

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 57.024:575.162:575.167

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОГНИТИВНОГО РАЗВИТИЯ

© 2020 г. Р. Н. Мустафин^{1, *}, А. В. Казанцева², С. Б. Малых³, Э. К. Хуснутдинова^{2, 3}

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

²Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: ruji79@mail.ru

Поступила в редакцию 06.08.2019 г.

После доработки 05.10.2019 г.

Принята к публикации 16.10.2019 г.

Крупномасштабные метаанализы результатов GWAS и анализов ассоциаций продемонстрировали роль аллельных вариантов большого количества генов в развитии когнитивных способностей. Многие из них экспрессируются в головном мозге и вовлечены в патогенез болезней нервной системы. Показано, что сумма всех генетических эффектов для различных когнитивных способностей составляет не более 50%. Для некоторых генов, таких как *BDNF*, *DRD2*, *FNBP1L*, *PDE1C*, *PDE4B*, *PDE4D*, связанных с регуляцией нейрогенеза и синаптической пластичности, обнаружены ассоциации со специфическими когнитивными характеристиками. В перспективе возможно использование полученных данных для таргетного воздействия с целью улучшения когнитивных способностей человека. В данном обзоре описаны особенности метилирования ДНК, ацетилирования гистонов, экспрессии специфических некодирующих РНК при функционировании головного мозга и формировании различий когнитивных характеристик. Выявленные эпигенетические механизмы позволят предположить методики для обратимой коррекции когнитивных функций как в норме, так и при патологии.

Ключевые слова: генетические ассоциации, генетическая предрасположенность, головной мозг, когнитивные характеристики, фактор “g”.

DOI: 10.31857/S0016675820070115

Когнитивные характеристики человека включают праксис (приобретение и использование двигательных навыков), внимание, речь, гнозис (восприятие информации), память и интеллект [1]. Фактор общего интеллекта “g” (general intelligence factor) является одним из лучших предикторов важнейших жизненных показателей, включая уровень образования, профессиональную деятельность, психическое и физическое здоровье, заболеваемость [2] и продолжительность жизни [3]. Фактор “g” является ключевой конструкцией в дифференциальной психологии, поведенческой генетике и когнитивной нейробиологии [2]. Близнецовые, семейные и исследования, проведенные методом приемных детей, продемонстрировали, что фактор “g” имеет высокую степень наследуемости и генетически стабилен в течение всей жизни [3, 4].

Роль наследственных факторов в формировании интеллекта возрастает от 20% в младенчестве до 80% в позднем взрослом возрасте. В то же время другие когнитивные характеристики подвержены более выраженным изменениям в раннем

постнатальном развитии человека. При этом их уровень значительно возрастает с рождения до пубертатного периода, а в зрелом возрасте начинает снижаться [5]. Известно, что коэффициент фенотипической корреляции между различными когнитивными характеристиками в среднем составляет около 0.30, а генетической корреляции — около 0.60 [2]. Для разных когнитивных характеристик специфичны свои особенности распределения вклада генетического и средового компонента. Например, при оценке фенотипических ковариаций было показано, что коэффициент наследуемости способности к чтению составляет 0.66, в то время как вклад общей среды — 0.14. В то же время коэффициент наследуемости математических способностей составляет 0.51, а общесредовая компонента — 0.21 [6]. В 2018 г. Tosto et al. исследовали более 3000 близнецов в возрасте от 8 до 16 лет и определили от 57 до 98% генов, ассоциированных как для математических способностей, так и для чтения. В то же время общие генетические факторы объясняют около 70% ковариации между общим интеллектом и математическими способностями [7].

Вариации нормального когнитивного функционирования связаны со многими факторами, однако сумма всех генетических эффектов составляет не более 50% для различных когнитивных способностей, что свидетельствует о небольшом вкладе каждого из множества генов, вовлеченных в формирование когнитивных способностей. Для оценки потенциальной роли отдельных генов в когнитивных процессах используются несколько основных принципов генетического анализа (анализ ассоциаций кандидатных генов, полногеномный анализ ассоциаций и др.). В анализе ассоциаций определяется степень взаимосвязи между аллелями генов и особенностями когнитивного функционирования. Позитивная ассоциация с когнитивными характеристиками может наблюдаться, если вариант гена является причинным фактором, а также если другой неизученный в рамках исследования аллель находится в “неравновесном сцеплении” с тестируемым или ассоциация является артефактом [8].

Другой подход в генетическом анализе – полногеномный анализ ассоциаций (GWAS – genome-wide association study) – оказался эффективным при оценке наследуемости когнитивных характеристик на основе изучения однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP) сотен тысяч генов с использованием сводных данных GWAS для прогнозирования когнитивных фенотипов в независимых выборках. Однако они оказались менее успешными для определения специфических генетических вариантов, которые вызывают когнитивные различия [9]. В связи с тем, что даже если генетические варианты статистически значимо ассоциированы с когнитивными характеристиками, размеры эффекта, как правило, очень малы. В связи с этим для изучения нейрокогнитивных фенотипов создаются полигенные показатели (polygenic risk score) для прогнозирования дифференциальной генетической предрасположенности к формированию индивидуальных особенностей когнитивных характеристик. В случае проведенных GWAS исследований интеллекта выявлено относительно немного ассоциаций, а полигенные оценки составили только около 1% дисперсии интеллекта [2]. По результатам GWAS было выявлено, что различия в когнитивных характеристиках ассоциированы с генами, вовлеченными в нейротрансмиссию, участвующими в построении нейрональных сетей, необходимых для работы головного мозга и для адаптации к изменяющимся физическим и социальным условиям [10]. Молекулярно-генетические исследования когнитивных характеристик в норме и патологии подтверждают “гипотезу универсальных генов” (Generalist Genes hypothesis), предложенную Plomin [11]. Согласно этой гипотезе, один и тот же набор генов может быть вовлечен в формирование различных когнитивных способностей [12].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

За последние годы проведено множество крупномасштабных работ, посвященных изучению молекулярно-генетических механизмов когнитивного развития. Так, в 2019 г. Gurney опубликовал данные крупномасштабного GWAS исследования 1.1 млн здоровых людей при определении различных когнитивных характеристик. Была показана ассоциация генетических вариантов генов фосфодиэстераз (*PDE1C*, *PDE4B*, *PDE4D*) и нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*) с такими когнитивными характеристиками, как самооценка математических способностей, наибольшее число лет обучения математике, уровень образования и объединенные нормализованные оценки по когнитивным тестам [13]. В 2018 г. Lee et al. [14] при исследовании 1.1 млн человек детектировали 1271 независимых SNPs, вовлеченных в дифференциальное формирование успешности в обучении, с выраженным модулирующим эффектом средовых факторов. Гены, в которых расположены ассоциированные полиморфные варианты, участвуют в развитии головного мозга и коммуникации между нейронами. Совместный мультифенотипический анализ уровня образования и трех связанных с ним когнитивных фенотипов позволил получить полигенные оценки, объясняющие 11–13% различий в уровне образования и 7–10% – в когнитивной деятельности. Подобная точность прогноза существенно увеличивает эффективность полигенных оценок в качестве инструмента для исследований [14].

Исследования роли генетического компонента в индивидуальных различиях уровня интеллекта сфокусированы на генах нейротрофинов (*BDNF*), окислительного стресса (*LTF*, *PRNP*), адренергической (*ADRB2*, *CHRM2*) и дофаминергической (*DRD2*, *DRD4*, *COMT*, *SLC6A3*, *DAT*, *CCAR*) систем мозга. Выявлены ассоциации с аллельными вариантами с.957C>T гена *DRD2*, с.472G>A гена *COMT*, с.46A>G гена *ADRB2*, с.1890A>T гена *CHRM2*, с.472G>A гена *BDNF* [4]. С такой когнитивной характеристикой, как внимание, ассоциированы аллельные варианты генов рецептора альфа-7 никотиновой субъединицы (*CHRNA7*, 15q14), дофаминового рецептора 4-го типа (*DRD4*, 11p15.5), переносчика дофамина (*SLC6A3*, 5p15.33), моноаминоксидазы А (*MAOA*, Xp11.3). С эпизодической памятью ассоциированы аллели генов *BDNF*, рецептора серотонина 2А (*5-HT2A*, 13q14.2); с обработкой когнитивного контроля – гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*, 22q11.21) [8]. Было выявлено, что аллельные варианты, локализованные в промоторной области гена переносчика серотонина (*SLC6A4*, 17q11.2), ассоциированы с

индивидуальными различиями когнитивных характеристик [15].

С исполнительным функционированием и скоростью обработки информации ассоциированы аллельные варианты локуса rs17518584 (вызывает образование альтернативного сплайсингового варианта в первом экзоне) гена *CADM2*, кодирующего молекулу клеточной адгезии [16]. При исследовании различных когнитивных способностей, включая вербально-числовые, память, время реакции и уровень образования, были обнаружены ассоциации генетических локусов, локализованных в генах *ATXN2L* (кодирует белок семейства спиноцеребеллярной атаксии, связанный с развитием нейродегенеративных заболеваний), *CYP2D6* (кодирует цитохром P450, который метаболизирует гидрокситриптамины (такие как серотонин) и нейростероиды), *APBA1* (продукт гена взаимодействует с амилоидным белком-предшественником при болезни Альцгеймера), *CADM2* (кодирует молекулу синаптической клеточной адгезии, играющей важную роль в поддержании синаптических контактов в ЦНС) [9].

В ряде работ было проведено исследование генетической предрасположенности к когнитивным характеристикам определенных возрастных групп, что предоставляет данные об особенностях управления когнитивным развитием на разных этапах онтогенеза. При исследовании интеллекта у 17989 детей в возрасте от 6 до 18 лет с использованием метода GWAS показана ассоциация гена *FNBP1L* с уровнем интеллекта. Данный ген кодирует формин-связывающий 1-подобный белок, который взаимодействует с CDC42 и N-WASP, и вовлечен в пути, связывающие сигналы поверхности клеток с актиновым цитоскелетом [3]. Ассоциация гена *FNBP1L* с интеллектом была определена также у взрослых людей [17]. Способность к чтению у детей в возрасте 12 лет была ассоциирована с локусом rs807701 в гене *DCDC2*, который вовлечен в развитие нейронов [6].

Вовлеченность генетической компоненты в изменение когнитивных характеристик в зрелом возрасте и у пожилых людей также была продемонстрирована в ряде исследований. В частности, DeBette с коллегами [18] провели GWAS на 19 когортах из 29 076 здоровых людей без деменции и инсульта в возрасте старше 45 лет. Была выявлена роль генов иммунной системы и убиквитиновых путей в развитии памяти. В частности, локус rs4420638 вблизи гена аполипопротеина E (*APOE*) был ассоциирован с худшими исполнительными функциями (показатель отложенного ответа); rs11074779 (*HS3ST4*) и rs6813517 (*SPOCK3*), локализованные около генов иммунного ответа, также демонстрировали вовлеченность в вариации определенных когнитивных способностей. Была выявлена *цис*-ассоциация локусов в генах *WDR48*

и *CLDN5*, которые участвуют в метаболизме убиквитина, с риском развития деменции и экспрессией генов в гиппокампе [18]. Вовлеченность генов иммунной системы, в частности провоспалительных цитокинов, в формирование когнитивных характеристик была продемонстрирована в работе Sasayama с соавт. [19]. Так, при исследовании роли функционального полиморфного локуса Asp358Ala в гене рецептора 6 интерлейкина (*IL-6*) было выявлено, что повышенные уровни *IL-6* и растворимых *IL-6R* у носителей аллеля *358Ala могут оказывать негативное влияние на функционирование вербальных когнитивных способностей, требующих участия ресурсов долговременной памяти [19].

РОЛЬ ГЕНОВ НЕРВНОЙ И ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В КОГНИТИВНОМ РАЗВИТИИ

Предполагается, что интеллектуальная и эмоциональная деятельность обусловлены функционированием до 5000 генов. Многие из них, такие как ген субъединицы nBAF, вовлечены опосредованно. Количество генов, которые функционируют как звенья в цепи для поддержания нормального интеллекта, отражается в частоте умственной отсталости (*ID – intellectual disability*). Анализ базы данных OMIM показал, что около половины всех генетических заболеваний человека имеют неврологический компонент, зачастую включая различные аспекты интеллектуальных нарушений. Это свидетельствует о роли множества генов в интеллектуальном и эмоциональном функционировании [20]. Проведенный в 2016 г. GWAS с исследованием 293723 человек позволил выявить 74 локуса, ассоциированных с числом завершенных лет обучения. Выявленные гены-кандидаты преимущественно экспрессируются в нервной ткани, в особенности в пренатальный период, и участвуют в важнейших для развития головного мозга процессах. Ассоциация выявлена для вариантов генов, вовлеченных также в развитие умственной отсталости (*ID – intellectual disability*), расстройств аутистического спектра и шизофрении: rs4500960 в гене *TBR1*, rs7277187 в гене *MEF2C*, rs61160187 в гене *ZSWIM6*, rs2457660 в гене *BCL11A*, rs11712056 в гене *CELSR3*, rs192818565 в гене *MAPT*, rs7306755 в гене *SBNO1*, rs12987662 в гене *NBAS*, rs9544418 в гене *NBEA*, rs1871109 в гене *SMARCA2*, rs11712056 в гене *MAP4*, rs10061788 в гене *LINC00461*, rs9320913 в гене *POU3F2*, rs11712056 в гене *RAD54L2*, rs2964197 в гене *PLK2* [21].

В 2017 г. Sniekers с коллегами [22] провели GWAS с участием 78308 человек из 13 когорт для определения генов, влияющих на когнитивные характеристики. Было выявлено 336 ассоциированных SNPs из 18 геномных областей, около половины из которых локализованы в генах, преимущественно экспрессируемых в тканях голов-

ного мозга. В их число входят гены *SHANK3* (участвует в формировании синапсов), *DCC* (кодирует рецептор нетрина, вовлеченный в управление аксоном), *ZFHX3* (регулирует дифференцировку нейронов), *APBA1*, *PRR7*, *HCRTR1*, *NEGR1*, *MEF2C*, *ATXN2L*. Ассоциация показана для гена *CSE1L*, который играет роль в апоптозе и пролиферации клеток. Другие гены вовлечены в развитие психических расстройств – шизофрении (*CYP2D6*, *NAGA*, *NDUFA6*, *TCF20*, *SEPT3*, *FAM109B*, *MEF2C*) и нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера (*EXOC4*, *MEF2C*) [22].

При исследовании 107207 здоровых людей были выявлены 70 независимых геномных локусов, ассоциированных с фактором “g” и уровнем образования. В полученных результатах показано обогащение генами, специфически экспрессирующимися в нейронах и вызывающими моногенные болезни с коморбидной умственной отсталостью (*AFF3*, *AMT*, *ARFGF2*, *BCL11A*, *C12orf65*, *CLN3*, *DPYD*, *ERCC8*, *FOXPI*, *GMPPB*, *KANSL1*, *KCNH1*, *KMT2D*, *LARGE*, *MEF2C*, *NFIX*, *PDE4D*, *SHANK3*, *ST3GAL3*, *SUOX*, *TCF4*, *THRB*, *UBA7*) [23]. Выявлена ассоциация фактора “g” с генами *TOMM40*, *APOE*, *MEF2C*, *ABCG1*, нуклеотидные изменения в которых связаны с развитием болезни Альцгеймера [24]. В результате метаанализа генетических и когнитивных данных GWAS из консорциумов CHARGE, COGENT и UK Biobank ($N = 300\,486$) была подтверждена ассоциация 709 генов с фактором “g”. Были выявлены новые генетические локусы, которые ассоциированы также с развитием нервной системы, структурами головного мозга, нейродегенеративными и психическими болезнями. В целом идентифицированные генетические локусы объясняют до 4.3% дисперсии фактора “g” в независимых выборках. Обнаружены общие генетические локусы, ассоциированные с индивидуальными вариациями фактора “g”, временем реакции и многими индивидуальными соматическими характеристиками, включая зрение, артериальное давление и продолжительность жизни. Ассоциации показаны для генов *GATAD2B* (мутации идентифицированы при умственной отсталости), *SLC39A1* и *TTBK1* (ассоциирован с болезнью Альцгеймера), *ATXN1* и *CWF19L1* (ассоциирован со спиноцеребеллярной атаксией 1), *DCDC2* (ассоциирован с дислексией), *AUTS2* (ассоциирован с РАС), *RFXO1* (ассоциирован с заболеваниями нервной системы), *RAI1* (ассоциирован с шизофренией). Были выявлены шесть областей генома, дифференциально ассоциированных с фактором “g”: ген *NMNAT2* (изменения обнаружены при Валлеровой дегенерации), ген некодирующей РНК (нкРНК) *ENSG00000271894*, гены *SLC4A10* (ассоциирован с шизофренией), *DPP4* (связан с изменением объема гиппокампа), *FOXO3* (ассоциирован с долголетием), *MAPT*, *WNT3*,

CRHR1, *KANSL1*, *NSF* (связаны с окружностью головы у младенца, объемом подкорковой области головного мозга и внутрочерепным объемом, болезнями Альцгеймера и Паркинсона) [25]. Был проведен метаанализ характеристик пространственной памяти у нокаутированных мышей в 300 исследованиях в соответствии с базами данных Allen Brain Atlas и Enrichr (функция гена). Было показано, что гены *PDF* (post-deletion “forgetfulness” genes), делеции в которых приводят к дефициту памяти и кодирующие G-белковые рецепторы, могут быть вовлечены в регуляцию синаптических функций и имеют более высокий уровень экспрессии в вентральных структурах головного мозга, в особенности в гипоталамусе [8, 26].

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИКИ КОГНИТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

Другим подходом к обнаружению небольших генетических эффектов является изучение индивидов с крайними значениями когнитивных характеристик. Можно предположить, что чрезвычайно высокий интеллект связан с наличием у человека множества “позитивных” аллелей и малого количества “негативных” аллелей. Предполагается, что большая группа лиц с чрезвычайно высоким интеллектом должна быть обогащена аллелями, ассоциированными с уровнем интеллекта. В то же время чрезвычайно низкий интеллект обусловлен присутствием вариантов генов, которые не связаны с индивидуальными различиями в уровне интеллекта. На основании этой гипотезы был проведен GWAS по типу “случай–контроль” с участием 1238 индивидов с чрезвычайно высоким интеллектом (IQ в среднем 170) и 8172 индивидов контрольной группы. Было выявлено три интронных локуса в гене *ADAM12*, находящихся в сильном неравновесии по сцеплению друг с другом: rs4962322, rs496520, rs1079407. Продукт данного гена является членом семейства мембранно-закрепленных белков металлопептидаз ADAM, которые вовлечены во множество биологических процессов, включая взаимодействия между клетками и матриксом, межклеточные взаимодействия при оплодотворении, развитие мышц и нейрогенез [2]. Таким образом, полиморфные локусы гена *ADAM12* обуславливают формирование индивидуальных различий и в средних уровнях интеллекта.

Другим из подходов при исследовании когнитивных характеристик является метод прокси-фенотипа, представляющий собой двухэтапный подход для выявления общих генетических вариаций, ассоциированных с разными когнитивными способностями. На первом этапе был проведен GWAS с оценкой уровня образования в выборке 106736 человек, по результатам которого было идентифицировано 69

ассоциированных SNPs. На втором этапе с использованием независимой выборки из 24189 человек была оценена взаимосвязь этих локусов с когнитивными характеристиками. После введения поправки на множественность сравнений ассоциация с когнитивными характеристиками была определена для трех локусов: rs1487441, rs7923609, rs2721173. В независимой выборке из 8652 пожилых индивидов также был выявлен полигенный показатель, основанный на оценке локусов, ассоциированных с памятью и отсутствием деменции. Конвергентные данные, полученные в ходе биоинформатических анализов, показали роль четырех специфических генов *KNCMA1*, *NRXN1*, *POU2F3*, *SCRT*, которые ассоциированы с нейромедиаторными путями, вовлеченными в регуляцию синаптической пластичности — основного клеточного механизма обучения и памяти [27].

В другом исследовании, проведенном Tram-push с коллегами [29], на первом этапе в ходе GWAS анализа были идентифицированы генетические локусы, ассоциированные с уровнем образования. На втором этапе была изучена взаимосвязь между этими генетическими вариантами и фактором “g” на независимой выборке из 20 495 здоровых людей из когорты Консорциума когнитивной геномики (COGENT). Далее был проведен метаанализ данных, полученных на выборке из 24189 человек с нейрокогнитивными данными из исследований уровня образования и 53188 человек с результатами GWAS для когнитивных характеристик. Показана ассоциация локуса rs1906252 (6q16.1), ранее ассоциированного с числом лет обучения, с фактором “g” [28], а также локуса rs76114856 в гене *CENPO* (2p23.3) и rs6669072 около *LOC105378853* (1p22.2) [29].

ЛОНГИТЮДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

В связи с гетерогенностью когнитивных характеристик и для выявления их изменений во времени под влиянием средовых и наследственных факторов проводят лонгитюдные исследования, что позволяет идентифицировать более значимые взаимосвязи. Лонгитюдные исследования проводятся путем выделения группы людей для наблюдения в течение определенного времени с обязательной повторной оценкой интересующего фенотипа [30]. Благодаря им достигается повышение точности экспериментальных данных и выявление межличностных различий [31]. Наследственность, согласно результатам 15 независимых лонгитюдных исследований, оказывает свое влияние на когнитивные характеристики в большей степени в подростковом периоде и в зрелом возрасте [5]. Метаанализ данных лонгитюдных исследований роли генетических факторов в развитии когнитивных характеристик показал,

что в возрасте от 13 до 25 лет вклад наследственности возрастает от 55 до 70% [32], по другим данным — от 41% у 9-летних до 66% у 17-летних [33]. Полученные результаты можно объяснить большей ролью инновационных эффектов адаптации у детей в ответ на наличие новых средовых факторов по сравнению с подростковым и старшим возрастом, когда преобладающее значение начинают приобретать генетические факторы [34].

Благодаря лонгитюдным исследованиям можно определить вклад не только генетических, но средовых факторов, определяющих изменения когнитивных характеристик при нормальном развитии организма. Например, при лонгитюдных исследованиях когнитивных способностей у пожилых людей из азиатской популяции была продемонстрирована вовлеченность уровня образования и занятости наряду с сосудистыми нарушениями [35], качеством сна [36], уровнем витамина D [37], табакокурением, диетой, ожирением и высоким уровнем потребления глюкозы [38]. Лонгитюдные исследования позволили доказать важное значение когнитивной деятельности [39], регулярной физической [40] и социальной активности пожилых людей в сохранении когнитивных способностей при физиологическом старении [41]. Лонгитюдные исследования когнитивных характеристик позволили определить причины изменений интеллекта при старении. По результатам лонгитюдного исследования, проводимого в течение 20 лет, было показано, что у людей в возрасте 60–80 лет особенности профессии не оказывают влияния на когнитивное функционирование, что указывает на вклад других средовых и генетических процессов в сохранение интеллекта при старении [42]. Специфические особенности когнитивных характеристик (такие как время реакции) пожилых людей оказались ассоциированы с аллелями генов *COMT* (кодирует катехол-О-метилтрансферазу) и *BDNF* (кодирует нейротрофический фактор головного мозга) [43]. Одно из лонгитюдных исследований продемонстрировало ассоциацию аллелей гена *CBP* (кодирует CREB-связанный белок) с сохранением высоких уровней когнитивных способностей при старении [44], а гена *KIBRA* — как с сохранением когнитивных характеристик, так и с объемом гиппокампа [45]. При лонгитюдном исследовании пожилых людей обнаружена ассоциация прогрессирующего снижения когнитивных способностей с вариантом гена *VDR* (кодирует рецептор витамина D) [46], а также с высокими уровнями экспрессии гена, кодирующего интерлейкин 6 (IL-6) [47]. Витамин D функционирует как гормон и регулирует экспрессию 300 генов во всем организме человека. Неудивительно, что по результатам лонгитюдных исследований была показана ассоциация дефицита витамина D с когнитивными нарушениями и депрессией [48].

Благодаря лонгитюдным исследованиям была выявлена важная роль эпигенетических факторов в формировании когнитивных способностей и их особенностях. Эпигенетические факторы выступают в роли посредников долговременного эффекта влияния окружающей среды на формирование когнитивных характеристик в онтогенезе. Например, лонгитюдное исследование детей, которые были подвержены воздействию токсических веществ в раннем постнатальном периоде, показало сохранение эффекта этого воздействия в более позднем возрасте в 1, 2, 3, 4.5, 8.5 лет, что выражалось в снижении показателей IQ по сравнению с контрольной группой детей [49]. По результатам лонгитюдных исследований детей, матери которых подвергались стрессорным воздействиям в ранние сроки беременности, у них отмечались задержки в когнитивном развитии [50], а также выраженные различия в метилировании 2872 CpG островков, вовлеченных в регуляцию иммунных реакций [51]. Полученные результаты согласуются с данными об участии генов иммунной системы в когнитивном развитии [18, 19]. Дифференциальное метилирование ДНК в промоторных областях генов переносчика серотонина (*SLC6A4*), рецептора D4 дофамина (*DRD4*) и моноаминоксидазы А (*MAOA*), которые также ассоциированы с различиями в когнитивных характеристиках, было обнаружено при проведении лонгитюдных исследований у близнецов [52].

В постнатальном развитии каждого человека когнитивные характеристики значительно изменяются как в период активного роста и развития, так и при старении. Скорость обработки информации и память, а также концептуальные рассуждения постепенно снижаются, а объем словарного запаса при старении сохраняется. Данные процессы сопровождаются гипотрофией серого вещества, в большей степени префронтальной области коры головного мозга [53]. На уровне генома изменения обусловлены модификациями в метилировании ДНК, что свидетельствует о перспективе исследований в данном направлении с целью разработки таргетного воздействия на гены при старении [54]. Таким образом, анализ результатов многочисленных лонгитюдных исследований позволяет сделать вывод, что онтогенетические изменения когнитивных характеристик являются результатом сложного комплексного взаимодействия средовых, генетических и эпигенетических факторов.

РОЛЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК И МОДИФИКАЦИЙ ГИСТОНОВ В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

Формирование когнитивных способностей опосредовано воздействием эпигенетических факто-

ров, вовлеченных в формирование структуры и функций головного мозга и обеспечивающих специфическую регуляцию экспрессии генов в зависимости от возраста и типа клеток [55]. Ранее было отмечено, что средовые факторы оказывают больший эффект на изменения в метилировании ДНК у детей по сравнению со взрослыми [56]. Нейроэпигенетический ландшафт может значительно различаться между областями головного мозга, а изменение регуляции модифицирующих хроматин ферментов может оказывать выраженный эффект на когнитивные характеристики. Данные энзимы напрямую взаимодействуют с такими транскрипционными факторами, как ядерный фактор NF-κB, Nanog, Oct4, способствуя сайт-специфической эпигенетической регуляции [57]. Оптимальное выполнение когнитивных задач зависит от тонко настроенного баланса между активацией и ингибированием нейронов, который поддерживается жестко регулируемой индукцией и репрессией генов. Важное значение в этих процессах имеют деацетилазы гистонов, которые модулируют экспрессию генов, связанных с пластичностью и вовлеченных в регуляцию когнитивных характеристик. Так, в исследованиях на мышах было показано, что стресс в раннем возрасте может оказывать эффект на дальнейшее когнитивное развитие посредством изменения экспрессии генов деацетилаз гистонов [58]. В ответ на обучение выявлено изменение модификации хроматина за счет ацетилирования, фосфорилирования и метилирования гистонов [59]. В 2019 г. Lewis с коллегами [60] для оценки механизма средовых воздействий на когнитивные способности провели анализ роли эпигенетической регуляции генов дофаминергической системы в вариации когнитивных способностей. При помощи микрочипа для определения профиля метилирования CpG сайтов ДНК вблизи шести генов дофаминергической системы были исследованы различия в подавлении ответа и производительности памяти у монозиготных близнецов. Между близнецами были обнаружены различия в метилировании ДНК в гене *DRD4*, связанные с дифференциацией в объеме кратковременной памяти, в то время как различия в метилировании генов *DRD1*, *DRD2*, *COMT*, *DBH*, *DAT1* обуславливали индивидуальные вариации в ингибировании когнитивных реакций. Полученные данные указывают на важное значение модификаций эпигенома в поддержании сложных когнитивных характеристик, а также на разобщающий характер метилирования дофаминергических генов в формировании некоторых из них [60].

Изменения в эпигенетической регуляции когнитивных характеристик выявлены при когнитивном старении. Данные вариации обусловлены модификациями в метилировании ДНК, экспрессии некодирующих РНК (нкРНК) и посттрансляци-

онными модификациями гистонов [61]. В частности, анализ метилирования ДНК в образцах лобной и височной коры, варолиевом мосту и мозжечке показали возраст-зависимое изменение более 27000 CpG сайтов при изучении когнитивных характеристик [62]. Систематизация опубликованных данных позволила выявить 55 генов, вовлеченных в регуляцию эпигенома и ассоциированных с когнитивными нарушениями. Данные гены распределены на четыре категории: 1) участвующие в метилировании ДНК (*DNMT1, DNMT3B, FTO*); 2) вовлеченные в модификацию гистонов (*CREBBP, CUL4B, EHMT1, EP300, EZH2, HLCS, HUWE1, KAT6B, KMT2A, KMT2D, KMT2C, NSD1, WHSC1, UBE2A*); 3) необходимые для удаления боковых групп гистонов (*HDAC4, HDAC8, KDM5C, KDM6A, PHF8*); 4) моделирующие хроматин (*ACTB, ARID1A, ARID1B, ATRX, CHD2, CHD7, CHD8, SMARCA2, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SRCAP, SSI8L1*) [10]. Кроме того, эпигенетически обусловленные различия в когнитивных способностях могут быть связаны с изменениями в гене *HMGNI*, ранее ассоциированном с развитием нейропсихиатрических фенотипов. Ген *HMGNI* (high mobility group nucleosome-binding domain 1) кодирует белок, связывающийся с нуклеосомой и влияющий на транскрипционную активность хроматина. Изменения в экспрессии гена *HMGNI* затрагивают неврологические функции и были детектированы при таких патологиях как X-сцепленная умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, синдром Дауна. Ген *HMGNI* негативно регулирует метил-CpG-связывающийся белок 2 (MeCP2), мутации в гене которого детектируют при синдроме Ретта [24].

РОЛЬ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В КОГНИТИВНОМ РАЗВИТИИ

Не менее 85% всего генома человека транскрибируется (т.е. информация из ДНК передается в молекулы РНК), но лишь 1.2% транслируется в белки. Большая часть образуемых молекул регистрируются как некодирующие РНК (нкРНК), включая микроРНК и длинные нкРНК, которые относятся к эпигенетическим факторам и играют функциональную роль в управлении работой генома [63]. Получен ряд свидетельств о роли микроРНК в развитии когнитивных характеристик. В нейронах некоторые микроРНК обогащают области синапсов и могут непосредственно связываться с более 90% синаптических белков. Когнитивные процессы, такие как обучение и формирование памяти, имеют общие клеточные и молекулярные механизмы, которые обычно включают в себя зависящие от опыта изменения в силе синаптических связей. Данный процесс называется синаптической пластичностью [64]. Нейроны способны изменять набор синаптических связей и относи-

тельную силу каждого из этих соединений с течением времени в ответ на сенсорный опыт и другие средовые сигналы. Данное свойство пластичности лежит в основе обучения, памяти и других когнитивных характеристик, а также способности головного мозга восстанавливаться после травм и инсульта. Таким образом, молекулярные пути, регулирующие синаптическую пластичность, также участвуют в развитии когнитивных характеристик и их изменений. В данных механизмах принимают активное участие длинные нкРНК, такие как *KCN2AS* и *BC1/BC200* [65].

Около 40% всех длинных нкРНК экспрессируется в головном мозге, где они проявляют точные временные и пространственные паттерны экспрессии [65]. Было показано, что антисмысловые длинные нкРНК локально регулируют стабильность мРНК белок-кодирующих генов, участвующих в синаптической пластичности, таких как *BDNF, GDNF, EPHB2, KCNA2* [66]. Выявлено также, что активация длинной нкРНК *MEG3* улучшает когнитивные характеристики посредством ингибирования PI3K/Акт сигнального пути. Интересно, что до 80% белок-кодирующих локусов в геномах млекопитающих экспрессируют некоторые формы антисмысловых транскриптов вместе с соответствующими мРНК. Данные антисмысловые нкРНК могут влиять на регуляцию ассоциированных с ними белок-кодирующих генов, а также оказывать дополнительный транс-эффект [67]. Экспрессия многих длинных нкРНК в головном мозге зависит от типа нейронов и их локализации в специфических нейроанатомических образованиях, а также от экспрессии белок-кодирующих генов, участвующих в функционировании данных структур [68]. Обнаружено, что длинные нкРНК разделяют с генами нейрогенеза сходную модель экспрессии, что доказывает их роль в развитии ЦНС путем регуляции экспрессии белок-кодирующих генов [69]. Длинные нкРНК играют ключевую роль в развитии головного мозга и формировании высших когнитивных способностей. Например, длинная нкРНК *Malat1* участвует в формировании синапсов и регуляции альтернативного сплайсинга нейронов; *Gomafu* влияет на альтернативный сплайсинг в нейронах в зависимости от их активности. Кроме того, длинные нкРНК могут служить в качестве предшественников рiРНК (Piwi-взаимодействующие РНК), siРНК (малые интерферирующие РНК – small interfering RNA) и микроРНК. Так, из экзона 1 длинной нкРНК *H19* формируется *miR-675*. Длинные нкРНК могут также напрямую связываться с микроРНК для воздействия на транскрипционный ландшафт, а также конкурировать с ними за сайты связывания. Например, *VASE1*, которая играет роль в развитии болезни Альцгеймера, физически блокирует связывание *miR-485-5p* с целевым сайтом связывания мРНК *VASE1*. Таким образом, длин-

ные нкРНК могут использоваться в качестве “губок” для микроРНК, подавляя их функцию [70].

В головном мозге микроРНК имеют различные паттерны экспрессии в зависимости от области, типа клеток и стадии развития. Их профиль экспрессии изменяется при нейрональной активации в ответ на поведение и химическую/электрическую стимуляцию. Динамические изменения уровней микроРНК регулируют экспрессию генов, участвующих в когнитивных процессах, таких как обучение и память. Кроме того, при когнитивной дисфункции, такой как деменция, экспрессия уровней многих микроРНК нарушается не только в пораженных патологией областях головного мозга, но также в спинномозговой жидкости и плазме крови. Это дает возможность использовать микроРНК в качестве биомаркеров для раннего выявления и оценки дисфункции когнитивных характеристик. Поскольку микроРНК нацелены на многие гены и пути, они могут представлять ключевые молекулярные признаки, позволяющие понять механизмы развития когнитивных расстройств и разрабатывать потенциальные терапевтические агенты [64]. Грандиозное разнообразие нейронов в головном мозге происходит из ограниченного пула нейрональных стволовых клеток, которые проходят через различные программы экспрессии генов для обретения специфических фенотипов. В управлении дифференцировкой нейронов участвуют микроРНК путем изменения профилей экспрессии важных для функции клеток генов во времени и пространстве [71]. Доказана дифференциальная экспрессия специфических микроРНК в зависимости от типа [72] и функционального предназначения нейронов. Более того, выявлено накопление определенных микроРНК в аксонах, дендритах и синапсах [73]. МикроРНК являются идеальными кандидатами для управления сложнейшими процессами, в том числе когнитивными характеристиками, в головном мозге в связи с их избытком в нем и регулируемой во времени и пространстве экспрессией [74].

В 2010 г. Gao с коллегами [75] опубликовали данные о роли специфичной для головного мозга miR-134 в регуляции памяти и синаптической пластичности. Данная микроРНК оказывает влияние на SIRT1 путем посттранскрипционной регуляции экспрессии белка CREB. В свою очередь, SIRT1 модулирует синаптическую пластичность и формирование памяти [75]. В экспериментах на мышах была показана роль другой микроРНК (miR-128b) в переходе от извлечения исходной памяти страха к формированию новой памяти исчезновения страха [76]. В экспериментах на крысах выявлена роль экспрессируемой в миндалевидном комплексе miR-182 в подавлении долговременной памяти страха (без влияния на кратковременную память о слуховом страхе). Индуцированное обучением подавление уровня miR-182 поддерживает формирова-

ние долговременной памяти в миндалевидном комплексе посредством дерепрессии ключевых актин-регулирующих белков [77]. Разнообразные стрессовые стимулы могут приводить к нарушениям когнитивного функционирования. В частности, при использовании трех различных моделей стрессовых условий была показана роль в данных процессах стресс-индуцируемого повышения уровня микроРНК miR-132 и, как следствие, снижения концентрации ее мишени — ацетилхолинэстеразы. В умеренной модели тревоги, вызванной запахом хищника, было продемонстрировано длительное повышение уровня miR-132 в гиппокампе, которое сопровождалось сниженной активностью ацетилхолинэстеразы, что вызывало когнитивный дефицит [78]. Эмпирические данные другой исследовательской группы, изучавшей влияние стресса на микроРНК-опосредованные когнитивные изменения, свидетельствуют, что уровень зрелой miR-132 в гиппокампе значительно повышается через 30 мин после формирования памяти о страхе (тип обучения, связанный со временем) и возвращается к исходным значениям через 2 часа. На мышах-нокадаунах по экспрессии miR-132 было доказано нарушение приобретения памяти о страхе [79]. Взаимодействующая с CREB микроРНК miR-132 влияет на нейрогенез путем воздействия на ветвление дендритов и спиногенез (формирование шипиков). В зрелой нервной системе нарушение регуляции miR-132 играет роль в ряде нейрокогнитивных расстройств, характеризующихся аберрантным синаптогенезом. Была также изучена роль miR-132 при нормальном физиологическом когнитивном развитии. Представление задачи на пространственную память в экспериментах на мышах вызывало 1.5-кратное увеличение экспрессии miR-132 в CA1, CA3, GCL слоях возбуждающих клеток гиппокампа у этих животных. Стоит отметить, что экспрессия miR-132 должна поддерживаться в ограниченном диапазоне для обеспечения нормального обучения и формирования памяти [80]. Исследование специфической активности miR-132 показало ее влияние на интеграцию вновь возникших нейронов в гиппокампе [81].

На такие когнитивные характеристики, как обучение и память, оказывает влияние дозозависимым способом каркасный белок IQGAP1 (ГТФаз активирующий белок 1, содержащий IQ мотив), экспрессия которого регулируется путем связывания miR-124 в 3'UTR соответствующей мРНК. Примечательно, что в этой области находится rs1042538, аллельные варианты которого могут изменять связывание микроРНК с мРНК IQGAP1. Носители аллеля rs1042538*Т демонстрируют повышенную экспрессию гена *IQGAP1* по сравнению с носителями аллеля rs1042538*А, также демонстрируют лучшее прохождение теста на тактильные ощущения (в котором соотносится форма предмета с его

положением) [82]. Роль miR-124 в регуляции обучения и памяти показана также в работе Malmevik с коллегами [83] при исследовании участия специфических микроРНК в функционировании нейрональных процессов в гиппокампе. Ингибирование miR-124 приводит к улучшению пространственного обучения и рабочей памяти посредством изменения экспрессии генов, связанных с синаптической пластичностью и нейрональной трансмиссией. В противоположность этому, ингибирование miR-9 (воздействует на гены, связанные с эндоцитозом, адгезией и гибелью клеток) и miR-34 (влияет на транскрипцию генов, связанных с трансдукцией нейроактивных лиганд-рецепторов и коммуникацией клеток) приводит к ухудшению способности к пространственному обучению и памяти до обучения [83]. Другая микроРНК, miR-23b, участвует в восстановлении когнитивных нарушений, полученных вследствие черепно-мозговой травмы, путем связывания с 3'UTR областью мРНК гена *ATG12*, вызывая ингибирование нейрональной аутофагии [84].

Полногеномные анализы ассоциаций и их систематизация также указывают на важную роль определенных микроРНК в становлении когнитивной деятельности. Так, в 2017 г. [85] был проведен метаанализ GWAS, в результате которого были выявлены два локуса, *MIR2113* (кодирует микроРНК miR2113) и *AKAP6*, которые ассоциированы с когнитивными характеристиками. Кроме того, более подробно исследованы пожилые здоровые люди без деменции для определения ассоциации вариантов этих генов с эпизодической и рабочей памятью, словарным запасом, скоростью восприятия, временем реакции. В ходе исследования была выявлена ассоциация аллельного варианта rs17522122*Т в гене *AKAP6* с худшими базовыми показателями эпизодической и рабочей памяти, словарного запаса и скорости реакции. В то же время аллельный вариант rs10457441*Т в гене *MIR2113* был ассоциирован с ускоренным снижением эпизодической памяти [85]. В 2018 г. [86] при исследовании 90 монозиготных близнецов пожилого возраста (73–95 лет) были проанализированы 754 циркулирующие в плазме микроРНК и их ассоциация с показателем минимальной когнитивной оценки (MMSE) и пятикомпонентной когнитивной оценки (CCS). Как индивидуальные, так и парные анализы проводились с определением уровней когнитивных характеристик. Было выявлено, что 23 микроРНК номинально ассоциированы с уровнями MMSE и CCS в парных анализах. Пожилые люди с низким когнитивным уровнем характеризовались усиленной экспрессией микроРНК по сравнению с людьми, показавшими лучшие когнитивные результаты. МикроРНК miR-151a-3p, miR-212-3p, miR-1274b были ассоциированы с уровнем CCS как в парных, так и в индивидуальных анализах [86].

Необходимо отметить воздействие некоторых средовых факторов на изменение в связывании микроРНК с мРНК-мишенями. В частности, было выявлено, что прослушивание музыки влияет на регуляцию некоторых генов, многие из которых активируются в ответ на пение певчих птиц. Предполагается существование эпигенетической регуляции экспрессии генов с помощью микроРНК под действием музыки. В частности, было изучено влияние двухчасового исполнения классической музыки на экспрессию микроРНК в периферической крови у профессиональных музыкантов по сравнению с иной деятельностью той же продолжительности. Выявлена выраженная активация пяти микроРНК: hsa-miR-3909, hsa-miR-30d-5p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-30a-5p; а также снижение уровня двух микроРНК: hsa-miR-6803-3p и hsa-miR-1249-3p. Данные микроРНК играют роль в дифференцировке клеток, активации передачи сигналов CREB и дофамина, а также регуляции апоптоза. Предполагается, что мишенью hsa-miR-222-3p и hsa-miR-92a-3p является ген *FOXP2*, экспрессия которого подавляется вследствие воздействия микроРНК при пении певчих птиц. Была подтверждена реакция miR-30d и miR-222 в эксперименте на птицах. МикроРНК miR-222 индуцируется каскадом ERK, который играет важную роль в функции двигательных нейронов и пластичности нейронов. Кроме того, miR-222 активируется при помощи FOSL1, продукта гена из семейства FOS транскрипционных регуляторов, стимулируемых моторно-слуховыми стимулами. МикроРНК miR-222 и miR-92 способствуют росту нейритов путем негативной регуляции ингибитора роста нейронов, PTEN, а также путем активации экспрессии и фосфорилирования CREB [87]. Анализ литературных данных показал также роль эпигенетических факторов в развитии депрессивных расстройств [88], агрессивного поведения [89] и старения [90]. Это свидетельствует о перспективе исследования некодирующих РНК при изучении работы головного мозга в связи с возможностью воздействия как на когнитивные характеристики, так и на социально значимые отклонения в поведении и психической деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной литературе накоплены результаты грандиозных по масштабам исследований по выявлению роли генетических факторов в развитии индивидуальных особенностей различных когнитивных способностей. Получены данные об ассоциациях большого количества генов с самыми разнообразными когнитивными характеристиками. Обоснованы патогенетические пути влияния аллельных вариантов этих генов на изменение когнитивных характеристик. Предполагается,

что полученные результаты не только расширят представления о молекулярных механизмах формирования индивидуальных различий в когнитивных способностях, но и дадут возможность определить пути их потенциального улучшения путем таргетного воздействия на специфические гены. В данном отношении перспективно исследование эпигенетических факторов, при помощи которых возможно обратимое и безопасное регулирование функций конкретных генов в головном мозге. В научной литературе накоплены данные о роли специфических некодирующих РНК и их участии в различных механизмах формирования когнитивной деятельности, и мы надеемся, что в скором будущем при помощи микроРНК и их производных исследователям удастся корректировать специфические составляющие когнитивных характеристик. Кроме того, анализ средовых факторов в качестве регуляторов эпигенетических механизмов при когнитивной деятельности будет способствовать использованию различных средовых факторов для коррекции когнитивных нарушений.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-30028).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Medaglia J.D., Lynall M.E., Bassett D.S.* Cognitive network neuroscience // *J. Cogn. Neurosci.* 2015. V. 27. P. 1471–1491. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00810
2. *Zabaneh D., Krapohl E., Gaspar H.A. et al.* A genome-wide association study for extremely high intelligence // *Mol. Psychiatry.* 2018. V. 23. P. 1226–1232. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.121>
3. *Benyamin B., Pourcain B., Davis O.S. et al.* Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FNBP1L // *Mol. Psychiatry.* 2014. V. 19. P. 253–258.
4. *Junkiart-Czarnecka A., Haus O.* Genetical background of intelligence // *Postepy. Hig. Med. Dosw.* 2016. V. 70. P. 590–598.
5. *Tucker-Drob E.M., Briley D.A.* Continuity of genetic and environmental influences on cognition across the life span: a meta-analysis of longitudinal twin and adoption studies // *Psychol. Bull.* 2014. V. 140. P. 949–979. <https://doi.org/10.1037/a0035893>
6. *Davis O.S., Band G., Pirinen M. et al.* The correlation between reading and mathematics ability at age twelve has a substantial genetic component // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 4204. <https://doi.org/10.1038/ncomms5204>
7. *Tosto M.G., Garon-Carrier G., Gross S. et al.* The nature of the association between number line and mathematical performance: An international twin study // *Br. J. Educ. Psychol.* 2018. V. 11. <https://doi.org/10.1111/bjep.12259>
8. *Goldberg T.E., Weinberger D.R.* Genes and the parsing of cognitive processes // *Trends Cogn. Sci.* 2004. V. 8(7). P. 325–335.
9. *Davies G., Marioni R.E., Liewald D.C. et al.* Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank ($N = 112151$) // *Mol. Psychiatry.* 2016. V. 21. P. 758–767.
10. *Kleefstra T., Schenck A., Kramer J.M., van Bokhoven H.* The genetics of cognitive epigenetics // *Neuropharmacology.* 2014. V. 80. P. 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.12.025>
11. *Plomin R., Kovas Y.* Generalist genes and learning disabilities // *Psychol. Bull.* 2005. V. 131. P. 592–617.
12. *Chow B.W., Ho C.S., Wong S.W. et al.* Generalist genes and cognitive abilities in Chinese twins // *Dev. Sci.* 2013. V. 16. P. 260–268. <https://doi.org/10.1111/desc.12022>
13. *Gurney M.E.* Genetic association of phosphodiesterases with human cognitive performance // *Front. Mol. Neurosci.* 2019. V. 12. P. 22. <https://doi.org/10.3389/fnfmol.2019.00022>
14. *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. P. 1112–1121.
15. *Owens M., Goodyer I.M., Wilkinson P.* 5-HTTLPR and early childhood adversities moderate cognitive and emotional processing in adolescence // *PLoS One.* 2012. V. 7(11). e48482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048482>
16. *Ibrahim-Verbaas C.A., Bressler J., Dabette S. et al.* GWAS for executive function and processing speed suggests involvement of the CADM2 gene // *Mol. Psychiatry.* 2016. V. 21. P. 189–197. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.37>
17. *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. P. 996–1005. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.85>
18. *Dabette S., Ibrahim Verbaas C.A., Bressler J. et al.* Genome-wide studies of verbal declarative memory in nondemented older people: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology consortium // *Biol. Psychiatry.* 2015. V. 77. P. 749–763. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.027>
19. *Sasayama D., Hori H., Teraishi T. et al.* Association of cognitive performance with interleukin-6 receptor Asp358Ala polymorphism in healthy adults // *J. Neural Transm. (Vienna).* 2012. V. 119. P. 313–318. <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0709-3>
20. *Crabtree G.R.* Our fragile intellect. Part I // *Trends Genet.* 2013. V. 29. № 1. P. 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.10.002>
21. *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. P. 539–542. <https://doi.org/10.1038/nature17671>

22. *Sniekers S., Stringer S., Watanabe K.* Genome-wide association meta-analysis of 78 308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence // *Nat. Genet.* 2017. V. 49. P. 1107–1112. <https://doi.org/10.1038/ng.3869>
23. *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. P. 2597–2613. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.028>
24. *Davies G., Armstrong N., Bis J.C. et al.* Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium ($N = 53\,949$) // *Mol. Psychiatry.* 2015. V. 20. P. 183–192. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.188>
25. *Davies G., Lam M., Harris S.E. et al.* Study of 300 486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. P. 2098. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04362-x>
26. *De Sanctis C., Belenchi G.C., Viggiano D.* A meta-analytic approach to genes that are associated with impaired and elevated spatial memory performance // *Psychiatry Res.* 2018. V. 261. P. 508–516. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.01.036>
27. *Rietveld C.A., Esko T., Davies G. et al.* Common genetic variants associated with cognitive performance identified using the proxy-phenotype method // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. P. 13790–13794. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404623111>
28. *Trampush J.W., Lencz T., Knowles E. et al.* Independent evidence for an association between general cognitive ability and a genetic locus for educational attainment // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2015. V. 168B. P. 363–373. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32319>
29. *Trampush J.W., Yang M.L., 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. P. 336–345. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.244>
30. *Enders C.K.* Analyzing longitudinal data with missing values // *Rehabil. Psychol.* 2011. V. 56. № 4. P. 267–288. <https://doi.org/10.1037/a0025579>
31. *Yang Y., Wang L., Sun X. et al.* The longitude study on the mental development of congenital hearing-impaired infants and toddlers // *Zhonghua Er. Bi. Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2015. V. 50. № 10. P. 799–804.
32. *Bergen S.E., Gardner C.O., Kendler K.S.* Age-related changes in heritability of behavioral phenotypes over adolescence and young adulthood: a meta-analysis // *Twin. Res. Hum. Genet.* 2007. V. 10(3). P. 423–433.
33. *Haworth C.M., Wright M.J., Luciano M. et al.* The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood // *Mol. Psychiatry.* 2010. V. 15. P. 1112–1120. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.55>
34. *Briley D.A., Tucker-Drob E.M.* Explaining the increasing heritability of cognitive ability across development: a meta-analysis of longitudinal twin and adoption studies // *Psychol. Sci.* 2013. V. 24. P. 1704–1713. <https://doi.org/10.1177/0956797613478618>
35. *Ho V., Zainal N.H., Lim L. et al.* Voluntary cognitive screening: characteristics of participants in an Asian setting // *Clin. Interv. Aging.* 2015. V. 10. P. 771–780. <https://doi.org/10.2147/CIA.S73563>
36. *Virta J.J., Heikkila K., Perola M. et al.* Midlife sleep characteristics associated with late life cognitive function // *Sleep.* 2013. V. 36. № 10. P. 1533–1541. <https://doi.org/10.5665/sleep.3052>
37. *Perna L., Mons U., Kliegel M., Brenner H.* Serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive decline: a longitudinal study among non-demented older adults // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2014. V. 38. P. 254–263. <https://doi.org/10.1159/000362870>
38. *Crichton G.E., Elias M.F., Davey A., Alkerwi A.* Cardiovascular health and cognitive function: the Maine-Syracuse Longitudinal Study // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 3. e89317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089317>
39. *Arfanakis K., Wilson R.S., Barth C.M. et al.* Cognitive activity, cognitive function, and brain diffusion characteristics in old age // *Brain Imaging Behav.* 2016. V. 10. № 2. P. 455–463. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9405-5>
40. *Chu D.C., Fox K.R., Chen L.J., Ku P.W.* Components of late-life exercise and cognitive function: an 8-year longitudinal study // *Prev. Sci.* 2015. V. 16. № 4. P. 568–577. <https://doi.org/10.1007/s11121-014-0509-8>
41. *Fu C., Li Z., Mao Z.* Association between social activities and cognitive function among the elderly in China: A cross-sectional study // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* 2018. V. 15. № 2. pii: E231. <https://doi.org/10.3390/ijerph15020231>
42. *Gow A., Avlund K., Mortensen E.L.* Occupational characteristics and cognitive aging in the Glostrup 1914 Cohort // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2014. V. 69. № 2. P. 228–236. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbs115>
43. *Das D., Tan X., Bielak A.A. et al.* Cognitive ability, intraindividual variability, and common genetic variants of catechol-O-methyltransferase and brain-derived neurotrophic factor: a longitudinal study in a population-based sample of older adults // *Psychol. Aging.* 2014. V. 29. № 2. P. 393–403. <https://doi.org/10.1037/a0035702>
44. *Trompet S., de Craen A.J., Jukema J.W. et al.* Variation in the CBP gene involved in epigenetic control associated with cognitive function // *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. № 3. P. 549.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.019>
45. *Porter T., Burnham S.C., Dore V. et al.* KIBRA is associated with accelerated cognitive decline and hippocampal atrophy in APOE ϵ_4 -positive cognitively normal adults with high A β -amyloid burden // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 2034. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20513-y>
46. *Beydoun M.A., Ding E.L., Beydoun H.A. et al.* Vitamin D receptor and megalin gene polymorphisms and their associations with longitudinal cognitive change in US adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. V. 95. № 1. P. 163–178. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.017137>
47. *Bradburn S., Sarginson J., Murgaroyd C.A.* Association of peripheral interleukin-6 with global cognitive decline in non-demented adults: A meta-analysis of prospective studies // *Front. Aging Neurosci.* 2018. V. 9. P. 438. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00438>
48. *Wentz L.M., Eldred J.D., Henry M.D., Berry-Caban C.S.* Clinical relevance of optimizing vitamin D status in sol-

- diers to enhance physical and cognitive performance // *J. Spec. Oper. Med.* 2014. V. 14. P. 58–66.
49. *Nygaard E., Moe V., Slinning K., Walhovd K.B.* Longitudinal cognitive development of children born to mothers with opioid and polysubstance use // *Pediatr. Res.* 2015. V. 78. P. 330–335. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.95>
 50. *Davis E.P., Sandman C.A.* The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development // *Child. Dev.* 2010. V. 81. P. 131–148. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01385.x>
 51. *Cao-Lei L., Elgbeili G., Massart R. et al.* Pregnant women's cognitive appraisal of a natural disaster affects DNA methylation in their children 13 years later: Project Ice Storm // *Transl. Psychiatry.* 2015. V. 5. e515. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.13>
 52. *Wong C.C., Caspi A., Williams B. et al.* A longitudinal study of epigenetic variation in twins // *Epigenetics.* 2010. V. 5. P. 516–526.
 53. *Harada C.N., Natelson Love M.C., Triebel K.L.* Normal cognitive aging // *Clin. Geriatr. Med.* 2013. V. 29. № 4. P. 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
 54. *Xu X.* DNA methylation and cognitive aging // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 16. P. 13922–13932.
 55. *Dauncey M.J.* Nutrition, the brain and cognitive decline: insights from epigenetics // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014. V. 68. P. 1179–1185. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.173>
 56. *Lupu D.S., Tint D., Niculescu M.D.* Perinatal epigenetic determinants of cognitive and metabolic disorders // *Aging Dis.* 2012. V. 3. P. 444–453.
 57. *Butler A.A., Webb W.M., Lubin F.D.* Regulatory RNAs and control of epigenetic mechanisms: expectations for cognition and cognitive dysfunction // *Epigenomics.* 2016. V. 8. P. 135–151. <https://doi.org/10.2217/epi.15.79>
 58. *Adler S.M., Schmauss C.* Cognitive deficits triggered by early life stress: The role of histone deacetylase 1 // *Neurobiol. Dis.* 2016. V. 94. P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.018>
 59. *Rudenko A., Tsai L.H.* Epigenetic modifications in the nervous system and their impact upon cognitive impairments // *Neuropharmacology.* 2014. V. 80. P. 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.043>
 60. *Lewis C.R., Henderson-Smith A., Breitenstein R.S. et al.* Dopaminergic gene methylation is associated with cognitive performance in childhood monozygotic twin study // *Epigenetics.* 2019. V. 14. P. 310–323. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1583032>
 61. *Mather K.A., Kwok J.B., Armstrong N., Sachdev P.S.* The role of epigenetics in cognitive ageing // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2014. V. 29. P. 1162–1171. <https://doi.org/10.1002/gps.4183>
 62. *Hernandez D.G., Nalls M.A., Gibbs J.R. et al.* Distinct DNA methylation changes highly correlated with chronological age in the human brain // *Hum. Mol. Genet.* 2011. V. 20. P. 1164–1172. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq561>
 63. *Djebali S., Davis C.A., Merkel A. et al.* Landscape of transcription in human cells // *Nature.* 2012. V. 489. № 7414. P. 101. <https://doi.org/10.1038/nature11233>
 64. *Woldemichael B.T., Mansuy I.M.* Micro-RNAs in cognition and cognitive disorders: Potential for novel biomarkers and therapeutics // *Biochem. Pharmacol.* 2016. V. 104. P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.11.021>
 65. *Briggs J.A., Wolvetang E.J., Mattick J.S. et al.* Mechanisms of long non-coding RNAs in mammalian nervous system development, plasticity, disease, and evolution // *Neuron.* 2015. V. 88. P. 861–877. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.045>
 66. *Pereira Fernandes D., Bitar M., Jacobs F.M.J., Barry G.* Long non-coding RNAs in neuronal aging // *Noncoding RNA.* 2018. V. 4. pii: E12. <https://doi.org/10.3390/ncrna4020012>
 67. *Yi J., Chen B., Yao X. et al.* Upregulation of the lncRNA MEG3 improves cognitive impairment, alleviates neuronal damage, and inhibits activation of astrocytes in hippocampus tissues in Alzheimer's disease through inactivating the PI3K/Akt signaling pathway // *J. Cell. Biochem.* 2019. <https://doi.org/10.1002/jcb.29108>
 68. *Mercer T.R., Dinger M.E., Sunkin S.M. et al.* Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 2. P. 716–721. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706729105>
 69. *Appa J., Prenninger S., Dori M. et al.* Transcriptome sequencing during mouse brain development identifies long non-coding RNAs functionally involved in neurogenic commitment // *EMBO J.* 2013. V. 32. № 24. P. 3145–3160. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.245>
 70. *Barry G.* Integrating the roles of long and small non-coding RNA in brain function and disease // *Mol. Psychiatry.* 2014. V. 19. P. 410–416. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.196>
 71. *Stappert L., Roese-Koerner B., Brustle O.* The role of microRNAs in human neural stem cells, neuronal differentiation and subtype specification // *Cell. Tissue. Res.* 2015. V. 359. P. 47–64. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1981-y>
 72. *Smirnova L., Grafe A., Seiler A. et al.* Regulation of miRNA expression during neural cell specification // *Eur. J. Neurosci.* 2005. V. 21. P. 1499–1477.
 73. *Lugli G., Torvik V.L., Larson J., Smalheiser N.R.* Expression of microRNAs and their precursors in synaptic fractions of adult mouse forebrain // *J. Neurochem.* 2008. V. 106. P. 650–661. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05413.x>
 74. *Fiorenza A., Barco A.* Role of Dicer and the miRNA system in neuronal plasticity and brain function // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2016. V. 135. P. 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.05.001>
 75. *Gao J., Wang W.Y., Mao Y.W. et al.* A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134 // *Nature.* 2010. V. 466. P. 1105–1109. <https://doi.org/10.1038/nature09271>
 76. *Lin Q., Wei W., Coelho C.M. et al.* The brain-specific microRNA miR-128b regulates the formation of fear-extinction memory // *Nat. Neurosci.* 2011. V. 14. P. 1115–1117. <https://doi.org/10.1038/nn.2891>
 77. *Griggs E.M., Young E.J., Rumbaugh G., Miller C.A.* MicroRNA-182 regulates amygdala-dependent memory formation // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. P. 1734–1740. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2873-12.2013>
 78. *Shaltiel G., Hanan M., Wolf Y. et al.* Hippocampal microRNA-132 mediates stress-inducible cognitive defi-

- cits through its acetylcholinesterase target // *Brain Struct. Funct.* 2013. V. 218. P. 59–72.
<https://doi.org/10.1007/s00429-011-0376-z>
79. Wang R.Y., Phang R.Z., Hsu P.H. et al. In vivo knock-down of hippocampal miR-132 expression impairs memory acquisition of trace fear conditioning // *Hippocampus*. 2013. V. 23. P. 625–633.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22123>
80. Hansen K.F., Karelina K., Sakamoto K. et al. miRNA-132: a dynamic regulator of cognitive capacity // *Brain Struct. Funct.* 2013. V. 218. P. 817–831.
<https://doi.org/10.1007/s00429-012-0431-4>
81. Luikart B.W., Bensen A.L., Washburn E.K. et al. miR-132 mediates the integration of newborn neurons into the adult dentate gyrus // *PLoS One*. 2011. V. 6. e19077.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019077>
82. Yang L., Zhang R., Li M. et al. A functional MiR-124 binding-site polymorphism in IQGAP1 affects human cognitive performance // *PLoS One*. 2014. V. 9. e107065.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107065>
83. Malmevik J., Petri R., Knauff P. et al. Distinct cognitive effects and underlying transcriptome changes upon inhibition of individual miRNAs in hippocampal neurons // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 19879.
<https://doi.org/10.1038/srep19879>
84. Sun L., Liu A., Zhang J. et al. miR-23b improves cognitive impairments in traumatic brain injury by targeting ATG12-mediated neuronal autophagy // *Behav. Brain Res.* 2018. V. 340. P. 126–136.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.020>
85. Andrews S.J., Das D., Anstey K.J., Eastel S. Association of AKAP6 and MIR2113 with cognitive performance in population-based sample of older adults // *Genet. Brain Behav.* 2017. V. 16. P. 472–478.
<https://doi.org/10.1111/gbb.12368>
86. Mengel-From J., Feddersen S., Halekoh U. et al. Circulating microRNA disclose biology of normal cognitive function in healthy elderly people – a discovery twin study // *Eur. J. Hum. Genet.* 2018. V. 26. P. 378–387.
87. Nair P.S., Kuusi T., Ahvenainen M. et al. Music-performance regulates microRNAs in professional musicians // *PeerJ*. 2019. V. 7. e6660.
<https://doi.org/10.7717/peerj.6660>
88. Мустафин Р.Н., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Хуснутдинова Э.К. Роль эпигенетических факторов в развитии депрессивных расстройств // *Генетика*. 2018. Т. 54. № 12. С. 1376–1389.
89. Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф. и др. Эпигенетика агрессивного поведения // *Генетика*. 2019. Т. 55. № 9. С. 987–997.
90. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетическая гипотеза пептидной регуляции старения // *Успехи геронтологии*. 2018. Т. 31. № 1. С. 10–20.

Genetic Mechanisms of Cognitive Development

R. N. Mustafin^{a,*}, A. V. Kazantseva^b, S. B. Malykh^c, and E. K. Khusnutdinova^{b,c}

^a*Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia*

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

^c*Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

*e-mail: ruji79@mail.ru

The results of large-scale meta-analyses by GWAS and genetic-association studies demonstrated the role of allelic variants of a large number of genes in the development of cognitive abilities. Many of the identified genes are expressed in the brain and are involved in the pathogenesis of nervous system diseases. It has been shown that the sum of all genetic effects for various cognitive abilities is no more than 50%. For certain genes, such as *BDNF*, *DRD2*, *FBNPIL*, *PDE1C*, *PDE4B*, *PDE4D*, associated with the regulation of neurogenesis and synaptic plasticity, significant association with specific cognitive performances was revealed. We assume the prospect of using the obtained results for the targeted impact in order to improve human cognitive abilities. This review describes the features of DNA methylation, histone acetylation, expression of specific non-coding RNAs during brain functioning and the formation of differences in cognitive abilities. The revealed epigenetic mechanisms suggest methods of reversible correction of cognitive functions both in norm and in pathology.

Keywords: genetic associations, genetic predisposition, brain, cognitive performances, “g” factor.