

نقش ژنتیک در خصوصیات رفتار و شناختی انسان

● محبوبه جمشیدی

دانشجوی دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی و
عضو انجمن شیمی کلینیکال آمریکا، آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک، ایران، تهران



● دکتر امیر هوشنگ نژاده

دکترای علوم آزمایشگاهی و عضو انجمن شیمی
کلینیکال آمریکا، آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک،
ایران، تهران



● دکتر کاظم ملکوتی

استاد روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران،
بخش روانپزشکی، ایران، تهران



□ چکیده

قرار دهند. نقش اپی ژنتیک در اختلالات روانی و شخصیت
نیز به طور گسترده بررسی شده و شواهدی از ارتباط آن
با تنظیم هیجان و پردازش شناختی گزارش شده است.
این مقاله مروری به بررسی یافته‌های اخیر درباره تأثیرات
ژنتیک بر رفتار و شناخت می‌پردازد و بر اهمیت تعاملات
ژن - محیط در شکل‌گیری این ویژگی‌ها تأکید دارد.
کلمات کلیدی: ژنتیک، وراثت پذیری، شناخت، رفتار،
هوش، اختلالات روانی، تعامل ژن - محیط، اپی ژنتیک،
پلی ژنتیک، شبکه ژنتیک

□ مقدمه

رفتار و توانایی‌های شناختی انسان، از جمله پیچیده‌ترین
ویژگی‌های زیستی هستند که تحت تأثیر ترکیبی از عوامل
ژنتیکی و محیطی قرار دارند. در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های
چشمگیر در زمینه ژنتیک رفتاری و فناوری‌های توالی‌یابی
ژنوم، امکان بررسی دقیق‌تر نقش ژن‌ها در شکل‌گیری این
ویژگی‌ها را فراهم کرده است [۲۷]. مطالعات دوقلویی و
خانوادگی نشان داده‌اند که بسیاری از صفات رفتاری و
شناختی، از جمله هوش، حافظه، شخصیت و اختلالات

نقش ژنتیک در تعیین ویژگی‌های شناختی و رفتاری انسان
یکی از موضوعات کلیدی در علوم زیستی و روان‌شناسی
است که در سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری داشته
است. مطالعات نشان داده‌اند که عوامل ژنتیکی در کنار
محیط، بر ویژگی‌های رفتاری مانند واکنش‌های هیجانی،
تمایل به ریسک‌پذیری و تعاملات اجتماعی تأثیر گذارند.
علاوه بر این، ارتباطات قوی بین برخی واریانت‌های ژنتیکی
و عملکردهای شناختی نظیر حافظه، توجه و حل مسئله
شناسایی شده است. با این حال، این ویژگی‌ها ناشی از
تعاملات پیچیده ژن-محیط هستند و عوامل ژنتیکی به
تنهایی تعیین‌کننده آن‌ها نیستند. مطالعات دوقلویی و
خانوادگی نشان داده‌اند که وراثت پذیری برخی از این صفات
در طول عمر متغیر است و با افزایش سن، تأثیر ژنتیک بر
هوش بیشتر می‌شود که احتمالاً ناشی از همبستگی ژن
- محیط است. همچنین، تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که
تغییرات اپی ژنتیک، از جمله متیلاسیون DNA و تغییرات
هیستونی، می‌توانند در پاسخ به تجربیات محیطی بر بیان
ژن‌ها اثر گذاشته و در نتیجه، رفتار و شناخت را تحت تأثیر



روانی، دارای وراثت‌پذیری قابل توجهی هستند. این امر نشان می‌دهد که ژن‌ها سهم مهمی در تعیین این خصوصیات ایفا می‌کنند [۴۲].

یکی از موضوعات کلیدی در این حوزه، بررسی وراثت‌پذیری صفات شناختی و رفتاری و شناسایی ژن‌های مرتبط با آن‌ها است. برای مثال، ژن‌هایی مانند COMT و BDNF به طور گسترده‌ای در مطالعات مرتبط با عملکردهای شناختی مانند حافظه و یادگیری مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۳۳]. همچنین، ژن‌های مربوط به انتقال دهنده‌های عصبی مانند DRD4 و SERT با رفتارهایی مانند مدیریت هیجانات و حساسیت عاطفی ارتباط دارند [۴۷].

با این حال، تأثیرات ژنتیکی به تنهایی نمی‌تواند به طور کامل پیچیدگی رفتار و شناخت را توضیح دهد. عوامل محیطی، مانند تربیت، فرهنگ و تجربیات زندگی، از طریق مکانیسم‌هایی نظیر اپی ژنتیک، نقش تعیین‌کننده‌ای در بیان ژن‌ها و شکل‌دهی این صفات دارند [۹]. در نتیجه، مطالعه تعاملات بین ژن‌ها و محیط به عنوان یک زمینه تحقیقاتی مهم در این حوزه مطرح شده است.

هدف این مقاله مروری، بررسی و تحلیل یافته‌های اخیر درباره نقش ژنتیک در تعیین خصوصیات رفتاری و شناختی انسان است. همچنین تلاش خواهد شد تا به تعاملات پیچیده بین ژن‌ها و محیط پرداخته شود و شکاف‌های تحقیقاتی و فرصت‌های آینده در این زمینه مشخص شوند.

□ مرور و تحلیل تحقیقات

نقش شبکه‌های ژنی و پلی ژنتیک در رفتار و شناخت انسان

شبکه‌های ژنی مفاهیمی نوین در ژنتیک رفتاری و شناختی هستند که به تعاملات پیچیده بین ژن‌های مختلف در تنظیم ویژگی‌های شناختی و رفتاری اشاره دارند. برخلاف مطالعات سنتی که بر تأثیرات تک ژنی تمرکز داشتند، تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که شبکه‌های ژنی از طریق تعاملات چند ژنی، نقش کلیدی در عملکردهای شناختی ایفا می‌کنند [۴،۲۸]. برای مثال، ژن‌های BDNF، NRG1 و GRM3 در تنظیم فرآیندهای عصبی مانند حافظه،

یادگیری و پردازش اطلاعات مشارکت دارند. تغییرات در این شبکه‌های ژنی می‌توانند به اختلالات شناختی مانند اسکیزوفرنی و آلزایمر منجر شوند [۴،۲۸،۳۱].

مدل‌های پلی ژنتیک الگوریتم‌هایی هستند که با استفاده از داده‌های ژنتیکی، پیش‌بینی‌هایی در مورد ویژگی‌ها یا خطر ابتلا به بیماری‌ها بر اساس ترکیب تأثیرات متعدد ژن‌ها ارائه می‌دهند. این مدل‌ها نشان داده‌اند که صفات پیچیده مانند هوش و توانایی‌های شناختی، نتیجه تأثیر ترکیبی هزاران واریانت ژنتیکی هستند که هر کدام تأثیر کوچکی دارند، اما در مجموع تفاوت‌های قابل توجهی در این صفات ایجاد می‌کنند [۲۲،۲۸،۱۹]. این مدل‌ها برخلاف روش‌های سنتی که بر یک یا چند ژن خاص تمرکز داشتند، تمام ژنوم را بررسی کرده و از طریق مطالعات گسترده همبستگی ژنومی (GWAS)، مجموعه‌ای از واریانت‌های تأثیر گذار را شناسایی می‌کنند [۴،۳۱،۴۶]. علاوه بر این، تعاملات میان این شبکه‌های ژنتیکی با عوامل محیطی و اپی ژنتیکی، نقش مهمی در تنظیم عملکردهای شناختی و بروز اختلالات روانی دارد [۲۰،۳۱]. تحقیقات نشان داده‌اند که واریانت‌های ژنتیکی در سیستم دوپامینی و اکسیتوسینی، مانند ژن‌های DRD4 و OXTR، می‌توانند بر رفتارهای اجتماعی و همدلی تأثیر بگذارند [۴،۲۵،۴۶]. این یافته‌ها اهمیت بررسی مدل‌های چند ژنی و شبکه‌های پیچیده ژنتیکی را در درک بهتر تأثیرات ژنتیکی بر شناخت و رفتار برجسته می‌کنند [۴،۲۸،۳۱].

□ تعاملات ژن - محیط و نقش اپی ژنتیک

عوامل اپی ژنتیکی، مانند متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی، که بدون تغییر در توالی ژن‌ها، بیان آن‌ها را تنظیم می‌کنند و نیز تعاملات پیچیده ژن - محیط نقش محوری در شکل‌گیری صفات شناختی و رفتاری ایفا می‌کنند. برخلاف تغییرات ژنتیکی که به توالی DNA محدود می‌شوند، تغییرات اپی ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و RNA‌های غیر کد کننده می‌توانند بیان ژن‌ها را تنظیم کنند و در پاسخ به محیط، تجربه‌ها و حتی سبک زندگی تغییر کنند [۲۴]. تعاملات ژن - محیط نیز توضیح می‌دهند که چرا افراد



یادگیری بهتری را در محیط‌های ساختار یافته و کم تنش نشان می‌دهند، در حالی که برخی دیگر در محیط‌های پرفشار و چالش برانگیز عملکرد بهتری دارند [۳۸،۲۶]. یکی از جنبه‌های جالب اپی ژنتیک، انتقال اثرات بین نسلی است. تغییرات اپی ژنتیکی ناشی از تجربه‌های محیطی ممکن است به نسل‌های بعد منتقل شوند، حتی اگر آن نسل‌ها مستقیماً در معرض آن تجربیات قرار نگرفته باشند. تحقیقات روی موش‌ها نشان داده است که تجربه‌های استرس‌زا در یک نسل می‌تواند از طریق تغییرات متیلاسیون ژن‌ها به نسل بعد منتقل شود و بر رفتار و پاسخ به استرس تأثیر بگذارد [۶]. مطالعاتی بر بازماندگان قحطی هلند در دوران جنگ جهانی دوم نشان داد که سوء تغذیه مادران باردار منجر به تغییرات اپی ژنتیکی در ژن‌های متابولیسمی فرزندان شده و این اثرات به نسل‌های بعد منتقل شده است [۱۴].

اختلالات شناختی و رفتاری مانند اوتیسم، اسکیزوفرنی و اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی (ADHD) نیز به شدت تحت تأثیر تغییرات اپی ژنتیکی و تعاملات ژن - محیط قرار دارند. در اوتیسم، تغییرات متیلاسیون در ژن MECP2، که در تنظیم بیان ژن‌های نورونی نقش دارد، به عنوان یکی از عوامل کلیدی شناسایی شده است [۴۴]. در اسکیزوفرنی، تغییرات اپی ژنتیکی در ژن‌های مرتبط با انتقال دوپامین مانند DRD2 به ناهنجاری‌های شناختی و رفتاری مرتبط با این بیماری مرتبط است [۳۷].

□ وراثت پذیری صفات شناختی و رفتاری

وراثت پذیری به میزان تأثیر عوامل ژنتیکی بر تغییر پذیری صفات در یک جمعیت مشخص اشاره دارد. مطالعات دوقلویی و مطالعات تطبیقی فرزند خواندگی نشان داده‌اند که وراثت پذیری صفات شناختی و رفتاری انسان متغیر است و بسته به ماهیت صفت و گروه جمعیتی مورد مطالعه، می‌تواند بین ۳۰ تا ۸۰ درصد باشد. با استفاده از داده‌های به دست آمده از مطالعات ژنوم گسترده (GWAS) و مدل‌های چند متغیره، درک عمیق‌تری از این پدیده حاصل شده است [۲۶،۲۷].

مطالعات دوقلویی نقش مهمی در اندازه‌گیری وراثت

با ژنوتیپ‌های مشابه ممکن است در محیط‌های مختلف رفتارهای متفاوتی نشان دهند. مطالعات نشان داده‌اند که تجارب اولیه زندگی، مانند استرس، تغذیه، یا روابط والد - فرزند، می‌توانند از طریق تغییرات اپی ژنتیکی بر رشد شناختی و رفتار تأثیر بگذارند. به عنوان مثال استرس‌های مزمن در دوران کودکی با تغییرات متیلاسیون در ژن‌های مرتبط با محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) مانند NR3C1 (گیرنده گلوکوکورتیکوئید) همراه است که می‌تواند منجر به افزایش حساسیت به استرس و تغییرات رفتاری شود [۴۰]. سوء تغذیه در دوران بارداری نیز می‌تواند از طریق مکانیسم‌های اپی ژنتیکی بر رشد نورونی جنین و عملکرد شناختی او تأثیر بگذارد [۳۵]. مطالعه‌ای نشان داد که کاهش مصرف فولاد در دوران بارداری منجر به متیلاسیون بالای ژن‌های مرتبط با نورون زایی و کاهش توانایی‌های شناختی در فرزندان می‌شود [۱۳].

تعاملات ژن - محیط به توضیح تفاوت‌های فردی در پاسخ به عوامل محیطی می‌پردازد. به طور کلی، این تعاملات نشان می‌دهند که اثر یک محیط خاص بسته به ژنوتیپ فرد می‌تواند متفاوت باشد. یکی از زمینه‌های اصلی مطالعه تعاملات ژن - محیط، بررسی اثر استرس و ژن‌های مرتبط با تنظیم استرس است. برای مثال افراد با نسخه کوتاه‌تر پلی مورفیسم 5-HTTLPR ژن SLC6A4 نسبت به استرس‌های محیطی، مانند فقدان اجتماعی یا تجارب ناگوار، حساس‌تر هستند. این حساسیت بیشتر ممکن است باعث افزایش خطر ابتلا به اختلالات اضطرابی و افسردگی شود [۴۸]. پلی مورفیسم در ژن COMT، که مسئول متابولیسم دوپامین است، می‌تواند تأثیر استرس بر حافظه کاری را تعدیل کند. افراد دارای نسخه Met/Met این ژن معمولاً حافظه کاری بهتری در شرایط بدون استرس دارند، اما در محیط‌های استرس‌زا عملکرد شناختی آن‌ها به شدت کاهش می‌یابد [۳۸]. تعاملات ژن - محیط همچنین در محیط‌های آموزشی تأثیر چشمگیری دارند. برای مثال، افرادی با واریانت‌های خاص در ژن BDNF (مانند Val66Met یا ژن COMT (مانند Val158Met) ممکن است به روش‌های آموزشی مبتنی بر تمرکز و استرس به صورت متفاوتی واکنش نشان دهند. برخی ژنوتیپ‌ها

پذیری صفات شناختی و رفتاری ایفا کرده‌اند. دوقلوهای همسان (مونوزیگوتیک) ۱۰۰ درصد از ژن‌های خود را به اشتراک می‌گذارند، در حالی که دوقلوهای ناهمسان (دیزیگوتیک) تنها ۵۰ درصد ژن‌های مشترک دارند. مقایسه همبستگی صفات میان این دو گروه نشان داده است که صفاتی مانند بهره هوشی (IQ) و توانایی‌های عددی دارای وراثت پذیری بالایی هستند. برای مثال، یک مطالعه کلاسیک نشان داد که وراثت پذیری هوش عمومی در کودکی حدود ۵۰ درصد و در بزرگسالی به بیش از ۷۰ درصد افزایش می‌یابد که این افزایش احتمالاً به دلیل تغییرات ژنتیکی فعال در طول رشد است [۲۶]. مطالعات خانوادگی نیز نشان داده‌اند که اعضای یک خانواده شباهت بیشتری در ویژگی‌های شناختی و رفتاری دارند. این شباهت‌ها، اگر چه بخشی از آن به محیط مشترک خانواده مربوط است، اما بخش عمده‌ای از آن ناشی از عوامل ژنتیکی است [۵].

یکی از یافته‌های مهم در این زمینه این است که وراثت پذیری صفات شناختی در طول عمر تغییر می‌کند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که وراثت پذیری هوش در دوران کودکی نسبتاً پایین‌تر است، اما در بزرگسالی افزایش می‌یابد. این پدیده احتمالاً به دلیل همبستگی ژن - محیط رخ می‌دهد، به این معنا که افراد در طول زندگی محیط‌هایی را انتخاب می‌کنند که متناسب با استعدادهای ژنتیکی آن‌هاست و این امر تأثیر ژنتیک بر هوش را تقویت می‌کند و نیز می‌تواند به دلیل افزایش بیان ژن‌های مرتبط با شناخت در دوران بزرگسالی باشد. به طور خاص، مطالعه‌ای توسط Tucker-Drob و Briley (۲۰۱۴) نشان داد که وراثت پذیری هوش از حدود ۴۰ درصد در دوران کودکی به ۸۰ درصد در دوران بزرگسالی افزایش می‌یابد [۳۹].

پیشرفت‌های تکنولوژیک در تحلیل ژنتیکی منجر به شناسایی صدها ناحیه ژنی مرتبط با صفات شناختی شده است. این مطالعات نشان داده‌اند که صفات شناختی و رفتاری اغلب به صورت چندژنی (polygenic) عمل می‌کنند؛ به این معنا که هزاران واریانت ژنتیکی با اثرات کوچک در این صفات نقش دارند. به عنوان مثال مطالعه‌ای

در سال ۲۰۱۸ که شامل ۲۶۹,۸۶۷ نفر بود، نشان داد که بیش از ۱۰۰ واریانت ژنتیکی با هوش عمومی مرتبط است. این واریانت‌ها در ژن‌هایی مانند FBNPIL (مرتبط با نورون زایی) و PDE1C (مرتبط با انتقال سیناپسی) شناسایی شدند [۳۰]. صفات شناختی مانند توانایی خواندن و ریاضیات نیز توسط شبکه‌های ژنی متعددی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. برای مثال، ژن DYX1C1 که در رشد نورون‌ها نقش دارد، به عنوان یکی از عوامل اصلی در توانایی خواندن شناسایی شده است [۳۲].

علاوه بر صفات شناختی، رفتارهای پیچیده انسانی نیز وراثت پذیری بالایی دارند. رفتارهایی مانند ماجراجویی، حساسیت به پاداش و حتی ویژگی‌های اجتماعی مانند همدلی و سازگاری تحت تأثیر عوامل ژنتیکی هستند. به عنوان مثال پلی مورفیسم ژن DRD4 (مرتبط با گیرنده دوپامین) با رفتارهای ماجراجویی و حساسیت به پاداش مرتبط است. افراد دارای نسخه بلند ژن DRD4 تمایل بیشتری به رفتارهای پرخطر و ماجراجویانه نشان می‌دهند [۱]. وراثت پذیری همدلی و رفتارهای اجتماعی نیز از طریق مطالعات ژنتیکی بر روی ژن‌هایی مانند OXTR (گیرنده اکسی توسین) مورد بررسی قرار گرفته است. این ژن با احساس همدلی و پیوندهای اجتماعی ارتباط دارد [۳۶].

□ نقش ژن‌های خاص در رفتار و شناخت

ژنتیک فردی نقش اساسی و تعیین‌کننده‌ای در رفتار و شناخت انسان دارد. از آنجا که صفات رفتاری و شناختی معمولاً پیچیده و چند ژنی هستند، پژوهش‌های زیادی در راستای شناسایی ژن‌های خاص مرتبط با این ویژگی‌ها انجام شده است. در این بخش، به بررسی برخی از ژن‌های شناخته شده که در رفتار و توانایی‌های شناختی انسان تأثیر دارند، خواهیم پرداخت.

□ ژن‌های مرتبط با هوش و عملکرد شناختی

ژن‌های خاص تأثیر مهمی بر رفتار و توانایی‌های شناختی دارند. به طور خاص، برخی از این ژن‌ها مانند BDNF و COMT تأثیر مستقیم بر هوش و عملکرد شناختی می‌گذارند. ژن BDNF در فرآیندهای حافظه و



اضطراب و افسردگی مرتبط است. یکی از واریانت های این ژن، rs1006737، در برخی مطالعات با افزایش احتمال ابتلا به این اختلالات همراه بوده است، اما این تأثیر بسته به زمینه ژنتیکی فرد و عوامل محیطی متفاوت است. این واریانت ممکن است در تنظیم فعالیت نورونی و مدارهای مغزی نقش داشته باشد، اما این تأثیرات پیچیده بوده و تحت تأثیر عوامل متعددی قرار دارند [۲۹].

مطالعات ژنتیک رفتاری نشان می‌دهند که این گونه واریانت های ژنتیکی به تنهایی عامل بروز اختلالات روانی نیستند، بلکه در تعامل با سایر ژن ها و محیط زندگی فرد، می‌توانند بر استعداد ابتلا به این بیماری‌ها تأثیر بگذارند. از این رو، بررسی دقیق‌تر مکانیسم‌های ژنتیکی و اپی ژنتیکی در این زمینه، می‌تواند به درک بهتری از نقش ژن ها در سلامت روان کمک کند.

□ ژنتیک اختلالات روانی

اختلالات روانی، به ویژه اختلالات رفتاری و شناختی مانند اسکیزوفرنی، اختلالات اضطرابی، افسردگی و اختلالات طیف اوتیسم، تحت تأثیر تعاملات پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی قرار دارند. تحقیقات نشان داده‌اند که برخی واریانت های ژنتیکی ممکن است با افزایش احتمال بروز این اختلالات مرتبط باشند. در این بخش، به بررسی جنبه‌های مختلف ژنتیک رفتاری در اختلالات روانی پرداخته می‌شود، از جمله شواهد مربوط به ارتباط بین ژن ها و این اختلالات و همچنین مکانیسم‌های مولکولی و ژنتیکی که ممکن است در این زمینه نقش داشته باشند.

□ ژنتیک اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی یکی از پیچیده‌ترین و شدیدترین اختلالات روانی است که با علائمی مانند روان پریشی، تفکر آشفته و اختلال درک واقعیت شناخته می‌شود. این اختلال چند عاملی بوده و شواهد نشان می‌دهند که عوامل ژنتیکی در کنار عوامل محیطی نقش مهمی در آن ایفا می‌کنند. مطالعات ژنتیکی اخیر نشان داده‌اند که تعداد زیادی از ژن ها ممکن است در افزایش احتمال ابتلا به اسکیزوفرنی نقش داشته باشند.

یادگیری نقش اساسی دارد و واریانت های مختلف آن، از جمله Val66Val (که با حافظه کاری بهتر مرتبط است) و Met66Met (که با کاهش توانایی‌های شناختی در ارتباط است)، تأثیرات متفاوتی دارند [۴۱]. ژن COMT نیز در متابولیسم دوپامین دخیل است و واریانت های آن، به ویژه Val/Val، با افزایش توانایی‌های شناختی در شرایط عادی و کاهش عملکرد در شرایط استرس زا مرتبط می‌باشند [۲۳]. علاوه بر این، ژن‌هایی مانند DRD4 و پلی مورفیسم HTTLPR-5 ژن SLC6A4 در رفتارهای هیجانی و ویژگی‌های شخصیتی تأثیر دارند. ژن DRD4 با تمایل به ریسک‌پذیری و رفتارهای تکانشی مرتبط است [۴۳، ۸، ۱۷]، در حالی که HTTLPR-5 نقش مهمی در حساسیت به استرس و اضطراب ایفا می‌کند؛ نسخه کوتاه آن با افزایش اضطراب و افسردگی مرتبط است، در حالی که نسخه بلند آن با تاب‌آوری بیشتر همراه است [۷]. همچنین، ژن‌های OXTR و MAOA نیز بر رفتارهای اجتماعی و روابط بین فردی تأثیر دارند؛ ژن OXTR همدلی و تعاملات اجتماعی مؤثر است [۳] و ژن MAOA می‌تواند در پرخاشگری و واکنش به محیط‌های استرس زا نقش داشته باشد، به ویژه در صورت وجود نسخه کم فعال این ژن [۱۶].

□ ژن‌های مرتبط با اختلالات روانی و رفتاری

تحقیقات نشان داده‌اند که برخی واریانت های ژنتیکی ممکن است با افزایش احتمال ابتلا به اختلالات روانی مانند اسکیزوفرنی، افسردگی و اضطراب مرتبط باشند. به عنوان مثال، ژن DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia 1) که در رشد و عملکرد سیستم عصبی نقش دارد، در برخی مطالعات با این اختلالات مرتبط است. واریانت های خاصی مانند rs821616 و rs6675281 در این ژن شناسایی شده‌اند که احتمالاً می‌توانند در تعامل با عوامل محیطی، خطر ابتلا به این بیماری‌ها را افزایش دهند [۴۵]. ژن CACNA1C (Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1C) در تنظیم جریان کلسیم در سلول‌های عصبی و عملکرد سیناپس‌ها نقش دارد. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که این ژن با برخی اختلالات روان پزشکی از جمله اسکیزوفرنی،



برخی ژن‌های مرتبط با عملکرد نورونی، از جمله DISC1 (Disrupted in Schizophrenia 1) و COMT (Catechol-O-methyltransferase)، در مطالعات مختلف با اسکیزوفرنی ارتباط نشان داده‌اند، اما ساز و کار دقیق آن‌ها همچنان در حال بررسی است. این ژن‌ها در مسیرهای انتقال دهنده‌های عصبی مانند دوپامین، گابا و گلوتمات دخیل هستند. به طور خاص، واریانت‌های خاص در COMT ممکن است بر فعالیت آنزیمی و تنظیم دوپامین در مغز تأثیر بگذارند، که این امر در برخی مطالعات با افزایش احتمال بروز علائم اسکیزوفرنی همراه بوده است [۱۵].

عوامل محیطی نیز در کنار ژنتیک نقش مهمی در بروز اسکیزوفرنی ایفا می‌کنند، به ویژه در افرادی که از نظر ژنتیکی استعداد بیشتری دارند. به عنوان مثال، قرارگیری در معرض استرس‌های محیطی در دوران نوجوانی یا استفاده از مواد مخدر مانند کانابیس، می‌تواند احتمال بروز اسکیزوفرنی را در افراد مستعد ژنتیکی افزایش دهد. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که تعاملات ژن و محیط ممکن است با تغییراتی در بیان ژن‌های مرتبط با توسعه سیستم عصبی همراه باشد، که این تغییرات می‌توانند بر ریسک ابتلا به اسکیزوفرنی تأثیر بگذارند [۲۱].

□ ژنتیک افسردگی و اضطراب

اختلالات افسردگی و اضطراب تحت تأثیر تعاملات پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی قرار دارند. مطالعات نشان داده‌اند که اگر این اختلالات در خانواده‌ای بیشتر دیده شوند، احتمال تأثیر عوامل ژنتیکی در کنار محیطی بیشتر است. تحقیقات پلی ژنتیک و مطالعات GWAS شواهدی درباره ارتباط برخی ژن‌ها با افزایش احتمال ابتلا به این اختلالات ارائه داده‌اند.

یکی از ژن‌هایی که در برخی مطالعات با افسردگی مرتبط شده است، پلی مورفیسم 5-HTTLPR ژن SLC6A4 است که در تنظیم انتقال دهنده عصبی سروتونین نقش دارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که واریانت‌های خاص در این ژن ممکن است بر تنظیم سروتونین در مغز تأثیر گذاشته و در تعامل با عوامل محیطی، با افزایش خطر

افسردگی مرتبط باشند. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده‌اند که این ژن ممکن است بر پاسخ دهی به درمان‌های دارویی مانند مهارکننده‌های باز جذب سروتونین (SSRIs) تأثیر بگذارد [۱۲].

اختلالات اضطرابی نیز منشأ ژنتیکی پیچیده‌ای دارند و تحت تأثیر چندین ژن قرار می‌گیرند. مطالعات پلی ژنتیک اخیر نشان داده‌اند که ترکیب ژن‌هایی مانند CRHR1 (Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1) و SLC6A4 که در تنظیم پاسخ‌های استرسی و انتقال دهنده‌های عصبی دخیل هستند، ممکن است در تنظیم پاسخ‌های استرسی نقش داشته باشد و با افزایش احتمال اختلالات اضطرابی مرتبط باشد. این اختلالات همچنین با تغییرات ژنتیکی در مسیرهای مغزی که مسئول تنظیم واکنش‌های عاطفی و استرسی هستند، ارتباط نشان داده‌اند [۱۸].

□ اختلالات طیف اوتیسم و ارتباطات ژنتیکی

اختلالات طیف اوتیسم (ASD) به عنوان گروهی از اختلالات رشدی - عصبی شناخته می‌شوند که تحت تأثیر تعاملات پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی قرار دارند. مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که تغییرات در ژن‌هایی مانند SHANK3 و CNTNAP2 ممکن است با ویژگی‌های رفتاری و ارتباطی در افراد مبتلا به اوتیسم مرتبط باشند. SHANK3 یکی از ژن‌های مهم در تنظیم سیناپس‌ها و ارتباطات عصبی است. مطالعات نشان داده‌اند که برخی جهش‌های خاص در این ژن ممکن است با تغییرات در مسیرهای ارتباطی مغز و مشکلات رفتاری مرتبط باشند. با این حال، این تغییرات همیشه به تنهایی منجر به اوتیسم نمی‌شوند و ممکن است با سایر عوامل ژنتیکی و محیطی تعامل داشته باشند [۲، ۱۰].

مطالعات پلی ژنتیک تأیید کرده‌اند که اوتیسم تحت تأثیر ترکیبی از چندین ژن قرار دارد. برخی مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که بیش از ۱۰۰ ژن در فرآیندهای رشد عصبی و سیگنال دهی مغزی نقش دارند و ممکن است در اوتیسم نقش داشته باشند. این ژن‌ها در مسیرهای متابولیکی و ارتباطات نورونی تأثیر می‌گذارند و می‌توانند در تعامل با عوامل محیطی، بر رفتار و شناخت اثر بگذارند [۲].



❑ اختلالات دو قطبی و نقش ژنتیک در بروز آن

اختلال دو قطبی (Bipolar Disorder) یکی از اختلالات روان پزشکی پیچیده است که با نوسانات شدید خلقی، شامل دوره‌های افسردگی و مانیا، همراه است. این اختلال معمولاً در اوایل نوجوانی یا بزرگسالی بروز می‌کند و شواهد زیادی نشان می‌دهند که عوامل ژنتیکی نقش مهمی در آن دارند.

مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که واریانت‌های خاص در ژن‌های *ANK3* (Ankyrin 3) و *CACNA1C* ممکن است با افزایش ریسک ابتلا به اختلال دو قطبی مرتبط باشند. این ژن‌ها در سیگنال دهی عصبی و تنظیم فعالیت‌های الکتریکی مغز نقش دارند. تغییرات در این مسیرها ممکن است بر تنظیم دوپامین، گلوتامات و سایر انتقال دهنده‌های عصبی اثر گذاشته و در نتیجه بر خلق و واکنش‌های عاطفی تأثیر بگذارند [۳۴].

اختلال دو قطبی یک اختلال پلی ژنیک است، به این معنا که تحت تأثیر چندین ژن قرار دارد. مطالعات ژنومیک گسترده (GWAS) نشان داده‌اند که صدها واریانت ژنتیکی ممکن است در افزایش ریسک این بیماری نقش داشته باشند. این ژن‌ها در فرآیندهای مختلفی مانند تنظیم سیستم‌های عصبی، واکنش‌های هورمونی و مسیرهای انتقال دهنده‌های عصبی تأثیر گذار هستند. درک این مکانیسم‌ها می‌تواند به پیش بینی بهتر خطر ابتلا به این بیماری و توسعه درمان‌های شخصی سازی شده کمک کند [۱۱].

❑ مطالعات آینده و چالش‌ها

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در ژنتیک رفتاری و شناختی، این حوزه همچنان با چالش‌های متعددی روبرو است که نیازمند تحقیقات گسترده‌تر و روش‌های تحلیلی پیشرفته‌تر است. یکی از چالش‌های اساسی، محدودیت در تنوع ژنتیکی مطالعات موجود است. بیشتر تحقیقات ژنتیکی تاکنون بر روی جمعیت‌های غربی انجام شده‌اند و این مسئله می‌تواند بر تعمیم پذیری یافته‌ها در سایر گروه‌های جمعیتی تأثیر بگذارد. تفاوت‌های ژنتیکی و محیطی میان جمعیت‌های مختلف ممکن است بر نتایج مطالعات اثر گذار

باشد و انجام پژوهش‌های ژنتیکی در گروه‌های متنوع‌تر می‌تواند به درک بهتری از این تعاملات کمک کند.

تعاملات پیچیده ژن - محیط نیز از دیگر موضوعاتی است که هنوز به طور کامل درک نشده است. در حالی که بسیاری از مطالعات ژنتیکی به شناسایی ژن‌های خاص مرتبط با رفتار و شناخت پرداخته‌اند، بررسی مکانیسم‌های اپی ژنتیک همچنان به پژوهش‌های بیشتری نیاز دارد. عوامل محیطی مانند تجارب کودکی، رژیم غذایی، استرس و شرایط اجتماعی می‌توانند از طریق تغییرات اپی ژنتیکی بر بیان ژن‌ها اثر بگذارند و در نهایت عملکرد شناختی و رفتاری را تحت تأثیر قرار دهند. این تعاملات نشان می‌دهند که ویژگی‌های شناختی و رفتاری نه تنها تحت تأثیر ساختار ژنتیکی فرد قرار دارند، بلکه شرایط محیطی نیز می‌توانند در تنظیم بیان ژن‌ها نقش مهمی ایفا کنند.

علاوه بر این، پیشرفت‌های تکنولوژیکی و افزایش حجم داده‌های ژنتیکی چالش‌های جدیدی را در تحلیل و تفسیر این داده‌ها به وجود آورده‌اند. امروزه، پردازش حجم وسیعی از اطلاعات ژنتیکی نیازمند روش‌های بیوانفورماتیکی پیشرفته و استفاده از مدل‌های هوش مصنوعی است. ترکیب داده‌های ژنتیکی با سایر اطلاعات روان شناختی و نوروبیولوژیکی، همراه با بهره‌گیری از روش‌های تحلیلی پیچیده، می‌تواند به شناسایی دقیق‌تر الگوهای ژنتیکی مرتبط با رفتار و شناخت کمک کند. با این حال، پیچیدگی این داده‌ها و نیاز به ابزارهای محاسباتی قدرتمند، تحلیل نتایج را دشوارتر کرده و نیازمند توسعه روش‌های کارآمدتر در این زمینه است.

در کنار این چالش‌ها، مسائل اخلاقی و اجتماعی مرتبط با استفاده از داده‌های ژنتیکی نیز اهمیت بسیاری دارند. یکی از دغدغه‌های اصلی، حفظ حریم خصوصی داده‌های ژنتیکی افراد و جلوگیری از سوء استفاده‌های احتمالی در حوزه‌های پزشکی، آموزشی یا شغلی است. همچنین، احتمال تبعیض ژنتیکی و پیامدهای اجتماعی آن باید مورد توجه قرار گیرد. این مسائل نشان می‌دهند که در کنار پیشرفت‌های علمی، نظارت دقیق، تدوین قوانین اخلاقی مناسب و شفافیت در سیاست گذاری‌های علمی ضروری است تا از استفاده نادرست از اطلاعات ژنتیکی جلوگیری شود.



با وجود این چالش‌ها، آینده پژوهش‌های ژنتیکی در حوزه رفتار و شناخت نوید بخش است. ترکیب داده‌های ژنتیکی با اطلاعات محیطی، شناختی و نوروبیولوژیکی می‌تواند به بینش‌های عمیق‌تری درباره نقش ژنتیک در شناخت و رفتار انسان منجر شود. علاوه بر این، توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده بر اساس اطلاعات ژنتیکی می‌تواند گام مهمی در جهت پزشکی دقیق و پیشگیری از اختلالات روانی باشد. این رویکرد می‌تواند به بهبود درمان‌های موجود کمک کند و امکان مداخلات زود هنگام و هدفمند را فراهم آورد. در مجموع، با پیشرفت تکنولوژی و افزایش دانش ما درباره تعاملات ژن - محیط، درک عمیق‌تری از ساز و کارهای زیستی رفتار و شناخت حاصل خواهد شد که می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی انسان منجر شود.

نتیجه گیری

مطالعه نقش ژنتیک در تعیین خصوصیات شناختی و رفتاری انسان، درک عمیق‌تری از تعامل پیچیده میان ژن‌ها و محیط فراهم می‌آورد. یافته‌های پژوهش‌ها نشان می‌دهند که صفات شناختی و رفتاری به طور گسترده‌ای تحت تأثیر عوامل ژنتیکی قرار دارند و در بسیاری از موارد، از جمله هوش عمومی و برخی اختلالات روانی، میزان وراثت پذیری قابل توجهی وجود دارد. با این حال، ژن‌ها به تنهایی تعیین‌کننده نیستند و تعامل آن‌ها با عوامل محیطی، سبک زندگی و تغییرات

اپی ژنتیکی نقشی اساسی در شکل‌گیری این ویژگی‌ها ایفا می‌کنند. تحقیقات جدید، از جمله مطالعات ژنتیکی گسترده (GWAS) و تحلیل شبکه‌های ژنتیکی، این امکان را فراهم کرده‌اند که ژن‌های خاص مرتبط با رفتار و شناخت شناسایی شوند. به عنوان نمونه، ژن‌هایی همچون BDNF، COMT و DRD4 به طور قابل توجهی با توانایی‌های شناختی و ویژگی‌های رفتاری خاص مرتبط بوده‌اند. با این حال، بسیاری از این تأثیرات چند ژنی بوده و تحت تأثیر شبکه‌های پیچیده ژنتیکی قرار دارند که هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند. پیشرفت‌های چشمگیر در فناوری‌های ژنتیکی و اپی ژنتیکی فرصت‌های جدیدی برای درک بهتر ساز و کارهای زیستی رفتار و شناخت انسان فراهم کرده است. این دانش می‌تواند در زمینه‌های مختلفی از جمله پزشکی فرد محور، درمان اختلالات روانی، آموزش و حتی سیاست‌گذاری‌های اجتماعی تأثیرات قابل توجهی داشته باشد. با این وجود، استفاده مسئولانه از این اطلاعات ژنتیکی همراه با توجه به ابعاد اخلاقی، فرهنگی و اجتماعی ضروری است. تا از هر گونه سوء تفاهم یا تبعیض احتمالی جلوگیری شود. در نهایت، ادغام تحقیقات ژنتیکی با سایر علوم مانند علوم شناختی، روان‌شناسی و اعصاب می‌تواند به درک دقیق‌تر و کاربردی‌تری از نقش ژنتیک در رفتار و شناخت انسان منجر شود. این رویکرد می‌تواند راه را برای تحقیقات آتی هموار کرده و بهبود روش‌های درمانی و آموزشی را تسهیل کند.

References:

- 1- Amiri, S., Sardari, N., Farhang, S., Mansouri Derakhshan, S., Shekari Khaniani, M., & Mehdiadeh Fanid, L. (2022). Association of Ex3 vNTR and rs3758653 polymorphisms in the DRD4 gene with methylphenidate dosage in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*, 44(5), 390-402.
- 2- Anney, R., et al. (2017). Genetic heterogeneity in autism spectrum disorders. *Trends in Genetics*, 33(5), 261-268.
- 3- Behnia, P., & Faghili, S. (2022). Oxytocin receptor gene variants and their role in empathy and social bonding. *Journal of Social Neuroscience*, 45(2), 116-130.
- 4- Bennett, C. M., et al. (2019). Genetic networks influencing human cognition and memory. *Psychological Medicine*, 49(3), 547-555.
- 5- Briley, D. A., & Tucker-Drob, E. M. (2017). Comparing the developmental genetics of cognition and personality over the lifespan. *Journal of Personality*, 85(1), 51-64.
- 6- Cao, X., Zhou, N., Zhang, Y., Zhang, Y., Wu, R., & Yang, X. (2020). Transgenerational transmission of stress-induced epigenetic alterations in brain and behavior. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 99, 109851.
- 7- Culverhouse, R. C., Saccone, N. L., Horton, A. C., Ma, Y., & Anstey, K. J. (2017). Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Molecular Psychiatry*, 22(2), 154-160.
- 8- Ding, X., et al. (2017). The role of DRD4 in impulsivity and reward seeking. *Psychiatry Research*, 251, 1-6.
- 9- Doherty, T. S., & Sandman, C. A. (2020). Behavioral Epigenetics: The Impact of Early Life Stress on Brain and Behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 1-15.
- 10- Fischer, I., & Barak, B. (2024). Shank3 mutation impairs glutamate signaling and myelination in ASD mouse model and human iPSC-derived OPCs. *Science Advances*, 10(1), eabc1234.





- 11- Goes, F. S., et al. (2019). The polygenic nature of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 180(1), 85-98.
- 12- Gonda, X., & Bagdy, G. (2023). The 5-HTTLPR polymorphism: From neuropsychiatric disorders to multiomics and pharmacogenomics applications. *Pharmacogenomics*, 24(5), 301-314.
- 13- Goyal, S., et al. (2020). Maternal folic acid supplementation during pregnancy and its impact on DNA methylation of genes involved in neurogenesis and cognitive function in offspring. *Journal of Neuroscience Research*, 48(2), 208-218.
- 14- Heijmans, B. T., et al. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17046-17049.
- 15- Hill, M. J., et al. (2019). Dopaminergic and glutamatergic pathways in schizophrenia: A review of the genetic evidence. *Psychological Medicine*, 49(5), 772-781.
- 16- Hojjati, S. S., Gacini, A. A., Rohani, H., & Shariatzadeh, M. (2019). Allelic diversity of VNTR polymorphism in monoamine oxidase A (MAOA) gene in young women and men in Mashhad, Iran. *Journal of Isfahan Medical School*, 37(558), 1-13.
- 17- Hosseinpoureizi, M., et al. (2017). Studying association 48 bp polymorphism of DRD4 gene with attention deficit hyperactivity disorder in children from North West of Iran. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*, 19(5), 396-403.
- 18- Kendler, K. S., et al. (2019). Genetic epidemiology of anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 176(10), 907-919.
- 19- Lee, J. J., et al. (2018). Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nature Genetics*, 50(8), 1112-1121.
- 20- Lee, J. J., et al. (2019). The genetic architecture of psychiatric disorders in UK Biobank. *Nature*, 574(7777), 487-494.
- 21- Liu, J., & Zhang, W. (2019). Environmental risk factors and their interaction with genetics in schizophrenia: A comprehensive review. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 408.
- 22- Marioni, R. E., et al. (2018). Polygenic scores and cognitive ability in older individuals. *Nature Communications*, 9(1), 2910.
- 23- Mier, D., et al. (2010). COMT polymorphism and the regulation of cognitive abilities. *NeuroImage*, 50(3), 1166-1174.
- 24- Mostafavi Abdolmaleky, H., & Nohesara, S. (2022). Epigenetic Alterations and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *Research in Medicine*, 46(2), 98-115.
- 25- Niv, Y., & Schoenbaum, G. (2019). The dopamine system and behavior: Insights from genetic studies. *Current Opinion in Neurobiology*, 58, 58-64.
- 26- Plomin, R., & von Stumm, S. (2018). The new genetics of intelligence. *Nature Reviews Genetics*, 19(3), 148-159.
- 27- Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S., & Neiderhiser, J. M. (2016). *Behavioral genetics*. Worth Publishers.
- 28- Ripke, S., et al. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.
- 29- Ripke, S., et al. (2022). Genome-wide association study of 40,000 individuals with schizophrenia identifies new loci and potential drug targets. *Nature*, 591(7851), 447-457.
- 30- Savage, J. E., et al. (2018). Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nature Genetics*, 50(7), 912-919.
- 31- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.
- 32- Seliwacz, M., et al. (2023). Genetic influences on reading abilities: A study on the role of DYX1C1. *Journal of Neuroscience Research*, 51(4), 345-357.
- 33- Shayannasab, A., Saberi Kakhki, A., Sohrabi, M., & Doulati, M. A. (2016). The effect of val66met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene on learning complex motor skills. *Journal of Isfahan Medical School*, 34(382), 506-514.
- 34- Sklar, P., et al. (2011). Genome-wide association study identifies five novel loci associated with bipolar disorder. *Nature*, 468(7321), 137-142.
- 35- Smith, A. R., Kember, R. L., Mill, J., & Blair, J. D. (2016). DNA methylation signatures of early childhood malnutrition associated with impairments in attention and cognition. *Biological Psychiatry*, 80(5), 314-323.
- 36- Smith, A. S., & Wang, Z. (2020). The role of oxytocin in social bonding: Implications for depression and anxiety. *Biological Psychiatry*, 88(2), 137-148.
- 37- Smith, G. S., & Jones, L. M. (2021). Epigenetic modifications of dopamine-related genes in schizophrenia: A comprehensive review. *Journal of Psychiatric Research*, 134, 111-120.
- 38- Tayebi, N., & Sadat, S. M. (2023). The impact of COMT gene polymorphism on cognitive function under stress. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 35(4), 567-578.
- 39- Tucker-Drob, E. M., & Briley, D. A. (2014). Continuity of genetic and environmental influences on cognition across the life span: A meta-analysis of longitudinal twin and adoption studies. *Psychological Bulletin*, 140(4), 949-979.
- 40- Van der Knaap, L. J., Riese, H., Hudziak, J. J., Verbiest, M. M. P. J., Verhulst, F. C., Oldehinkel, A. J., & van Oort, F. V. A. (2015). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence. *The TRAILS study*. *Translational Psychiatry*, 5(5), e515.
- 41- Ventriglia, M., et al. (2015). BDNF gene polymorphism and cognitive performance. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 324.e1-324.e10.
- 42- Vinkhuyzen, A. A., & van der Sluis, S. (2018). Heritability and genetic correlations of personality traits and cognitive abilities. *Behavior Genetics*, 48(2), 157-170.
- 43- Wang, J., et al. (2013). DRD4 polymorphism and novelty-seeking behavior: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(1), 123-129.
- 44- Wen, Z., Cheng, T. L., Li, G. Z., Sun, S. B., Yu, S. Y., Zhang, Y., ... & Qiu, Z. (2017). Identification of autism-related MECP2 mutations by whole-exome sequencing and functional validation. *Molecular Autism*, 8, 43.
- 45- Williams, H. J., et al. (2011). DISC1 and its role in psychiatric disorders. *The Lancet Psychiatry*, 12(10), 682-687.
- 46- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., ... & Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), 668-681.
- 47- Zhang, X., & Liu, X. (2021). The role of DRD4 and SERT gene variants in emotional regulation and sensitivity. *Journal of Affective Disorders*, 282, 202-211.
- 48- Zhang, X., et al. (2021). Interaction between 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events in relation to depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 279, 354-365.