

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.1

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ

© 2019 г. С. Б. Малых^{1,4, *}, А. С. Малых^{2,4}, А. С. Карунас^{3, **},
Р. Ф. Еникеева³, Ю. Д. Давыдова³, Э. К. Хуснутдинова^{3,4}

¹Психологический институт Российской академии образования, Москва, 125009 Россия

²Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва, 115409 Россия

³Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

⁴Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, кафедра психологии труда
и инженерной психологии, Москва, 119991 Россия

*e-mail: malykhsb@mail.ru

**e-mail: carunas@list.ru

Поступила в редакцию 20.08.2018 г.

После доработки 08.10.2018 г.

Принята к публикации 22.01.2019 г.

Представлен обзор результатов молекулярно-генетических исследований когнитивных способностей. До настоящего времени в этих исследованиях обнаружено небольшое количество генов, ответственных за нормальное когнитивное функционирование, несмотря на активное проведение анализов генов-кандидатов, полногеномных анализов ассоциации и анализов сцепления. Необходимо иметь в виду, что даже в тех случаях, когда генетические варианты статистически значимо ассоциированы с когнитивными фенотипами, размеры эффекта, как правило, очень малы (1–2%). Однако выполненные в последние несколько лет крупномасштабные генетические исследования значительно расширили знания о молекулярных основах когнитивных способностей человека и позволили объяснить до 20% из 50% наследуемости интеллекта.

Ключевые слова: гены-кандидаты, когнитивные способности, полногеномный анализ ассоциаций, однонуклеотидные полиморфные варианты.

DOI: 10.1134/S0016675819070117

Когнитивные характеристики человека (интеллект, память, внимание, скорость переработки информации и др.) в значительной степени варьируют в популяции. Интеллект играет большую роль в жизненных достижениях каждого человека, таких как образование, материальное и психологическое благополучие, здоровье, продолжительность жизни и т.д. Несмотря на данные о высокой наследуемости этих способностей (30–80%), малоизвестно о генетических механизмах, вовлеченных в когнитивное функционирование [1]. Однако широко принят тот факт, что в основе когнитивных способностей лежит полигенный механизм, причем каждый генетический фактор имеет крайне небольшой размер эффекта [1]. В полногеномном анализе ассоциаций, выполненном Davies с соавт. [2], было впервые показано, что распространенные генетические варианты объясняют 40–50% вариации интеллекта у человека.

Когнитивные способности широко изучаются с помощью метода генов-кандидатов. Наиболее активно исследуются гены рецептора дофамина *D2 (DRD2)*, катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) и нейротрофического фактора мозга (*BDNF*). Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что они играют важную роль в биологическом обеспечении познавательных процессов. Другие возможные гены-кандидаты для общего интеллекта (“g”, general intelligence) включены в регуляцию различных метаболических путей, например гены, участвующие в сигнальных путях инсулина, или регуляторы жирового и углеводного обмена, вовлеченные в когнитивные изменения при старении [3].

Перспективным и наиболее активно применяемым в последние годы подходом к изучению сложных признаков является полногеномный анализ ассоциаций (GWAS). В рамках этого подхода осуществляется сканирование всего генома человека с целью поиска ассоциированных гене-

тических маркеров, не опираясь на какие-либо предварительно выдвинутые гипотезы. Подход GWAS представляет собой мощное средство поиска генетических вариантов с небольшими эффектами, основанное на одновременном изучении ассоциации сотен тысяч полиморфных вариантов с признаками или расстройствами (<http://www.genome.gov/gwastudies>; <http://www.gwascentral.org>).

Несмотря на многочисленность выполненных исследований генов-кандидатов, полногеномных анализов ассоциации и анализов сцепления, пока было обнаружено небольшое количество генов, ответственных за нормальное когнитивное функционирование (например, *ALDH5A1*, *APOE*, *COMT*, *BDNF*, *DCLK1*) [1, 2]. Следует также отметить, что даже тогда, когда генетические варианты статистически значимо ассоциированы с когнитивными фенотипами, размеры эффекта, как правило, очень малы (1–2%). Однако выполненные в последние несколько лет крупномасштабные генетические исследования когнитивных способностей позволили раскрыть новые факторы, ассоциированные с интеллектом, которые позволяют объяснить до 20% из 50% наследуемости интеллекта [4]. В настоящей статье представлен обзор современных исследований молекулярно-генетических основ когнитивных способностей.

ИНТЕЛЛЕКТ

Интеллект, как известно, в значительной степени испытывает влияния генетических факторов [4]. К настоящему времени проведено множество исследований полиморфных вариантов генов-кандидатов и более 10 полногеномных исследований когнитивных способностей, последние из которых подчеркивают важность крупномасштабных выборок и репликации результатов [<http://www.ebi.ac.uk/gwas>].

В одном из первых GWAS-исследований, направленных на поиск генетических маркеров общего интеллекта, было проанализировано более 500 тысяч однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP) у 7089 семилетних детей из Англии и Уэльса. В результате было обнаружено несколько SNP, ассоциированных с когнитивными способностями (rs1378810, rs174455, rs7195954, rs11691504, rs1378810), однако только для одного из них, rs1378810, ассоциация была значимой после поправки на множественность сравнений (5% FDR). Данный полиморфный вариант локализован в 3'-нетранслируемой области гена *DNAJC13* (3q22.1), кодирующего белок теплового шока DnaJ (Hsp40), локализованный на мембране эндосомальной системы, где он играет роль в образовании и транспорте везикул [5].

Опубликованное в 2011 г. GWAS-исследование 549692 SNP у 3511 неродственных взрослых инди-

видов европейского происхождения с детально описанными когнитивными признаками показало, что интеллект человека является высоконаследуемым и полигенным. Авторы разработали аддитивную модель, включающую все изученные ранее SNP, согласно которой 40% вариаций кристаллизованного интеллекта (gC, способность применять полученные знания) и 51% различий флюидного интеллекта (gF, способность рассуждать в новых ситуациях) между индивидами объясняются влиянием генетических факторов [2]. Кроме того, в данном GWAS-исследовании была обнаружена ассоциация полиморфного варианта гена, кодирующего формин-связывающий белок (*FNBP1L*), с флюидным интеллектом. Ген *FNBP1L* демонстрирует высокий уровень экспрессии в нейронах, в частности нейронах гиппокампа, участвует в процессе развития мозга и регулирует нейрональную морфологию. Позднее ассоциация полиморфного варианта гена *FNBP1L* с уровнем интеллекта ($p = 0.003$) также была выявлена в GWAS-исследовании на выборке из 17989 детей в возрасте 6–18 лет [6]. Кроме того, в данном исследовании было показано, что общий эффект SNP может объяснять 22–46% фенотипической вариации детского интеллекта.

В полногеномном анализе ассоциации 554225 SNPs с флюидным (gF) и кристаллизованным (gC) интеллектом, выполненном на гомогенной выборке из Норвегии (в возрасте от 18 до 79 лет) и независимой выборке из 3511 здоровых индивидов европейского происхождения, были показаны различия gF и gC на генетическом уровне и идентифицированы функциональные пути, заслуживающие дальнейшего изучения [7]. Наиболее статистически значимые ассоциации с кристаллизованным интеллектом были обнаружены по генам, вовлеченным в синаптическую и долгосрочную депрессию. По флюидному интеллекту ассоциации были более значимы по генам, которые контролируют количество, морфологию и целостность нейронов и синапсов, влияя, таким образом, на качество и эффективность нейронной сигнализации.

К одной из самых популярных и быстро развивающихся методик системной интеграции результатов отдельных научных исследований сегодня относится методика метаанализа, результаты которой значительно расширили знания о молекулярно-генетических основах интеллекта человека. Так, метаанализ GWAS-исследований, посвященных изучению интеллекта (в рамках консорциума CHARGE (The Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology)), где приняли участие более 53 тыс. индивидов европейского происхождения из 31 популяции в возрасте от 45 лет и старше, выявил 13 статистически значимых SNP, расположенных в трех геномных областях: 6q16.1, 14q12 и 19q13.32. Наибольший эффект в каждой из

областей показали rs10457441 (расположенный на расстоянии 100 тыс. пн от гена *MIR2113*), rs17522122 (*AKAP6/NPAS3*) и rs10119 (*APOE/TOMM40*) соответственно [8]. Кроме того, была обнаружена значимая ассоциация полиморфного варианта гена, кодирующего негистоновый хромосомный белок HMG-14 (*HMG1*), локализованного в хромосомной области 21q22.2. Эти области и расположенные в них гены, как показано ранее, ассоциированы с различными нейropsychиатрическими фенотипами: область 19q13.32 – с болезнью Альцгеймера (AD) и когнитивным старением, области 6q16.1, 14q12 и ген *HMG1* – с развитием мозга, неврологическими функциями, психиатрическими заболеваниями и уровнем образования [8].

В 2017–2018 гг. были опубликованы результаты нескольких крупномасштабных метаанализов GWAS когнитивных способностей. В исследовании Trampush с соавт. [9] был выполнен метаанализ GWAS ~8 млн SNP с общими когнитивными способностями (“g” фактор) у 35298 здоровых людей европейского происхождения из 24 выборок (в рамках консорциума по когнитивной геномике COGENT (Cognitive Genomics Consortium)). В результате данного метаанализа были обнаружены два ранее неописанных однонуклеотидных полиморфных варианта: rs76114856 в гене *CENPO* (2p23.3) и rs6669072 вблизи гена длинной некодирующей РНК *LOC105378853* (RP4-665J23.1, 1p22.2). Наибольший интерес представляет ген *CENPO*, кодирующий компонент интерфазного центромерного комплекса, ассоциированный с когнитивными характеристиками и высокоэкспрессируемый в базальных ганглиях и таламусе мозга человека. Показано, что аллель rs76114856*Т гена *CENPO* ассоциирован со снижением познавательной способности. Стоит отметить, что в данной работе также были реплицированы результаты, ранее полученные консорциумом CHARGE. Так, было обнаружено, что ген *NPAS3* (14q12) играет роль в нейроразвитии, а нарушения этого гена связаны с фенотипами психиатрических заболеваний и умственной отсталости.

В метаанализе GWAS когнитивных способностей, включающем более 70 тыс. индивидов (78308) из 13 различных популяций европейского происхождения, было проанализировано более 12 млн SNP [10]. Результаты анализа выявили 336 ассоциированных с общим интеллектом SNP, расположенных в 18 геномных локусах, 15 из которых были описаны впервые. Идентифицированные гены преимущественно экспрессируются в головном мозге и вовлечены в регуляцию клеточного развития. Одну из самых значимых генетических ассоциаций с интеллектом показал rs2490272, расположенный в интронной области гена *FOXO3*. Этот ген является частью системы инсулин/инсулиноподобного фактора роста, который принимает участие в запуске апоптоза, в

том числе и гибели нейронов в результате окислительного стресса. Результаты данной работы объяснили 4.8% фенотипической вариации уровня интеллекта.

В последующем метаанализе GWAS когнитивных способностей было проанализировано более 9 млн SNP у ~280 тыс. индивидов европейского происхождения из 16 независимых выборок, в том числе британского биобанка (UK Biobank), консорциумов CHARGE и COGENT [11]. В этом исследовании с использованием разнообразных молекулярных методов (позиционное клонирование, картирование локусов количественных признаков (eQTL), картирование взаимодействий белков хроматина с геномом, анализ ассоциаций на основе генов) были идентифицированы 206 значимых геномных локусов (191 новый), 1041 ген (963 новых). Авторами выявлено накопление обнаруженных генетических эффектов в консервативных и кодирующих областях генома, а также обнаружены 89 несинонимичных экзонных вариантов, ассоциированных с когнитивными функциями. Установлено, что ассоциированные гены активно экспрессируются в мозге, участвуют в нейрогенезе и дифференциации нейронов. Наиболее сильная ассоциация и наивысшая наблюдаемая вероятность патогенного эффекта показаны для миссенс-мутации в гене *SLC39A8* (rs13107325), кодирующем трансмембранный транспортер двухвалентных катионов [11]. Полученные результаты позволили объяснить 5.4% дисперсии интеллекта в независимых выборках. Кроме того, авторами было подтверждено наличие выраженной корреляции генетических маркеров интеллекта с маркерами таких нейropsychиатрических заболеваний, как болезнь Альцгеймера, шизофрения и др.

В одном из последних метаанализов были объединены когнитивные и генетические данные выборок консорциумов CHARGE, COGENT и UK биобанка (всего 300486 человек в возрасте от 16 до 102 лет) [12]. В результате было обнаружено 148 независимых геномных локусов, ассоциированных с интеллектом “g”. Наибольшую статистическую значимость показали гены *SGCZ*, *ATXN1*, *MAPT*, *AUTS2* и *P2RY6*, а также полиморфные варианты, ассоциированные с невропсихическими расстройствами, нейродегенеративными и психическими заболеваниями. Всего было обнаружено 709 генов, значимо ассоциированных с фактором “g”, большая часть которых экспрессируется в головном мозге и принимает участие в регуляции нейрогенеза. Результаты анализа ассоциаций предсказали до 4% фенотипической вариации когнитивных функций в независимых выборках. Метаанализ выявил значительное перекрытие генетических маркеров фактора “g” и маркеров скорости обработки информации,

а также многих показателей здоровья, включая долголетие [12].

УРОВЕНЬ ОБРАЗОВАНИЯ

Интеллект, или фактор “g”, фенотипически и генетически коррелирует со многими признаками, включая широкий спектр физических и психических характеристик здоровья. На настоящий момент выявлено несколько воспроизводимых генетических маркеров, ассоциированных с интеллектом и близкими фенотипами, такими как уровень образования. На уровень образования значительно влияют социальные и другие факторы окружающей среды, но по оценкам генетические факторы составляют как минимум 20% вариации этого показателя у отдельных лиц. Loat с соавт. [13] на выборке, включающей 621 ребенка из Англии и Уэльса, обнаружили обратную связь между длиной аллеля с тринуклеотидными повторами гена *FMRI* и когнитивными способностями у мальчиков. Значимые отрицательные корреляции с невербальными способностями наблюдались в 4-летнем возрасте ($p = 0.048$), с академической успеваемостью по математике ($p = 0.003$) и английским языком ($p = 0.011$) – в 7-летнем [13].

В полногеномном исследовании, проведенном на выборке, включающей 101069 участников из 42 европейских популяций, были обнаружены ассоциации трех однонуклеотидных полиморфных локусов (rs9320913 (6q16.1, рядом с геном *MIR23*), rs11584700 (1q32.1, в гене *LOC105371692*), rs4851266 (2q11.1, рядом с геном *AFF3*)) с уровнем образования у взрослых [14]. Авторами этой работы также было выполнено репликативное исследование на выборке из 25490 человек, подтвердившее значимость ассоциации rs9320913, rs11584700, rs4851266 с уровнем образования. Кроме того, rs9320913 объяснял 0.022% фенотипической вариации в уровне образования [14]. Описанные выше SNP были изучены позднее в английской и китайской популяциях [15, 16]. Ward с коллегами в 2014 г. обнаружили ассоциацию rs9320913 с уровнем успешности в английском языке и математике у детей в возрасте 13–14 лет, причем данный полиморфный локус объяснял 0.018% фенотипической вариации в уровне знания английского языка и 0.01% – в математике, что сопоставимо с предыдущим исследованием. В работе, посвященной изучению тех же полиморфных локусов в китайской популяции, авторы расширили количество поведенческих переменных, потенциально связанных с этими SNP (rs9320913 был заменен на сцепленный с ним rs12202969, $R^2 = 0.96$) [16]. Анализ отдельных SNP показал значимую ассоциацию между rs4851266 и языковыми способностями (распознавание ки-

тайских слов), а также между rs12202969 и страхом негативной оценки и математическими способностями. Полигенная оценка на основе этих трех SNP также показала их статистически значимую ассоциацию с математическими и языковыми способностями. В частности, аллели, ассоциированные с более высоким уровнем образования, были также ассоциированы с меньшим страхом негативной оценки и более высокими математическими и языковыми способностями [16]. Rietveld с коллегами, впервые описавшие ассоциации локусов rs9320913, rs11584700 и rs4851266 с уровнем образования, проанализировали 69 SNP, ранее ассоциированных с успешностью в обучении. В результате данного исследования были обнаружены 12 полиморфных вариантов, ассоциированных с когнитивными характеристиками, наиболее значимые из которых располагались в генах *KNCMA1*, *NRXN1*, *POU2F3* и *SCRT*. Известно, что все эти гены принимают участие в регуляции баланса между глутамат- и ГАМК-ергической системами, что подтверждает теорию участия синаптической пластичности в процессах обучения и памяти [16].

В исследовании Mamiya с коллегами [17] была обнаружена ассоциация генотипов полиморфного локуса rs4680 (c.472G>A, p.Val158Met) гена *COMT* со способностью к изучению второго языка у студентов из Китая. Исследование показало, что у индивидов с генотипами *Val/Val* и *Val/Met* гена *COMT*, в отличие от носителей генотипа *Met/Met*, на диффузионно-тензорной томографии головного мозга в период погружения в изучение английского языка наблюдаются более высокая фракционная анизотропия и более низкая радиальная диффузия молекул воды в волокнах белого вещества в области правого верхнего продольного пучка, прекращающиеся после обучения [17]. Изменения показателей фракционной анизотропии и радиальной диффузии могут быть связаны или с увеличением миелинизации проводящих волокон, или с процессами ветвления и роста аксонов нервных клеток, что в обоих случаях приводит к более эффективной связи между областями мозга, объединенными правым верхним продольным пучком. Специфическая роль разных генотипов может осуществляться посредством особенностей влияния дофамина на процессы миелинизации [18], а также особенностей активации префронтальной коры в процессе обучения.

Полногеномный анализ ассоциаций уровня образования, выполненный на расширенной основной выборке индивидов (293723 человек) и независимой выборке для репликации результатов (111349 человек) из британского биобанка (UK Biobank), позволил идентифицировать 74 ло-

куса, ассоциированных с количеством лет обучения [19]. Однонуклеотидные полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем образования, непропорционально часто выявлялись в геномных областях, регулирующих экспрессию генов в мозге плода. Обнаруженные 283 гена-кандидата преимущественно экспрессируются в нервной ткани, особенно во время пренатального периода, и участвуют в развитии нервной системы: пролиферации нейронных клеток-предшественников и их специализации, миграции новых нейронов в различные слои коры, проекции аксонов от нейронов на их сигнальные мишени, прорастании дендритов и их шипов, нейронной сигнализации и синаптической пластичности [19]. Этот анализ позволил объяснить 3% различий в годах обучения в независимых выборках [4, 19]. Интересно, что анализ ассоциации количества лет обучения объяснил больше различий интеллектуального уровня (4%), чем различий количества лет обучения (3%) [14, 19].

В двух недавних крупномасштабных исследованиях [20, 21] был использован новый статистический подход – MTAG (multi-trait analysis GWAS). Этот метод позволяет интегрировать данные GWAS по связанным признакам, учитывая совпадение выборок во всех исследованиях на основе только сводных статистических данных [22]. Учитывая, что уровень образования существенно связан с уровнем интеллекта ($r_g = 0.7$), этот метод (MTAG) был использован для объединения данных различных GWAS с целью увеличения мощности исследований. Таким связанным признаком, который указывается практически в каждом GWAS и сильно коррелирует с уровнем интеллекта, являются годы обучения, поэтому объединяя выборки по данному признаку можно увеличить размеры выборки до необходимой мощности для обнаружения полиморфных вариантов с очень малыми размерами эффекта.

Lam с соавт. [20] провели полногеномный анализ ассоциации (GWAS) фактора “g”, объединив его с результатами недавно выполненного GWAS уровня образования [19, 20]. При метаанализе всех непересекающихся выборок из двух GWAS когнитивных способностей (всего 107207 участников) авторами было выявлено 28 ассоциированных независимых геномных локусов. В этих геномных локусах находятся 88 известных белоккодирующих генов, около половины из которых расположены в трех хромосомных областях, включая две хорошо охарактеризованные области: 16p11.2, делеции в которой ассоциированы с шизофренией и другими нейропсихиатрическими фенотипами, и область 17q21, инверсии в которой ассоциированы с нейропсихиатрическими заболеваниями [20]. Далее полученные при

GWAS когнитивных способностей результаты были объединены с данными GWAS уровня образования (количество лет обучения) с применением MTAG-анализа [22]. Это привело к повышению статистической мощности исследования на 75% и увеличению первоначального размера выборки ($N = 107207$) до 187812 участников. В результате применения такого подхода авторы идентифицировали 70 независимых геномных локусов и 350 генов, ассоциированных с общими когнитивными способностями. Из 70 ассоциированных локусов 34 ранее не были выявлены ни в GWAS когнитивных способностей, ни в GWAS уровня образования. Кроме этого, при анализе транскриптома и эпигенома было обнаружено, что большинство ассоциированных локусов локализованы в генах, экспрессирующихся во всех областях мозга (наиболее активно в мозжечке). Авторами также выявлены генетические корреляции между когнитивными способностями и различными фенотипами, включая психические заболевания (шизофрению, маниакально-депрессивный психоз), несколько аутоиммунных заболеваний, долгожительство [20].

Hill с соавт. [21] в своем исследовании также использовали метод MTAG для объединения двух крупных GWAS уровня образования и интеллекта, увеличивая статистическую мощность исследования. В результате использования данного подхода размер функциональной выборки увеличился с 199242 участников до 248482. Авторами обнаружено 187 независимых локусов, ассоциированных с интеллектом, 538 ассоциированных генов, выявленных как с помощью GWAS на основе анализа SNPs, так и на основе анализа генов. Согласно литературным данным, гены, участвующие в нейрогенезе и миелинизации, а также гены, экспрессирующиеся в синапсах и участвующие в регуляции нервной системы, могут объяснить некоторые биологические различия уровня интеллекта [21].

В настоящее время опубликованы результаты третьей фазы GWAS-исследования уровня образования, которое включает более одного миллиона участников, что делает это исследование крупнейшим GWAS на сегодняшний день [23]. Авторы выявили более 1000 значимых ассоциаций и показали, что они объясняют более 11–13% вариаций количества лет обучения и 7–10% дисперсии интеллекта в независимых выборках, что составляет более 20% от 50% наследуемости интеллекта. Размер эффекта для прогнозирования интеллекта сопоставим при этом с семейным социально-экономическим статусом, который индексируется по годам обучения родителей [4, 23].

ПАМЯТЬ

Первое полногеномное исследование когнитивных способностей фокусировалось на исследовании генетических маркеров эпизодической памяти и было проведено на выборке, включающей 351 взрослого индивида из Швейцарии, и реплицировано на независимой выборке из США [24]. В результате данной работы было обнаружено, что носители аллеля rs17070145**T* (с.1185-3222С>Т) в гене *KIBRA* (*WWC1*), кодирующем белок KIBRA, на 24% лучше вспоминали слова спустя 5 мин после их предъявления ($p = 0.000004$) и на 19% лучше — спустя 24 ч после предъявления ($p = 0.0008$) [24]. KIBRA — нейрональный белок, активно экспрессирующийся в головном мозге, особенно в гиппокампе и височной доле, и участвующий в синоптической пластичности.

Роль KIBRA в эпизодической и рабочей памяти была неоднократно подтверждена в дальнейших ассоциативных и функциональных исследованиях [25–28]. Need с соавт. на выборке из более 1000 студентов выявили ассоциацию полиморфных вариантов 10 генов, включая SNP в гене *KIBRA* (но иные, чем в исследовании Papassotiropoulos с соавт. [24]), с вербальным научением и памятью, измеренными с помощью батареи CANTAB [25].

В метаанализе Milnik с соавт. [26], включавшем показатели эпизодической памяти на 17 выборках ($N = 8909$) и показатели рабочей памяти на девяти выборках ($N = 4696$), была показана значимая ассоциация rs17070145 в гене *KIBRA* с эпизодической ($r = 0.068$, $p = 0.001$) и рабочей памятью ($r = 0.035$, $p = 0.018$). Авторы этой работы сделали заключение, что rs17070145 объясняет 0.5% вариации эпизодической памяти и 0.1% вариации рабочей памяти у индивидов преимущественно европейского происхождения.

Piras с соавт. [27] провели исследование влияния генотипов rs17070145 гена *KIBRA* на экспрессию всего транскриптома в гиппокампе у 22 невропатологически нормальных человек. В результате этой работы было показано, что влияние полиморфного варианта rs17070145 гена *KIBRA* на производительность памяти и болезнь Альцгеймера может быть связано с дифференциальной регуляцией сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы MAPK — ключевым путем, связанным с памятью и процессами обучения.

В исследовании Zlomuzica с соавт. [28], выполненном на выборке студентов из Германии, не имеющих в анамнезе психиатрических заболеваний, была показана роль аллеля rs17070145**T* гена *KIBRA* в реконструктивной эпизодической памяти, в частности участие в процессе извлечения эпизодической памяти на основе воспоминаний.

В 2017 г. Agrawong с соавт. [29] провели полногеномный анализ ассоциации 1.2 млн SNPs с вербальной памятью у пожилых людей старше 60 лет из США (основная выборка 20650 человек, репликационная выборка 6898 чел.). В результате была выявлена значимая ассоциация такого показателя вербальной памяти, как задержка ответа, с полиморфным вариантом rs2075650 гена *ТОММ40*, кодирующего каналобразующую субъединицу транслоказы комплекса митохондриальной наружной мембраны. Проведенный метаанализ подтвердил ассоциацию данного локуса и идентифицировал два других ассоциированных SNPs в гене *ТОММ40* (rs71352238, rs157582) и один rs769449 в гене *АРОЕ* ($p = 3.1 \times 10^{-12}$) [29].

Важную роль в рабочей памяти играет нейротрансмиттер дофамин, напрямую влияющий на пластичность мозга, например способствуя разрастанию дендритов [30]. Дофамин связан не только с когнитивными функциями и пластичностью, но также является ключевым нейротрансмиттером в процессах, относящихся к вознаграждению и мотивации [31], что может косвенно влиять на познание и эффективность тренировок. Данные свидетельствуют о влиянии дофаминергически-связанных генетических вариантов на результаты поведенческой интервенции. Например, исследования показали, что VNTR-полиморфизм гена *DRD4* ассоциирован с поведенческой интервенцией, влияя на экстернализированное поведение и внимание [32]. В ряде исследований показано, что полиморфные варианты в гене переносчика дофамина (*SLC6A3* или *DAT1*) влияют на эффективность тренировок рабочей памяти [33–35]. Вариабельные tandemные повторы в 3'-нетранслируемой области гена *SLC6A3* (VNTR) регулируют доступность дофамина в полосатом теле. У носителей аллелей с девятью VNTR-повторами наблюдается тенденция к более низкой экспрессии *DAT1* (связанной с более высокими концентрациями внеклеточного дофамина), чем у гомозигот по аллелю с 10 VNTR-повторами. Показано, что полиморфные аллели VNTR-полиморфизма гена *SLC6A3* модулируют функцию полосатого тела во время обновления рабочей памяти в течение взрослой жизни человека [35], а также влияют на улучшение рабочей памяти и флюидного интеллекта у детей дошкольного возраста после когнитивного обучения [34]. В работе Brehmer с соавт. [33] было установлено, что у носителей генотипа 9/10 VNTR-повторов наблюдается большая эффективность обучения при тренировке рабочей памяти, чем у гомозиготных носителей аллеля с 10 VNTR-повторами.

Söderqvist с соавт. [36] обнаружили ассоциацию двух полиморфных локусов rs1800497 и

rs2283265, расположенных в генах *ANKK1* и *DRD2* соответственно, с улучшениями рабочей памяти после тренировки ($p < 0.003$ и $p < 0.0004$ соответственно). Исследование включало 256 детей в возрасте 7–19 лет, которые были прогенотипированы по 13 SNPs, расположенным в пределах или около восьми генов, ранее ассоциированных с обучением: *COMT*, *SLC6A3 (DAT1)*, *DRD4*, *DRD2*, *PPP1R1B (DARPP32)*, *MAOA*, *LMX1A* и *BDNF*.

В исследовании Verto с соавт. [37] были идентифицированы гены, участвующие в процессе кодирования при запоминании. При сравнительном анализе данных интракраниальной электроэнцефалографии у лиц, выполняющих стандартные тесты на эпизодическую память, и экспрессии генов в неокортикальных областях мозга авторы идентифицировали 163 гена, экспрессия которых коррелирует с активностью мозга во время запоминания. Эти гены преимущественно экспрессируются в нейронах головного мозга, кодируют синаптические белки и ионные каналы, участвуют в модуляции ритмов головного мозга во время процесса кодирования при запоминании информации.

СКОРОСТЬ ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ

Скорость обработки информации, измеряемая с помощью элементарных когнитивных заданий, достаточно давно используется для понимания генетической структуры когнитивных способностей [38]. Скорость обработки информации, являющаяся когнитивным конструктом низкого уровня, в большой степени обладает общей генетической основой с процессами более высокого уровня (например, рассуждениями, рабочей памятью и др.) [39, 40]. Время реакции умеренно коррелирует с интеллектом – от -0.30 до -0.50 [41, 42]. Результаты выполнения более сложных когнитивных заданий сильнее связаны с интеллектом, например более высокие корреляции наблюдаются для времени реакции выбора по сравнению с корреляциями времени простой реакции [41].

Результат поиска генетических полиморфных вариантов, влияющих на изменение скорости обработки информации, изначально не был впечатляющим: первое полногеномное исследование 378 семей по ряду измерений скорости реакции не выявило хромосомных областей, сцепленных с данным признаком со статистически достоверным уровнем значимости [38]. Позднее была обнаружена ассоциация между аллелем *Met* полиморфного варианта *Val66Met* гена *BDNF*, приводящим к снижению секреции нейротрофического фактора головного мозга, и психометрическим показателем скорости (задача кодирования алфавита) [12], а

также между аллельным вариантом *e4* гена *APOE* и хронометрическими и психометрическими переменными скорости на выборке 70-летних участников [43].

Полногеномный анализ ассоциации 610000 полиморфных локусов со скоростью переработки информации в трех выборках участников из Австралии, Шотландии и Финляндии не выявил ни одного SNP, достигшего в этом исследовании необходимого полногеномного уровня значимости [40]. Тогда как при метаанализе полученных результатов были выявлены полиморфные локусы и гены-кандидаты, предположительно ассоциированные со скоростью обработки ($p < 1.21 \times 10^{-5}$) (например, гены *TRIB3*, *DCDC2*). Многочисленные исследования указывают на участие белка *TRIB3* в метаболических процессах, в то время как белок *DCDC2* играет роль в миграции нейронов и ассоциирован с дислексией по данным нескольких независимых исследований.

Позднее было проведено GWAS-исследование, направленное на изучение генетической природы управляющих функций и скорости переработки информации у 30 тыс. пожилых людей из Европы и США. В исследовании был выявлен полиморфный локус, ассоциированный со скоростью обработки информации у пожилых людей, – rs17518584 гена молекулы клеточной адгезии 2-го типа (*CADM2*) [44]. Интересно, что rs17518584 гена *CADM2* продемонстрировал высокую корреляцию ($r = 0.96$) с “метагеном” (под которым авторы подразумевают совокупность SNP, показавших статистически значимые ассоциации с общим признаком, согласно результатам нескольких метаанализов) (rs10457441, rs11584700, rs4851266, rs236330), включавшим в себя SNP, ранее показавшие ассоциации с общим интеллектом и связанными с ним фенотипами [45]. Greenbaum с коллегами [46] также выявили ассоциацию rs17518584 гена *CADM2* со скоростью обработки информации у пожилых людей (с сохраненным интеллектом) с сахарным диабетом 2-го типа, а также с еще рядом когнитивных фенотипов – языковой/семантической категоризации и исполнительными функциями, так же как с фактором “g”.

Метаанализ 24 работ по исследованию связи между вариабельностью времени реакции выбора (стандартным отклонением времени реакции выбора) и уровнем общего интеллекта, объединяющий 27 независимых выборок с общим количеством 3968 субъектов, показал слабую и умеренную корреляцию этих показателей (-0.18 и -0.28). Величина этой связи была незначительно выше, чем уровень корреляции между интеллектом и

временем простой реакции/временем реакции выбора [47].

С возрастом уменьшается скорость обработки информации и, как следствие, увеличивается время реакции. В то же время корреляция между временем реакции и интеллектом с возрастом повышается: корреляция времени простой реакции с интеллектом (тест АН4 А. Хейма) составила -0.27 , -0.30 и -0.32 в возрасте 30, 50 и 69 лет; для скорости реакции выбора этот показатель составил -0.44 , -0.47 и -0.53 соответственно [48].

УПРАВЛЯЮЩИЕ ФУНКЦИИ

Управляющие функции, такие как удержание внимания, торможение реакции и отслеживание ошибок, позволяют людям направлять поведение гибким и адаптивным образом.

Устойчивое внимание является важным исполнительным процессом, достигающимся с помощью согласованного top-down взаимодействия лобно-теменных областей с возбуждающей системой ствола мозга. Норадреналин — особенно важный нейромедиатор этой системы, и новые данные позволяют предположить, что варианты генов этой системы могут объяснить индивидуальные различия в способности удерживать внимание. Еще одним нейромедиатором, оказывающим влияние на управляющие функции, является дофамин. Связи между вариантами гена дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH*) с удержанием внимания согласуются с когнитивно-нейроанатомической моделью устойчивого внимания [38]. Например, сниженная активность дофамин-бета-гидроксилазы наблюдалась у детей и подростков с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), а функциональный полиморфизм rs161115 гена *DBH* ассоциирован с управляющей функцией и устойчивостью внимания при СДВГ [49]. У детей с СДВГ с генотипом rs161115**C/C* наблюдалось снижение управляющих функций в целом и большее количество ошибок в нейропсихологическом тесте непрерывной производительности (Continuous Performance Test — СРТ), чем у участников с генотипами rs161115**C/T* и rs161115**T/T* [50]. Другой полиморфизм в гене *DBH* (rs2519152) также ассоциирован со склонностью к СДВГ и с нарушением устойчивости внимания [51]. Дети с СДВГ, гомозиготные носители аллеля rs2519152**A2*, хуже справлялись с заданиями на устойчивость внимания по сравнению с детьми с СДВГ, носителями аллеля rs2519152**A1*, и детьми без СДВГ [51]. Было также показано, что полиморфные варианты гена *DBH* влияют на устойчивость внимания в неклинических случаях. Индивиды с большим ко-

личеством копий аллеля rs161115**T* хуже справлялись с тестом на устойчивость внимания, делали больше ошибок, чем участники с большим количеством копий *C*-аллеля [52]. Эти данные показывают, что полиморфные варианты гена *DBH* могут увеличивать риск развития СДВГ посредством влияния на устойчивость внимания.

Известно, что психостимулятор метилфенидат эффективен при лечении детей с СДВГ примерно в 60% случаев. Поскольку метилфенидат ингибирует транспортер дофамина (и норадреналина), ген переносчика дофамина (*DAT1*) был предложен в качестве основного гена-кандидата для СДВГ. Многочисленные исследования подтвердили, что полиморфные варианты гена *DAT1* вносят вклад в генетическую предрасположенность к СДВГ [53]. Новые данные свидетельствуют о том, что полиморфные варианты гена *DAT1* и гена рецептора D4 дофамина (*DRD4*) ассоциированы с индивидуальными различиями в контроле торможения [54].

Несмотря на то что ранее полиморфные варианты гена рецептора дофамина D2 (*DRD2*) были ассоциированы с психиатрическими фенотипами, в том числе алкоголь- и наркозависимостью [55], лишь несколько работ исследовали ассоциации между полиморфными вариантами этого гена и устойчивостью внимания. В одном из таких исследований на большой выборке детей из США с СДВГ, их сиблингов и родителей была выявлена значимая ассоциация между выполнением теста непрерывной производительности и минорными аллелями полиморфных локусов rs2075654 и rs1079596 в гене *DRD2*, предполагающая влияние этих полиморфных вариантов на устойчивость внимания [56]. Функциональные варианты гена рецептора дофамина D2 (*DRD2*) также ассоциированы с мониторингом производительности, обработкой ошибок и обучением с подкреплением [38]. В недавнем исследовании тайваньских детей с СДВГ обнаружили, что генотип rs752306**GG* по полиморфному варианту гена рецептора дофамина D4 (*DRD4*) является маркером повышенного риска развития СДВГ [57].

Исследования генов-кандидатов также показали связь между СДВГ и геном *5-HTT*, который кодирует переносчик серотонина [53]. Полиморфизм гена *5-HTT*, как было показано, влияет на устойчивость внимания, измеренного с помощью теста непрерывной производительности (СРТ) у пациентов с шизофренией [58]. У людей, гомозиготных по высокоактивному длинному аллелю *5-HTTLPR*, наблюдается нарушение внимания по тесту СРТ. Полиморфизм *T/C* в кодоне 102 гена

рецептора 2A серотонина (*5-HT2A*) и низкая экспрессия аллеля *C* могут привести к дефициту экспрессии этого рецептора [59]. Люди, страдающие шизофренией, которые были гетерозиготными по генотипу *TC*, хуже выполняли этот тест [60].

Houlihan с коллегами [61] была предпринята попытка репликации результатов анализа генов-кандидатов (Lothian Birth Cohort 1936), ассоциированных с когнитивными способностями. Среди них были: ген нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), ассоциированный с памятью, функционированием гиппокампа и когнитивным старением [62]; ген катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), ассоциированный с функционированием лобных долей, шизофренией [63] и когнитивным старением [64]; ген фактора риска развития шизофрении и биполярного расстройства при шизофрении (*DISC1*), ассоциированный с когнитивным старением [65]; ген пептида *Klotho*, *KLOTNO* (*KL*), ассоциированный с когнитивными способностями; ген трансмембранного гликопротеина никастрина (*NCSTN*), ассоциированный с когнитивными способностями, и ген прионного белка (*PRNP*), ассоциированный с когнитивным старением [66]. В работе [61] также было проведено исследование дополнительных генов-кандидатов, ответственных за нормальное когнитивное функционирование, и генов-кандидатов, вовлеченных в психиатрические расстройства с нарушением когнитивных функций: гена, кодирующего синаптический поддерживающий белок (*SHANK3*), ассоциированного с аутизмом [67]; гена *SORL1*, ассоциированного с болезнью Альцгеймера [68]; гена Вернера (*WRN*) [69], ассоциированного с преждевременным старением и когнитивными функциями, а также гена регулируемого дофамином и цАМФ фосфопротеина (*PPP1R1B*) [70]. Белок *DARPP-32*, кодируемый геном *PPP1R1B*, играет ключевую роль в дофаминергической нейротрансмиссии. Распространенный гаплотип по семи полиморфным локусам гена *PPP1R1B* (*CG-CACTC*), связанный с повышенной экспрессией этого гена, был ассоциирован с улучшением выполнения когнитивных тестов, которое зависит от функционирования лобных долей [70]. Результаты работы Houlihan с коллегами [61] показали, что ни один из изученных SNP не достиг уровня статистической значимости при введении поправки Бонферрони, однако авторы обсуждают перспективу дальнейшего исследования ассоциации генов *COMT*, *KL*, *PRNP*, *PPP1R1B*, *SORL1* и *WRN* с когнитивными способностями и их возрастными изменениями.

Таким образом, вышеперечисленные работы указывают на то, что небольшие размеры эффек-

та отдельных локусов – нормативное явление, а также подчеркивают преимущества использования сопоставимых генотипирующих платформ и необходимость тщательного подбора когнитивных фенотипов для исследований такого типа.

ДОЛГОЛЕТИЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Хорошо изучены фенотипические связи между когнитивными способностями, здоровьем и долголетием [71]. Существует гипотеза о том, что физические и психические возрастные изменения имеют общую физиологическую основу [72]. Показано, что высокая продолжительность жизни человека связана с более высокими когнитивными способностями [73], даже когда интеллект измерялся в детстве или юности, а оценки продолжительности жизни проводились несколько десятилетий спустя [74]. Целый ряд исследований показал, что генетические факторы влияют как на долголетие, так и на когнитивные способности [75]. Учитывая хорошо воспроизводимую фенотипическую связь между когнитивными способностями и долголетием, вполне вероятно, что частично она объясняется генетическими факторами. В связи с этим Lopez с соавт. [76] исследовали человеческие ортологи генов, отвечающих за продолжительность жизни у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и червей *Caenorhabditis elegans*, на предмет их ассоциации с когнитивными способностями и возрастными изменениями на выборке 1000 здоровых шотландцев из когорты Lothian Birth Cohort (LBC1936). Участники этого исследования в возрасте 70 лет повторно тестировались с помощью теста на общие познавательные способности, который они выполняли когда им было 11 лет, кроме того они выполняли ряд дополнительных разнообразных когнитивных тестов. Убедительные ассоциации были обнаружены между полиморфными вариантами в генах *SYNJ2*, *MAT1A*, *AFG3L2*, *SYNJ1* и памятью, а также общим интеллектом в возрасте 11 и 70 лет. Метаанализ позволил реплицировать ассоциацию полиморфных вариантов гена синаптоцианина 2 (*SYNJ2*) с когнитивными способностями ($p = 0.00077$) [76].

Deary и др. [77] провели оценку вклада генетических и средовых факторов в стабильность и изменения интеллекта в ходе жизни. Авторы использовали данные полногеномного анализа ассоциаций SNP на 1940 участниках европейского происхождения, чей интеллект измерялся в детстве (11 лет), а затем в старости (65 лет, 70 или 79 лет). Они показали, что функционально-значимые генетические варианты, находящиеся в

неравновесном сцеплении с распространенными SNPs, объясняют 0.24 вариации возрастных изменений когнитивных способностей с детства до старости, тогда как двумерный анализ (модели с двумя переменными) показал, что генетическая корреляция между интеллектом в возрасте 11 лет и в пожилом возрасте составляет 0.62 [77].

Для генов *APOE*, а также *COMT*, *BDNF* и *DTNBP1* неоднократно была показана связь с общим интеллектом у пожилых людей и когнитивными нарушениями [61]. Исследования генов-кандидатов показали, что полиморфные варианты гена *APOE* наиболее надежно ассоциированы с когнитивными функциями в пожилом возрасте [78].

Анализ различных показателей когнитивных функций (тест MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), память, скорость обработки, язык и др.) у 42170 человек (14 выборок из 12 стран — Австралия, Бразилия, Франция, Греция, Гонконг, Италия, Япония, Сингапур, Испания, Южная Корея, Соединенное Королевство, США), показал, что эффективность всех когнитивных показателей снижается с возрастом. Однако самые быстрые темпы изменений наблюдались среди выборок с умеренными стандартными отклонениями (–0.26 за десятилетие) для скорости обработки информации. У носителей аллеля *APOE*4* по сравнению с индивидами без такого аллеля показатели снижались немного быстрее по большинству когнитивных характеристик, при этом по скорости обработки обнаружены наибольшие различия (–0.08 за десятилетие) [79].

В последнее десятилетие генетический анализ когнитивных функций мозга, как и многих других сложных признаков, претерпел изменения. Доминирующие методы поиска ассоциаций и сцепления генов теперь заменяются методами полногеномных исследований, целью которых является поиск небольших генетических эффектов, влияющих на индивидуальные различия в уровне когнитивных способностей. Тем не менее эти методы имеют свои ограничения. На самом деле даже после исследований больших и масштабных выборок и оценки нескольких миллионов SNP было обнаружено то, что каждый конкретный генетический маркер оказывает весьма скромный эффект, и все вместе они объясняют только небольшую часть наблюдаемой фенотипической изменчивости. Так, крупномасштабные генетические исследования позволили объяснить до 20% из 50% наследуемости интеллекта. Таким образом, остается пока нерешенным во-

прос о скрытой наследуемости (около 30%). Причинами данной проблемы могут являться эпистатические взаимодействия, неполный охват генетических маркеров, вклад редких вариантов, а также влияние ген-средовых взаимодействий. Отдельно следует отметить значение эпигенетических модификаций, например метилирование или передачу РНК между поколениями, способных обуславливать эффект родительского происхождения, который может теряться в современных GWAS. Таким образом, для понимания молекулярно-генетической природы когнитивных функций мозга необходимо использовать более широкий междисциплинарный подход, включая несколько конвергентных источников информации для идентификации ответствующих клинически важных генов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-30028).

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Deary I.J., Penke L., Johnson W.* The neuroscience of human intelligence differences // *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. V. 11. № 3. P. 201–211. doi 10.1038/nrn2793
2. *Davies G., Tenesa A., Payton A. et al.* Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic // *Mol. Psychiatry.* 2011. V. 16. № 10. P. 996–1005. doi 10.1038/mp.2011.85
3. *Lee S.E., West K.P., Cole R.N. et al.* General intelligence is associated with subclinical inflammation in Nepalese children: A population-based plasma proteomics study // *Brain. Behav. Immun.* 2016. V. 56. P. 253–263. doi 10.1016/j.bbi.2016.03.023
4. *Plomin R., von Stumm S.* The new genetics of intelligence // *Nat. Rev. Genet.* 2018. V. 19. № 3. P. 148–159. doi 10.1038/nrg.2017.104
5. *Butcher L.M., Davis O.S., Craig I.W., Plomin R.* Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays // *Genes Brain. Behav.* 2008. V. 7. № 4. P. 435–446. doi 10.1111/j.1601-183X.2007.00368.x
6. *Benyamin B., Pourcain B., Davis O.S. et al.* Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FBNP1L // *Mol. Psychiatry.* 2014. V. 19. № 2. P. 253–258. doi 10.1038/mp.2012.184
7. *Christoforou A., Espeseth T., Davies G. et al.* GWAS-based pathway analysis differentiates between fluid and crystallized intelligence // *Genes Brain. Behav.* 2014. V. 13. № 7. P. 663–674. doi 10.1111/gbb.12152
8. *Davies G., Armstrong N., Bis J.C. et al.* Genetic contributions to variation in general cognitive function: a me-

- ta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium ($N = 53949$) // *Mol. Psychiatry*. 2015. V. 20. № 2. P. 183–192. doi 10.1038/mp.2014.188
9. *Trampush J.W., Yang M.L.Z., Yu J. et al.* GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium // *Mol. Psychiatry*. 2017. V. 22. № 11. P. 1651–1652. doi 10.1038/mp.2017.197
 10. *Sniekers S., Stringer S., Watanabe K. et al.* Genome-wide association metaanalysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence // *Nat. Genet.* 2017. V. 49. № 7. P. 1107–1112. doi 10.1038/ng.3869
 11. *Savage J.E., Jansen P.R., Stringer S. et al.* Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. № 7. P. 912–919. doi 10.1038/s41588-018-0152-6
 12. *Davies G., Lam M., Herris S.E. et al.* Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 2098. doi 10.1038/s41467-018-04362-x
 13. *Loat C.S., Craig G., Plomin R., Craig I.W.* Investigating the relationship between FMR1 allele length and cognitive ability in children: a subtle effect of the normal allele range on the normal ability range? // *Ann. Hum. Genet.* 2006. V. 70. № 5. P. 555–565. doi 10.1111/j.1469-1809.2006.00269.x
 14. *Rietveld C.A., Medland S.E., Derringer J. et al.* GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment // *Science*. 2013. V. 340. № 6139. P. 1467–1471. doi 10.1126/science.1235488
 15. *Ward M.E., McMahon G., St. Pourcain B. et al.* Genetic variation associated with differential educational attainment in adults has anticipated associations with school performance in children // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 7. P. e100248. doi 10.1371/journal.pone.0100248
 16. *Zhu B., Chen C., Moyzis R.K. et al.* Educational attainment-related loci identified by GWAS are associated with select personality traits and mathematics and language abilities // *Pers. Individ. Dif.* 2015. V. 72. P. 96–100. doi 10.1016/j.paid.2014.08.028
 17. *Mamiya P.C., Richards T.L., Coe B.P. et al.* Brain white matter structure and COMT gene are linked to second-language learning in adults // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2016. V. 113. № 26. P. 7249–7254. doi 10.1073/pnas.1606602113
 18. *Bongarzone E.R., Howard S.G., Schonmann V., Campagnoni A.T.* Identification of the dopamine D3 receptor in oligodendrocyte precursors: Potential role in regulating differentiation and myelin formation // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. № 14. P. 5344–5353.
 19. *Okbay A., Beauchamp J.P., Fontana M.A. et al.* Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment // *Nature*. 2016. V. 533. № 7604. P. 539–542. doi 10.1038/nature17671
 20. *Lam M., Trampush J.W., Yu J. et al.* Large-scale cognitive GWAS meta-analysis reveals tissue-specific neural expression and potential nootropic drug targets // *Cell Rep.* 2017. V. 21. № 9. P. 2597–2613. doi 10.1016/j.celrep.2017.11.028
 21. *Hill W.D., Davies G., McIntosh A.M. et al.* A combined analysis of genetically correlated traits identifies 187 loci and a role for neurogenesis and myelination in intelligence // *Mol. Psychiatry*. 2019. V. 24. № 2. P. 169–181. doi 10.1038/s41380-017-0001-5
 22. *Turley P., Walters R.K., Maghzian O. et al.* Multi-trait analysis of genome-wide association summary statistics using MTAG // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. № 2. P. 229–237. doi 10.1038/s41588-017-0009-4
 23. *Lee J.J., Wedow R., Okbay A. et al.* Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. № 8. P. 1112–1121. doi 10.1038/s41588-018-0147-3
 24. *Papassotiropoulos A., Stephan D.A., Huentelman M.J. et al.* Common Kibra alleles are associated with human memory performance // *Science*. 2006. V. 314. № 5798. P. 475–478. doi 10.1126/science.1129837
 25. *Need A.C., Attix D.K., McEvoy J.M. et al.* A genome-wide study of common SNPs and CNVs in cognitive performance in the CANTAB // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18. № 23. P. 4650–4661. doi 10.1093/hmg/ddp413
 26. *Milnik A., Heck A., Vogler C. et al.* Association of KIBRA with episodic and working memory: a meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2012. V. 159B. № 8. P. 958–969. doi 10.1002/ajmg.b.32101
 27. *Piras I.S., Krate J., Schrauwen I. et al.* Whole transcriptome profiling of the human hippocampus suggests an involvement of the KIBRA rs17070145 polymorphism in differential activation of the MAPK signaling pathway // *Hippocampus*. 2017. V. 27. № 7. P. 784–793. doi 10.1002/hipo.22731
 28. *Zlomuzica A., Preusser F., Roberts S. et al.* The role of KIBRA in reconstructive episodic memory // *Mol. Med.* 2018. V. 24: 7. doi 10.1186/s10020-018-0007-8
 29. *Arpawong T.E., Pendleton N., Mekli K. et al.* Genetic variants specific to aging-related verbal memory: Insights from GWASs in a population-based cohort // *PLoS One*. 2017. Aug 11;12(8):e0182448.
 30. *Tritsch N.X., Sabatini B.L.* Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum // *Neuron*. 2012. V. 76. № 1. P. 33–50. doi 10.1016/j.neuron.2012.09.023
 31. *Wise R.A.* Dopamine, learning and motivation // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. V. 5. № 6. P. 483–494. doi 10.1038/nrn1406
 32. *Bakermans-Kranenburg M.J., van IJzendoorn M.H., Pijlman F.T. et al.* Experimental evidence for differential susceptibility: dopamine D4 receptor polymorphism (DRD4 VNTR) moderates intervention effects on toddlers' externalizing behavior in a randomized con-

- trolled trial // *Dev. Psychol.* 2008. V. 44. № 1. P. 293–300. doi 10.1037/0012-1649.44.1.293
33. *Brehmer Y., Westerberg H., Bellander M. et al.* Working memory plasticity modulated by dopamine transporter genotype // *Neurosci. Lett.* 2009. V. 467. № 2. P. 117–120. doi 10.1016/j.neulet.2009.10.018
 34. *Söderqvist S., Nutley S.B., Peyrard-Janvid M. et al.* Dopamine, working memory, and training induced plasticity: Implications for developmental research // *Dev. Psychol.* 2012. V. 48. № 3. P. 836–843. doi 10.1037/a0026179
 35. *Sambataro F., Podell J.E., Murty V.P. et al.* A variable number of tandem repeats in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter modulates striatal function during working memory updating across the adult age span // *Eur. J. Neurosci.* 2015. V. 42. № 3. P. 1912–1918. doi 10.1111/ejn.12956
 36. *Söderqvist S., Matsson H., Peyrard-Janvid M. et al.* Polymorphisms in the dopamine receptor 2 gene region influence improvements during working memory training in children and adolescents // *J. Cognitive Neurosci.* 2014. V. 26. № 1. P. 54–62. doi 10.1162/jocn_a_00478
 37. *Berto S., Wang G.Z., Germi J. et al.* Human genomic signatures of brain oscillations during memory encoding // *Cereb. Cortex.* 2018. V. 28. № 5. P. 1733–1748. doi 10.1093/cercor/bhx083
 38. *Wright M.J., Luciano M., Zhu G. et al.* Genetics of personality and cognition in adolescents // *Developmental Psychopathology and Wellness: Genetic and Environmental Influences.* London: Am. Psychiatric Publ. Inc., 2008. P. 85–108.
 39. *Luciano M., Wright M.J., Geffen G.M. et al.* A genetic investigation of the covariation among inspection time, choice reaction time, and IQ subtest scores // *Behavior Genetics.* 2004. V. 34. № 1. P. 41–50. doi 10.1023/B:BEGE.0000009475.35287.9d
 40. *Luciano M., Hansell N.K., Lahti J. et al.* Whole genome association scan for genetic polymorphisms influencing information processing speed // *Biol. Psychology.* 2011. V. 86. № 3. P. 193–202. doi 10.1016/j.biopsycho.2010.11.008
 41. *Deary I.J.* Human intelligence differences: towards a combined experimental–differential approach // *Trends in Cognitive Sci.* 2001. V. 5. № 4. P. 164–170.
 42. *Deary I.J., Der G., Ford G.* Reaction times and intelligence differences: A population-based cohort study // *Intelligence.* 2001. V. 29. № 5. P. 389–399. doi 10.1523/JNEUROSCI.2919-17.2018
 43. *Luciano M., Gow A.J., Harris S.E. et al.* Cognitive ability at age 11 and 70 years, information processing speed, and APOE variation: the Lothian Birth Cohort 1936 study // *Psychology and Aging.* 2009. V. 24. № 1. P. 129–138. doi 10.1037/a0014780
 44. *Ibrahim-Verbaas C.A., Bressler J., Debette S. et al.* GWAS for executive function and processing speed suggests involvement of the CADM2 gene // *Mol. Psychiatry.* 2016. V. 21. № 2. P. 189–197. doi 10.1038/mp.2015.37
 45. *Piffer D.* A review of intelligence GWAS hits: Their relationship to country IQ and the issue of spatial autocorrelation // *Intelligence.* 2015. V. 53. P. 43–50. doi 10.1016/j.intell.2015.08.008
 46. *Greenbaum L., Ravona-Springer R., Livny A. et al.* The CADM2 gene is associated with processing speed performance – evidence among elderly with type 2 diabetes // *World J. Biol. Psychiatry.* 2017. V. 5. P. 1–7. doi 10.1080/15622975
 47. *Doebler P., Scheffler B.* The relationship of choice reaction time variability and intelligence: A meta-analysis Learning and Individual Differences // *Learning and Individ. Diff.* 2016. V. 52. P. 157–166. doi.org/10.1016/j.lindif.2015.02.009
 48. *Der G., Deary Ian J.* The relationship between intelligence and reaction time varies with age: Results from three representative narrow-age age cohorts at 30, 50 and 69 year // *Intelligence.* 2017. V. 64. P. 89–97. doi 10.1016/j.intell.2017.08.001
 49. *Zabetian C.P., Anderson G.M., Buxbaum S.G. et al.* A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 68. № 2. P. 515–522. doi 10.1086/318198
 50. *Kieling C., Goncalves R.R., Tannock R., Castellanos F.X.* Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder // *Child and Adolescent Psych. Clinics North America.* 2008. V. 17. № 2. P. 285–307.
 51. *Bellgrove M.A., Mattingley J.B., Hawi Z. et al.* Impaired temporal resolution of visual attention and dopamine beta hydroxylase genotype in attention-deficit/hyperactivity disorder // *Biol. Psychiatry.* 2006. V. 60. № 10. P. 1039–1045. doi 10.1016/j.biopsych.2006.03.062
 52. *Greene C.M., Bellgrove M.A., Gill M., Robertson I.H.* Noradrenergic genotype predicts lapses in sustained attention // *Neuropsychologia.* 2009. V. 47. № 2. P. 591–594. doi 10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.003
 53. *Gizer I.R., Ficks C., Waldman I.D.* Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review // *Hum. Genet.* 2009. V. 126. № 1. P. 51–90. doi 10.1007/s00439-009-0694-x
 54. *Barnes J.J., Dean A.J., Nandam L.S. et al.* The molecular genetics of executive function: role of monoamine system genes // *Biol. Psychiatry.* 2011. V. 69. № 12. P. e127–e143. doi 10.1016/j.biopsych.2010.12.040
 55. *Lasky-Su J., Neale B.M., Franke B. et al.* Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations // *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet.* 2008. V. 147B. № 8. P. 1345–1354. doi 10.1002/ajmg.b.30867
 56. *Kollins S.H., Anastopoulos A.D., Lachiewicz A.M. et al.* SNPs in dopamine D2 receptor gene (DRD2) and norepinephrine transporter gene (NET) are associated

- with continuous performance task (CPT) phenotypes in ADHD children and their families // *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008. V. 147. № 8. P. 1580–1588. doi 10.1002/ajmg.b.30876
57. *Chang C.H., Yu C.J., Du J.C. et al.* The interactions among organophosphate pesticide exposure, oxidative stress, and genetic polymorphisms of dopamine receptor D4 increase the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in children // *Environ. Res.* 2017. V. 160. P. 339–346. doi 10.1016/j.envres.2017.10.011
58. *Bosia M., Anselmetti S., Pirovano A. et al.* 5-HTTLPR functional polymorphism in schizophrenia: executive functions vs. sustained attention dissociation // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biol. Psychiatry*. 2010. V. 34. № 1. P. 81–85. doi 10.1016/j.pnpbp.2009.10.001
59. *Polesskaya O.O., Sokolov B.P.* Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics // *J. Neurosci. Res.* 2002. V. 67. № 6. P. 812–822. doi 10.1002/jnr.10173
60. *Üçok A., Alpsan H., Çakır S., Saruhan-Direskeneli G.* Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients with schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007. V. 144. № 5. P. 704–707. doi 10.1002/ajmg.b.30463
61. *Houlihan L.M., Harris S.E., Luciano M. et al.* Replication study of candidate genes for cognitive abilities: the Lothian Birth Cohort 1936 // *Genes Brain. Behav.* 2009. V. 8. № 2. P. 238–247. doi 10.1111/j.1601-183X.2008.00470.x
62. *Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell*. 2003. V. 112. № 2. P. 257–269.
63. *Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S.* Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia // *Proc. Natl Acad. Sci.* 2001. V. 98. № 12. P. 6917–6922. doi 10.1073/pnas.111134598
64. *Harris S.E., Wright A.F., Hayward C. et al.* The functional COMT polymorphism, Val158Met, is associated with logical memory and the personality trait intellect/imagination in a cohort of healthy 79 year olds // *Neurosci. Letters*. 2005. V. 385. № 1. P. 1–6. doi 10.1016/j.neulet.2005.04.104
65. *Thomson P.A., Harris S.E., Starr J.M. et al.* Association between genotype at an exonic SNP in DISC1 and normal cognitive aging // *Neurosci. Letters*. 2005. V. 389. № 1. P. 41–45. doi 10.1016/j.neulet.2005.07.004
66. *Kachiwala S.J., Harris S.E., Wright A.F. et al.* Genetic influences on oxidative stress and their association with normal cognitive ageing // *Neurosci. Letters*. 2005. V. 386. № 2. P. 116–120. doi 10.1016/j.neulet.2005.05.067
67. *Durand C.M., Betancur C., Boeckers T.M. et al.* Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders // *Nat. Genet.* 2007. V. 39. № 1. P. 25–27. doi 10.1038/ng1933
68. *Rogaeva E., Meng Y., Lee J. H. et al.* The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease // *Nat. Genet.* 2007. V. 39. № 2. P. 168–177. doi 10.1038/ng1943
69. *Bendixen M.H., Nexø B.A., Bohr V.A. et al.* A polymorphic marker in the first intron of the Werner gene associates with cognitive function in aged Danish twins // *Experim. Gerontology*. 2004. V. 39. № 7. P. 1101–1107. doi 10.1016/j.exger.2004.03.036
70. *Meyer-Lindenberg A., Straub R.E., Lipska B.K. et al.* Genetic evidence implicating DARPP-32 in human frontostriatal structure, function, and cognition // *J. Clin. Investigation*. 2007. V. 117. № 3. P. 672–682. doi 10.1172/JCI30413
71. *Der G., Batty G.D., Deary I.J.* The association between IQ in adolescence and a range of health outcomes at 40 in the 1979 US National Longitudinal Study of Youth // *Intelligence*. 2009. V. 37. № 6. P. 573–580. doi 10.1016/j.intell.2008.12.002
72. *Christensen H., Mackinnon A.J., Korten A., Jorm A.F.* The “common cause hypothesis” of cognitive aging: evidence for not only a common factor but also specific associations of age with vision and grip strength in a cross-sectional analysis // *Psychol. Aging*. 2001. V. 16. № 4. P. 588–599.
73. *Maier H., McGue M., Vaupel J.W., Christensen K.* Cognitive Impairment and Survival at Older Ages. Berlin: Springer, 2002. 24 p.
74. *Deary I.J.* Why do intelligent people live longer? // *Nature*. 2008. V. 456. P. 175–176.
75. *Mitchell B.D., Hsueh W.C., King T.M. et al.* Heritability of life span in the Old Order Amish // *Am. J. Med. Genet.* 2001. V. 102. № 4. P. 346–352.
76. *Lopez L.M., Harris S.E., Luciano M. et al.* Evolutionary conserved longevity genes and human cognitive abilities in elderly cohorts // *Eur. J. Hum. Genet.* 2012. V. 20. № 3. P. 341–347. doi 10.1038/ejhg.2011.201
77. *Deary I.J., Yang J., Davies G. et al.* Genetic contributions to stability and change in intelligence from childhood to old age // *Nature*. 2012. V. 482. № 7384. P. 212–215. doi 10.1038/nature10781.2012
78. *Davies G., Harris S.E., Reynolds C.A. et al.* A genome-wide association study implicates the APOE locus in nonpathological cognitive ageing // *Mol. Psychiatry*. 2014. V. 19. № 1. P. 76–87. doi 10.1038/mp.2012.159
79. *Lipnicki D.M., Crawford J.D., Dutta R. et al.* Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethnocultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study // *PLoS Med.* 2017. V. 14. № 3. doi 10.1371/journal.pmed.1002261

Molecular Genetic Studies of Cognitive Ability

S. B. Malykh^{a, d, *}, A. S. Malykh^{b, d}, A. S. Karunas^{c, **}, R. F. Enikeeva^c,
Y. D. Davydova^c, and E. K. Khusnutdinova^{c, d}

^a*Psychological Institute, Russian Academy of Education, Moscow, 125009 Russia*

^b*National Research Nuclear University (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, 115409 Russia*

^c*Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

^d*Department of Psychology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

**e-mail: malykhsb@mail.ru*

***e-mail: carunas@list.ru*

The paper presents a review of the results of molecular genetic studies of cognitive abilities. To date, a small number of genes have been found in these studies, responsible for normal cognitive functioning, despite a search of candidate genes, genome-wide association analysis and linkage analysis. It should be borne in mind that the genetic variants were significantly associated with cognitive phenotypes, effect sizes are usually very low (1–2%). However, large-scale genetic studies performed in the last few years significantly expanded knowledge of the molecular basis of human cognitive abilities and allowed to explain up to 20% of the 50% inheritance of the intellect.

Keywords: candidate genes, cognitive abilities, genome-wide analysis of the associations, single nucleotide polymorphisms.