létrejött pozitív visszacsatolás rendkívüli mértékben felgyorsíthatta az agyműködés fejlődését, mindössze 2,5 millió év alatt megháromszorozva az emberi agy térfogatát. Ehhez szükséges volt, mint azt a Geoffrey MILLER (1998) által megfogalmazott hipotézis állítja, hogy valamikor az evolúció során a női párválasztásban a férfiak értelmi képességei fontos szerephez jutottak, és ugyanezek az értelmi képességek a fennmaradást is segítették. Eszerint az emberi fajban tehát az intelligencia másodlagos nemi jelleg, amely jelzi hordo-

⁶ Ennek azért van jelentősége, mert noha minden sejt magjában ott van a teljes genom, a kb. 40 000 gén nem fejeződik ki, nem működik mind, mindenütt, egyidejűleg. A fejlődés, differenciálódás folyamatainak kulcsa éppen a génműködés helyének és idejének szabályozása.

zójának genetikai alkalmasságát (fitneszt). Az értelmi képességekért felelős gének halmozódása az X kromoszómán ténylegesen alátámasztja azt a hipotézist, hogy az emberi értelem kialakulásának evolúciós mechanizmusa a női párválasztás volt.

A genetikai imprinting szerepe az értelmi képességek öröklődésében

Genetikai imprintingnek azt a jelenséget nevezik, hogy egy génváltozat fenotípusos megnyilvánulása attól függ, hogy melyik szülőtől származik (BARLOW, 1995; ISLES, WILKINSON, 2000).⁷ Ha egy génnek csak az apai kromoszómán lévő változata működik, akkor hiába örököl szüleitől az utód két eltérő génváltozatot, az anyai génváltozat néma és a megfigyelhető ún. imprintált tulajdonságot (fenotípust) csak az apai génváltozat befolyásolja. Annyit biztosan tudunk, hogy a *gént elnémító molekuláris „jelölés”* a szülői ivarsejtek (petesejtek vagy hímivarsejtek) keletkezésének folyamán kerül az egyik génváltozatra. E bonyolult molekuláris mechanizusból adódóan egyes tulajdonságok, a szokásostól eltérő módon, kizárólag anyai vagy apai ágon öröklődnek, és előfordul, hogy ezért csak minden második nemzedékben bukkannak fel. (Anyai öröklítés esetén pl. az anya átörökíti a jelleget meghatározó gént a fiára, akiben a jelleg meg is figyelhető. Ő azonban a gént hiába adja át gyermekeinek, a jelleg legközelebb csak lányától származó unokáiban jelenik meg újra. Az imprinting hatása egyébként az utód nemétől független, kivéve abban az esetben, amikor az imprintált gén valamelyik nemi kromoszómán van, ekkor a hatás különbözőképpen nyilvánul meg a két nemben.)

A közelmúlt kutatásai világítottak rá arra, hogy imprintált génhatások érvényesülnek az értelmi képességekben és a viselkedésben. Egy sor mentális és neurológiai rendellenesség átörökítése olyan szülői hatást mutat, amely genetikai imprintingre utal és a 15. kromoszóma hosszú karjának imprintált génjeivel kapcsolatos. A hatás olykor csak a súlyosság fokában, esetleg a betegség kezdetének időzítésében nyilvánul meg (Tourette-szindróma), más esetben csak akkor jelentkezik, ha a „megfelelő” szülő örökíti át (Prader-Willi-szindróma, Angelman-szindróma, autizmus).

Az emberi értelmi képességek esetében a genetikai imprinting szerepének első markáns bizonyítékát Turner-szindrómás egyének vizsgálata szolgáltatta (SKUSE és munkatársai, 1997). A Turner-szindrómát az egyik X kromoszóma részleges vagy teljes hiánya okozza. Az érintettek fenotípusosan nők, bár alacsonyabbak és nemi szerveik fejletlenebbek, mint a normális, két X kromoszómát hordozó nőkéi. Igen lényeges, hogy az esetek kb. 70%-ában az apai X kromoszómájuk, a fennmaradó 30%-ban az anyai X kromoszómájuk hiányzik. Ezért az előbbieket az anyai X kromoszómájuk miatt X^mO jelöléssel, az utóbbiakat az apai X kromoszómára utaló X^pO jelöléssel különböztetik meg. David Skuse és munkatársai először azt tapasztalták, hogy az X^pO lányok jobb szociális készségekkel rendelkeztek. További vizsgálattal kiderítették, hogy az X^pO lányok verbális IQ-ja magasabb volt, mint az

⁷ Emlékeztetőül, a nemi kromoszómákat kivéve minden kromoszómából, így minden génből kettőt hordozunk, egy sorozatot anyánktól, egyet apánktól öröklünk.

X^mO lányoké, és viselkedésgátlást igénylő tesztekben is jobban teljesítettek. Ezekre az eredményekre alapozva feltételezték, hogy az X kromoszóma (hosszú karján?) egy vagy több olyan, apai vonalon kifejeződő imprintált gén van, amelyek hozzásegítik hordozóikat a jobb verbális készségek és viselkedésgátlás révén az előnyösebb társas készségekhez. Ugyanezeknek a Turner-szindrómás lányoknak a további vizsgálata újabb, ezúttal anyai vonalon kifejeződő imprintált génhatások felfedezéséhez vezetett a vizuális-térbeli képességek terén (BISHOP és munkatársai, 2000). Bár a kontrollcsoporthoz képest a Turner-szindrómás lányok mind rosszabbul teljesítettek amikor összetett ábrákat kellett lemásolniuk, amikor az ábrák felidézésére került a sor, akkor az X^pO lányok szignifikánsan gyengébbek voltak, mint az X^mO lányok. Egy másik, verbális felidézési teszt kimutatta, hogy nem egyszerűen arról van szó, hogy az X^pO lányoknak rosszabb a memóriája, mert a verbális felidezésben az eredmény fordított volt, ebben (mint a korábbi verbálisképesség-vizsgálatok alapján várható volt) az X^mO lányok teljesítettek gyengébben.

Ezek az eredmények tovább bonyolítják az idegrendszer fejlődésére és működésére gyakorolt genetikai hatásokról alkotott képet, és várható, hogy a molekuláris genetikai bővülő eszköztárának bevetésével az imprintált gének pontosabb meghatározására is hamarosan sor kerül majd. Érdekes és ma még nyitott kérdés, hogy a nemi kromoszómákon lévő imprintált géneknek van-e meghatározó szerepük a nemek közötti kognitív és viselkedési különbségekben, és ha igen, akkor milyen kölcsönhatásban vannak e gének a környezeti tényezőkkel és a nemi hormonok hatásaival?

EVOLÚCIÓS KÉRDÉSEK: MIÉRT ÉRDEKES A CSIMPÁNZ GENOM?

Az ember legközelebbi rokonának, a csimpánznak a génállománya hibridizációs vizsgálatok alapján mindössze 1%-ban különbözik az emberétől (HACIA, 2001), de a csimpánz és az ember agya méretében és részeinek arányában jelentősen eltér. Ugyancsak nagy és jellegzetes különbségek vannak a csimpánz és az ember értelmi képességei között. A Csimpánz Genom Program, vagyis a csimpánz génkészlet teljes szekvenálása megnyitná a lehetőséget a homológ DNS-szekvenciák (gének) összehasonlítása előtt. Fény derülhetne arra, hogy az összesen 1%-ot kitevő különbségek milyen módon okozhatnak döntő eltérést felépítésben és funkcióban, és közelebb juthatnánk az emberre specifikus kognitív funkciók molekuláris természetének megértéséhez.

Ez egyben azt is jelenti, hogy a biológiai-genetikai meghatározottság korlátait is pontosabban kijelölhetnénk, és megkezdhetnénk a genetikai és környezeti tényezők interakcióinak és korrelációinak nemcsak mennyiségi becslését, de a hatásmechanizmusok szisztematikus kutatását is.

IRODALOM

- BALL, D., HILL, L., ELEY, T. C., CHORNEY, M. J., CHORNEY, K., THOMPSON, L. A., DETTERMANN, D. K., BENBOW, C., LUBINSKI, D., DANIELS, J., OWEN, M., MCGUFFIN, P., PLOMIN, R. (1998) Dopamine markers and general cognitive ability. *Neuroreport*, 9, 347–349.
- BARLOW, D. P. (1995) Gametic imprinting in mammals. *Science*, 270, 1610–1613.
- BENBOW, C. P. (1988) Sex differences in mathematical reasoning ability in intellectually talented preadolescents: Their nature, effects, and possible causes. *Behavioral and Brain Sciences*, 11, 169–232.
- BENBOW, C. P., LUBINSKI, D. (1993) Psychological profiles of the mathematically talented: some sex differences and evidence supporting their biological basis. In *The origins and development of high ability*. 44–66. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 178.)
- BISHOP, D. V. M., CANNING, E., ELGAR, K., MORRIS, E., JACOBS, P. A., SKUSE, D. H. (2000) Distinctive patterns of memory function in subgroups of females with Turner syndrome: evidence for imprinted loci on the X-chromosome affecting neurodevelopment. *Neuropsychologia*, 38, 712–721.
- CARDON, L. R., FULKER, D. W. (1994) The power of interval mapping of quantitative trait loci, using selected sib pairs. *American Journal of Human Genetics*, 55, 825–833.
- CARDON, L. R., SMITH, S. D., FULKER, D. W., KIMBERLING, W. J., PENNINGTON, B. F., DEFRIES, J. C. (1994) Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. *Science*, 266, 276–279.
- CHORNEY, M. J., CHORNEY, K., SEESE, N., OWEN, M., DANIELS, J., MCGUFFIN, P., THOMPSON, L. A., DETTERMANN, D. K., BENBOW, C., LUBINSKI, D., ELEY, T. C., PLOMIN, R. (1998) A quantitative trait locus associated with cognitive ability in children. *Psychological Science*, 9, 159–166.
- CSÁNYI V. (1994) *Etológia*, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest
- DANIELS, J., HOLMANS, P., WILLIAMS, N., TURIC, D., MCGUFFIN, P., PLOMIN, R., OWEN, M. (1998) A simple method for analyzing microsatellite allele image patterns generated from DNA pool and its application to allelic association studies. *American Journal of Human Genetics*, 62, 1189–1197.
- DUYME, M., DUMARET, A-C., TOMKIEWICZ, S. (1999) How can we boost IQ of ‘dull children’?: a late adoption study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 8790–8794.
- EMAZION, T., FEUK, L., JOBS, M., SAWYER, S. L., FREDMAN, D., ST. CLAIR, D., PRINCE, J. A., BROOKES, A. J. (2001) SNP association studies in Alzheimer’s disease highlight problems for complex disease analysis. *Trends in Genetics*, 17, 407–413.
- FALUS A., VÁRADI A., RASKÓ I. (1998) Az orvosi genetikai diagnosztika új eszköze, a DNS chip. *Orvosi Hetilap*, 139/16, 957–960.
- FISHER, P. J., TURIC, D., WILLIAMS, N. M., MCGUFFIN, P., ASHERSON, P., BALL, D., CRAIG, I., ELEY, T. C., HILL, L., CHORNEY, K., CHORNEY, M. J., BENBOW, C., LUBINSKI, D., PLOMIN, R., OWEN, M. (1999) DNA pooling identifies QTLs on chromosome 4 for general cognitive ability in children. *Human Molecular Genetics*, 8, 915–922.
- FLYNN, J. (1999) Searching for justice: the discovery of IQ gains over time. *American Psychologist*, 54, 5–20.

- GÉCZ, J., BARNETT, S., LIU, J., HOLLWAY, G., DONNELLY, A., EYRE, H., ESHKEVARI, H. S., BALTAZAR, R., GRUNN, A., NAJAGARA, R. et al. (1999) Characterization of human glutamate receptor subunit 3 gene (*GRIA3*), a candidate for bipolar disorder and nonspecific X-linked mental retardation. *Genomics*, 62, 356–368.
- GÉCZ, J., BIELBY, S., SUTHERLAND, G. R., MULLEY, J. C. (1997) Gene structure and subcellular localization of *FMR2*, a member of a new family of putative transcription activators. *Genomics*, 44, 201–213.
- GÉCZ, J., GEDEON, A. K., SUTHERLAND, G. R., MULLEY, J. C. (1996) Identification of the gene *FMR2*, associated with FRAXE mental retardation. *Nature Genetics*, 13, 105–108.
- GÉCZ, J., MULLEY, J. (2000) Genes for cognitive function: Developments on the X. *Genome Research*, 10, 157–163.
- HACIA, J. G. (2001) Genome of the apes. *Trends in Genetics*, 17, 637–645.
- HARPER, P. S., PERUTZ, M., eds (2001) *Glutamine repeats and neurodegenerative diseases: Molecular aspects*. Oxford University Press, Oxford
- HEDGES, L. V., NOWELL, A. (1995) Sex differences in mental test scores, variability, and numbers of high-scoring individuals. *Science*, 269, 41–45.
- HERBST, D. S., MILLER, J. R. (1980) Non-specific X-linked mental retardation. II. The frequency in British Columbia. *American Journal of Human Genetics*, 28, 378–382.
- ISLES, A. R., WILKINSON, L. S. (2000) Imprinted genes, cognition and behaviour. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 309–318.
- MCCLEARN, G. E., PETRILL, S., AHERN, F., BERG, S., JOHANSSON, B., PEDERSEN, N., PLOMIN, R. (1997) Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science*, 276, 1560–1563.
- MCGUE, M., BOUCHARD, T. J., IACONO, W. G., LYKKEN, D. T. (1993) Behavioral genetics of cognitive ability: a life-span perspective. In Plomin, R., McClearn, G. E. (eds) *Nature, Nurture and Psychology*. 59–76. American Psychological Association, Washington
- MCGUFFIN, P. (2000) *The quantitative and molecular genetics of human intelligence*. Novartis Foundation Symposium 233, 243–259. Wiley, Chichester
- MILLER, G. F. (1998) How mate choice shaped human nature: a review of sexual selection and human evolution. In Crawford, C., Krebs, D. (eds) *Handbook of evolutionary psychology: ideas, issues and applications*. 87–129. Lawrence Erlbaum, Mahwah
- MOISES, H. W., FRIEBOES, R. M., SPELZHAUS, P., YANG, L., KÖHNKE, M., HERDEN-KIRCHHOFF, O., VETTER, P., NEPPERT, J., GOTTESMAN, I. I. (2001) No association between dopamine D2 receptor gene (*DRD2*) and human intelligence. *Journal of Neural Transmission*, 108, 115–121.
- MOISES, H. W., YANG, L., KÖHNKE, M., VETTER, P., NEPPERT, J., PETRILL, S. A., PLOMIN, R. (1999) Mitochondrial DNA marker EST00083 is not associated with high vs. average IQ in a German sample. *Intelligence*, 26, 377–382.
- PENROSE, L. S. (1938) *A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect*. Special Report Series 229, Medical Research Council, London
- PETRILL, S. A., PLOMIN, R., MCCLEARN, G. E., SMITH, D. L., VIGNETTI, S., CHORNEY, M. J., CHORNEY, K., THOMPSON, L. A., DETTERMANN, D. K., BENBOW, C., LUBINSKI, D., DANIELS, J., OWEN, M., MCGUFFIN, P. (1997) No association between general cognitive ability and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene. *Behavior Genetics*, 27, 19–31.
- PLOMIN, R. (1999) Genetics and general cognitive abilities. *Nature*, 402, C25–C29.

- PLOMIN, R., DEFRIES, J. C., MCCLEARN, G. E., RUTTER, M. (1997) *Behavioral Genetics*, W. H. Freeman, New York
- PLOMIN, R., MCCLEARN, G. E., SMITH, D. L., VIGNETTI, S., CHORNEY, M. J., CHORNEY, K., VENDITTI, C. P., KASARDA, S., THOMPSON, L. A., DETTERMANN, D. K., DANIELS, J., OWEN, M., MCGUFFIN, P. (1994) DNA markers associated with high versus low IQ: The IQ Quantitative Trait Loci (QTL) Project. *Behavior Genetics*, 24, 107–118.
- PLOMIN, R., MCCLEARN, G. E., SMITH, D. L., SKUDER, P., VIGNETTI, S., CHORNEY, M. J., CHORNEY, K., KASARDA, S., THOMPSON, L. A., DETTERMANN, D. K., PETRILL, S. A., DANIELS, J., OWEN, M., MCGUFFIN, P. (1995) Allelic associations between 100 DNA markers and high versus low IQ. *Intelligence*, 21, 31–48.
- PLOMIN, R., PETRILL, S. (1997) Genetics and intelligence: What's new? *Intelligence*, 24, 53–77.
- SKUSE, D. H., JAMES, R. S., BISHOP, D. V. M., COPPIN, B., DALTON, P., AAMODT-LEEPER, G., BACARESE-HAMILTON, M., CRESWELL, C., MCGURK, R., JACOBS, P. A. (1997) Evidence from Turner syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, 387, 705–708.
- ZECHNER, U., WILDA, M., KEHRER-SAWATZKI, H., VOGEL, W., FUNDELE, R., HAMISTER, H. (2001) A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution? *Trends in Genetics*, 17, 697–701.

NEW, MOLECULAR GENETIC APPROACHES TO THE HEREDITY OF IQ

GERVAI, JUDIT–LAKATOS, KRISZTINA

In the course of the last three decades, it has been proved beyond doubt that heredity plays an equally important role in the variations of normal human behaviour as the environment. The various studies agree that genetic factors account for approximately 50% of the variance in human intelligence, that is genes are responsible for half of the individual differences. Following a short account of the principal statements of the classical quantitative genetics, we give an overview of new molecular genetic approaches and results of the study of the heredity of human intelligence. The principles of linkage analysis combined with positional cloning and of the allelic association analysis will be summarised. The two alternative approaches, namely the candidate gene selection and the whole genome search methods will be illustrated by their application in studying genetic influences on IQ variation. Results showing that genes on the X chromosome have a very large impact on cognitive abilities will be reviewed, together with interesting new ideas considering the role of sexual selection in the rapid evolution of the human mind. We also briefly summarise the research that has shown the role of genetic imprinting (expression depending on the parental origin of certain genes) in the genetic influence on specific cognitive abilities.

Key words: *heritability, linkage analysis, quantitative trait loci (QTL), human genome project (HGP), gene polymorphism, candidate gene, allelic association, MRX genes, genetic imprinting, sexual selection*