

УДК 612.82;616-073.8

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ фМРТ ИССЛЕДОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2020 г. П. Д. Лисачев^a, М. Е. Мельников^{b, c}, М. Б. Штарк^{b, c, *}

^aИнститут вычислительных технологий СО РАН,
630090 Новосибирск, Россия

^bФедеральное государственное бюджетное научное учреждение “Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины.

Институт молекулярной биологии и биофизики” Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 630117 Новосибирск, Россия

^cФедеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Новосибирский национальный исследовательский государственный университет”,
630090 Новосибирск, Россия

*e-mail: mark@niimbb.ru

Поступила в редакцию 01.07.2019 г.

После доработки 20.08.2019 г.

Принята к публикации 05.10.2019 г.

Функциональная магнитнорезонансная томография (фМРТ) предоставляет уникальную возможность неинвазивной динамической оценки активности мозговых структур с высоким пространственным разрешением. Интеграция нейровизуализационных данных и генетической информации позволяет глубже понять принципы работы мозга. В обзоре представлены недавние работы, посвященные изучению генетических основ организации мозга и механизмов нейропсихических заболеваний с использованием фМРТ. В частности, рассмотрены ассоциации транскриптома со структурным коннектомом у животных и человека. Показано, что архитектура глобальных сетей в существенной степени является наследуемой. Охарактеризовано влияние генов, детерминирующих нейрофизиологические процессы на клеточном и субклеточном уровнях, на параметры глобальной активности мозга, включая структуру сетей покоя.

Ключевые слова: фМРТ, экспрессия генов, генетический полиморфизм, генетические факторы риска болезней мозга, когнитивные способности

DOI: 10.31857/S0301179820010075

ВВЕДЕНИЕ

Появление в арсенале исследователей метода функциональной магнитнорезонансной томографии в значительной мере способствовало прогрессу в изучении функциональной организации мозга человека за последние 25 лет. С принципами метода, его преимуществами и ограничениями можно ознакомиться во многих обзорах (см., например, [4]). Вкратце, фМРТ обеспечивает неинвазивную динамическую оценку активности мозговых структур на основе анализа локальной гемодинамики, зависимой от уровня оксигена-

ции крови, – сигнала BOLD (blood oxygenation level dependent). фМРТ обладает относительно высоким пространственным разрешением (по сравнению с ЭЭГ) и позволяет оценивать локализацию церебрального ответа с точностью до нескольких миллиметров.

Несмотря на большую популярность активационных исследований, очерчивающих топографию ответа головного мозга на определенные стимулы, известны и другие приложения метода фМРТ. В первую очередь, речь идет об изучении функциональных связей между различными регионами мозга как в состоянии покоя, так и при выполнении испытуемым тех или иных задач (например, [88]). Специальные статистические техники, такие, как причинность по Грэнджеру (GCA), позволяют грубо оценить направление этих связей, то есть последовательность вовле-

Сокращения: фМРТ – функциональная магнитнорезонансная томография; BOLD – сигнал, зависящий от оксигенации крови; ЭЭГ – электроэнцефалография; GCA – причинность по Грэнджеру; FCN – функциональные сети; ROC – рабочая характеристика приемника; ГАМК – γ -аминомасляная кислота; DMN – сеть пассивного режима работы мозга; SNP – однонуклеотидный полиморфизм.

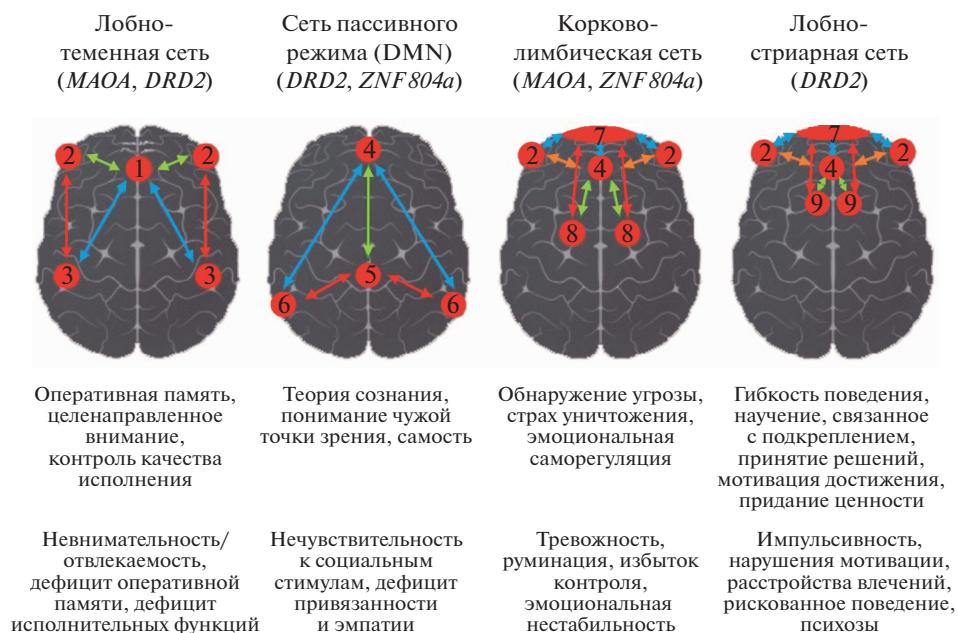


Рис. 1. Влияние генов *DRD2*, *MAOA* и *ZNF804A* на функциональные сети мозга. Сверху приведены названия сетей, в скобках указаны гены, полиморфизм которых ассоциируется с изменениями активности данной сети. Ниже — схема, изображающая основные узлы сети и связи между ними. Узлы: 1 — передняя поясная извилина, 2 — латеральная префронтальная кора, 3 — внутритеменная борозда, 4 — медиальная префронтальная кора, 5 — предклинье, 6 — височно-теменное сочленение, 7 — орбитофронтальная кора, 8 — миндалевидный комплекс, 9 — полосатое тело. Ниже — базовые когнитивные функции, реализуемые при участии сети. Внизу — психопатологические симптомы, ассоциированные с нарушением функционирования сети. Адаптировано из [19].

чения различных мозговых звеньев в ту или иную деятельность. Для широкого ознакомления с этой темой мы рекомендуем читателю классический обзор [41]. Важно заметить, что разрешение, предлагаемое фМРТ, является в этом случае даже несколько избыточным, поскольку головной мозг человека может быть достаточно надежно сведен к конечному числу относительно функционально независимых субъединиц [23].

Анализ записей фМРТ в состоянии покоя позволил выявить регионы мозга, активность которых изменялась достаточно согласованно, и объединить их на этом основании в крупные системы, обозначаемые как функциональные сети (FCN, functional connectivity network). В основном, математический аппарат выделения сетей сводится к анализу независимых или главных компонент. В большинстве исследований идентифицируется от 10 до 20 таких компонент, для каждой из которых описано функциональное значение (см., например, [18, 40, 63]). В работе Buckholz, Meyer-Lindenberg [19] охарактеризован конкретный вклад четырех крупнейших сетей мозга в регуляцию конкретных классов когнитивных процессов и в

возникновение отдельных симптомов психических расстройств вкупе с генетическими факторами, влияющими на активность данных сетей (рис. 1).

Отдельно взятая сеть может быть представлена как топографически, в виде трехмерной карты, наложенной на анатомический снимок мозга, так и схематически как система участков мозга, объединенных связями определенной силы, знака и направленности. Для последнего варианта крайне органичным решением является применение теории графов. При этом узлами графов становятся регионы, входящие в состав сети, а ребрами — связи между ними. Описание основных сетевых характеристик, таких как степень узла (node degree), сила связи (connection strength), хабы, влияния (authorities), центральность (centrality), взаимодействие (betweenness) представлено в обзорах [20, 82]. Также ознакомиться с использованием теории графов в нейровизуализации можно в работе Wang et al. [101], а применительно к ЭЭГ — Vecchio et al. [97]. Высокая информативность этих метрик подтверждается исследованиями, демонстрирующими перспективность использования сетевых характеристик в качестве эндофенотипов —

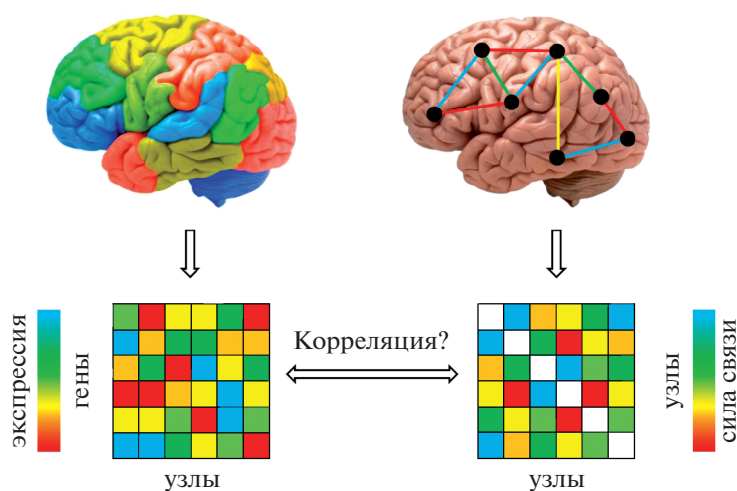


Рис. 2. Дизайн исследования связей между генной экспрессией и структурными или функциональными сетями мозга. Анализ начинается с изучения генной экспрессии (в случае человеческого мозга речь идет о посмертных образцах), структурных (например, с помощью диффузионной МРТ) и функциональных связей. Данные могут быть представлены в виде трехмерной анатомической карты, схематически как система участков мозга, объединенных связями определенной силы, знака и направленности (для коннектома) и, в конечном счете, в виде соответствующих матриц, предназначенных для дальнейшего математического анализа, например, исследования корреляции транскриптома и коннектома. В качестве “узлов” могут выступать как пространственные воксели, так и анатомические отделы мозга.

количественных биологических маркеров генетического риска нейропсихических расстройств [11, 64, 71, 92].

Актуальные представления о структурно-функциональном устройстве головного мозга, его системной (сетевой) организации предполагают, что индивидуальные вариации в выраженности конкретных связей структур внутри сети и сетей между собой должны быть в существенной степени генетически детерминированы и наследуемы. Формирование и поддержание индивидуальной картины особенностей гемодинамического ответа в ответ на стимулы и спонтанной гемодинамики в покое обеспечивается генетическими переменными, которые могут быть исследованы вкпе с собственно фМРТ-данными. На стыке нейровизуализационных и генетических исследований можно выделить небольшую область “визуализационной генетики” (imaging genetics), уже включающую в себя ошутимый корпус публикаций. Эти работы, в основном, реализуют преимущества интеграции структурных, функциональных и генетических данных для понимания принципов работы мозга и механизмов нейропсихических заболеваний [11, 44, 68, 87]. Количество исследований в этой области быстро растет [2, 21, 24, 33, 62, 68, 87]. В данной публикации, не претендуя на полноту изложения, мы представляем обзор работ, посвященных изучению генетиче-

ских основ организации мозга визуализационными методами на примере фМРТ.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ И СТРУКТУРНЫХ СВЯЗЕЙ ВНУТРИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Хотя в общем случае согласованная активность двух областей мозга не означает наличия между ними прямых синаптических коммуникаций, в основе функциональной синхронии различных церебральных регионов, безусловно, лежит тот или иной тип структурных связей. Поэтому анализ генетических аспектов исследований функциональных сетей целесообразно предварить рассмотрением работ, в которых была сделана попытка выявить ассоциации транскриптома и анатомических связей нейронов и целых областей мозга. Базовый дизайн подобных экспериментов представлен на рисунке 2. Первые работы такого рода [10, 50, 95] были выполнены на нематоде *Caenorhabditis elegans* с использованием данных об экспрессии нескольких сотен генов в отдельных клетках и карты межнейронных связей [103]. Выбор объекта исследования был мотивирован небольшим (302) числом нейронов в нервной системе животного и принципиальной возможностью оценить все возможные связи между ними. Результаты этих работ позволили сделать заключение, что профили генной экспрессии нейронов несут значительную

информацию об их связях [50], и в данном контексте продемонстрировали преимущество анализа наборов взаимодействующих генов по сравнению с изучением отдельных генов [10, 95].

Опираясь на эти результаты, две группы авторов [39, 104] независимо друг от друга сопоставили коннектомы корковых и подкорковых областей крысы [16] и данные по экспрессии генов в мозге мыши [56] и пришли к выводу, что анатомически определяемые области мозга с близкими паттернами экспрессии генов имеют сходные профили связей, т.е. закономерность, выявленная в работах на нематоде на клеточном уровне, может быть обнаружена и на более высоком структурном уровне. Аналогичный результат был получен для мозга мыши с использованием промежуточного пространственного разрешения — 200 мкм [32]. При этом включение в модель всего 25 наиболее информативных генов позволяло получить предсказание коннектома участка мозга мыши с 91% точностью, оцененной как площадь под кривой ROC, характеризующей отношения чувствительности и избирательности [49].

Кроме того, отделы мозга со сходными транскриптомами с более высокой вероятностью оказываются связанными друг с другом [38, 42]. Исследования, проведенные как на грызунах, так и на человеке, показали, что области мозга, функционально связанные между собой в рамках одной функциональной сети, также демонстрируют значительное сходство транскриптомов [6, 46, 54, 65, 79, 100].

Отчасти это можно объяснить тем, что пространственно близкие нейроны и области мозга, с одной стороны, имеют относительно высокую вероятность формирования связей [9, 17, 48, 85], а с другой — часто имеют сходные профили генетической экспрессии, что может быть связано, например, с их общим эмбриональным происхождением [12, 72, 105]. Так, Pantazatos, Li [70] убедительно продемонстрировали, что в основе результатов Richiardi et al. [79] лежит именно пространственная автокорреляция генетической экспрессии, и, следовательно, данную работу нельзя рассматривать в качестве доказательства специфической корреляции генетической экспрессии в пределах функциональных сетей. Pantazatos, Li [70] также указывают на несовершенство модели линейной регрессии, использованной French, Pavlidis [38] для коррекции эффекта пространственной близости. Наилучшим решением этой проблемы авторы считают исключение близко расположенных участков (менее 3 см для человеческого мозга) из корреляционного анализа.

Другое возможное объяснение ассоциаций между профилями транскриптома и структурно-функциональных связей может заключаться в следующем. Как известно, даже кратковременная активность нейронов порождает в них самих и окружающих глиальных клетках волны возмущения генетической экспрессии, длящиеся много часов и даже дней [1, 5, 59]. Поэтому ожидаемо, что регулярная синхронная активность функционально связанных областей приводит к тому, что их транскриптомы становятся более похожими между собой и отличными от транскриптомов областей, работающих в другом режиме. В частности, к генам, чувствительным к режиму работы нейронов, относятся регуляторы окислительного метаболизма, что объясняет их высокий уровень экспрессии в хабах — областях мозга, формирующих большое количество связей с другими структурами [42, 96]. Хабы характеризуются также высоким уровнем экспрессии генов, важных для когнитивных функций [83] и процессов межнейронной коммуникации, таких как глутамат- и ГАМК-эргическая передача [8].

Транскриптом участка мозга отражает также его специфический клеточный состав (соотношение нейронов, глии и “транзитных” аксонов), который также влияет на вероятность формирования связей этого участка с другими [102]. Наконец, еще одним фактором, повышающим биохимическое сходство связанных нейронов, может быть зависимое от нейронной активности прионоподобное распространение макромолекул [37].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СЕТЕЙ

Влияние генов на структурно-функциональную организацию мозга представляет существенный интерес как для решения фундаментальных вопросов нейронауки, так и в связи с поиском маркеров генетического риска психических и неврологических заболеваний, поскольку многие из них характеризуются отклонениями от нормы в сетевой архитектуре мозга [25, 64, 67, 71, 92, 94, 101].

Важным признаком существенного влияния генотипа на характеристики функциональных сетей является их наследуемость. Наследуемость сетевых параметров мозга у человека может быть оценена близнецовым методом [22, 35, 86, 89, 90, 107]. Так, исследование 574 одно- и разнояйцевых близнецов и одиночных сиблингов близнецовых пар показало, что классические метрики “тесного мира” (small world) функциональных сетей покоя, полученные из данных ЭЭГ, имеют высокую на-

следуемость [90]. В другом исследовании характеристик анатомических сетей, выявленных на основе данных МРТ коры мозга 308 близнецов, 64 одиночных сиблингов близнецов и 228 одиночных детей также обнаружены генетические детерминанты характеристик “тесного мира” лобно-теменных и затылочных сетей [86]. Glahn et al. [45] использовали другой подход: с помощью фМРТ авторы исследовали сеть пассивного режима работы мозга (DMN, default mode network) у 333 испытуемых из больших семей (от 5 до 32 человек) и также продемонстрировали высокую наследуемость параметров этой сети. Miranda-Dominguez et al. [66] исследовали наследуемость сетей покоя, используя алгоритм, основанный на машинном обучении, и показали, в частности, что индивидуальный “коннекTOTYPE” может быть идентифицирован через несколько лет после первой записи.

Некоторые из генов, экспрессия которых демонстрирует ковариацию в удаленных участках функциональных сетей, широко распространенных в пределах коры, по-видимому, отвечают за формирование и поддержку функционирования длинных аксонов, поскольку их экспрессия в мозге приматов выше, чем у грызунов [54].

Diez, Sepulcre [26] исследовали динамические перестройки сетей покоя для выявления рекуррентной (аттрактор-подобной) нейронной активности. С целью повышения временного разрешения BOLD-сигнала вместо оценки связей по всей длине фМРТ-записи применялся метод скользящего окна. Оказалось, что для областей с рекуррентной активностью, к которым относится, в частности, DMN, характерна повышенная экспрессия генов, связанных с синаптической пластичностью (долговременной потенциацией и депрессией).

Richiardi et al. [79] продемонстрировали влияние генетического полиморфизма на структуру связей между узлами внутри сетей покоя у человека. Их классификация на основе предложенной авторами интегральной оценки эффекта полиморфизма 136 генов продемонстрировала значительные различия сетевого фенотипа в группах испытуемых с разными значениями эффекта полиморфизма. Pantazatos, Li [70] критикуют методику идентификации группы генов и указывают на то, что авторы не провели статистическое исследование, доказывающее, что полиморфизм любой другой группы не будет демонстрировать сходных результатов. Однако авторы комментария констатируют, что рассматриваемая группа генов оказалась на 75% состоящей из “дифферен-

циально стабильных” генов [46], которые характеризуются локально высоким и неравномерно распределенным в коре мозга уровнем экспрессии и с высокой вероятностью являются функционально важными [70]. Выявленные Richiardi et al. [79] гены связаны с активностью ионных каналов, нейромедиаторами и синаптической функцией, что предполагает ассоциации между функциональными связями внутри мозга и сложными синаптическими механизмами. Интересно, что идентифицированная группа генов характеризуется значимыми связями с вероятностью возникновения девяти заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и шизофрению.

Программный комплекс NeuroSynth [108] позволяет на основе сопоставления карт экспрессии гена с данными из обширной базы фМРТ-исследований формулировать гипотезы о его вовлечении в функции мозга. Fox et al. [36] провели анализ связи экспрессии генов в участках мозга человека, для которых на основе данных фМРТ было продемонстрировано вовлечение в 48 категорий когнитивных процессов. Многие из полученных корреляций воспроизвели уже известные ассоциации генов с когнитивными функциями, что свидетельствует о правомерности применения такого подхода, как минимум, для независимого подтверждения уже имеющихся выводов о функциях генов. Кроме того, были выявлены ранее неизвестные связи, что демонстрирует возможность использования подобного рода анализа для генерации перспективных гипотез и их дальнейшего более детального исследования. Quintana et al. [77] с помощью NeuroSynth изучили корреляцию пространственного распределения экспрессии генов, отвечающих за синтез, секрецию и рецепцию окситоцина, с данными фМРТ и продемонстрировали связь окситоциновой сигнальной системы с антиципацией, удовлетворением потребностей и избеганием угрожающих стимулов.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СЕТИ МОЗГА И ФАКТОРЫ РИСКА ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Важным источником информации о роли конкретных генов в формировании сетевой архитектуры мозга являются нейровизуализационные работы на материале пациентов с генетическими особенностями в рамках так называемых “сетевых болезней” и генетически модифицированных модельных животных. Например, Liégeois et al. [57, 58] исследовали с помощью фМРТ пациентов с нарушениями речи, связанными с мутацией гена транскрипционного фактора FOXP2, и выявили из-

менения их мозговой активности, по сравнению со здоровыми родственниками, при произнесении слов. В другой работе показано, что у пациентов, страдающих рецидивирующим рассеянным склерозом, гомозиготный аллель rs6795970^A гена *SCN10A* ассоциируется с нарушением функциональных связей мозжечка с другими отделами мозга и более тяжелым течением болезни [81]. Ген *SCN10A* кодирует один из типов натриевых каналов (Na_v1.8), эктопически экспрессирующийся в клетках Пуркинье мозжечка при рассеянном склерозе. Еще в одном исследовании рассмотрено влияние на сетевую организацию мозга гена, кодирующего GPR88 (G protein-coupled receptor 88), ассоциированного с психическими расстройствами. У мышшей-нокауты по гену *Gpr88* наблюдались значительные изменения коннектома и структуры функциональных связей, сопровождавшиеся нарушениями поведения — гиперактивностью и дефицитом обучения [7].

Интерпретация данных о влиянии генетических маркеров психических расстройств на активность мозга у пациентов затруднена, поскольку сложно отделить непосредственные эффекты генетического нарушения от вторичных патологических изменений, связанных, например, с дегенерацией церебральной ткани. Однако в некоторых случаях исследования функциональных сетей позволяют выявить влияние генетических факторов риска когнитивных нарушений на работу мозга у здоровых носителей неблагоприятных аллелей, что, с одной стороны, позволяет приблизиться к пониманию механизма патогенеза, а с другой — может оказаться полезным для ранней диагностики и разработки средств предупреждения заболевания. Так, в ряде работ показана связь нескольких генетических маркеров риска развития болезни Альцгеймера (варианты генов *APOE*, *PICALM*, *CLU* и *BINI*) с изменениями сетей покоя у здоровых испытуемых (см. обзоры [21, 74]). К наиболее типичным изменениям можно отнести снижение силы функциональных связей в средней и затылочной областях DMN, включая заднюю поясную извилину и предклинье, и повышенную связность передней части DMN, включая среднюю височную и префронтальную кору [21].

Val66Met полиморфизм мозгового нейротрофического фактора, ассоциированный с развитием различных когнитивных отклонений, в частности, ускоренным развитием деменции у пожилых людей, также отражается на характеристиках функциональных связей в мозге здоровых людей, что было показано с помощью фМРТ [99, 109] и магнитоэнцефалографии [80]. Kera et al.

[51] выявили локусы однонуклеотидного полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphism), связанные со сниженной экспрессией транскрипционного фактора MYT1L, играющего важную роль в нейрогенезе. У носителей более редкого T-аллеля rs17338519 наблюдалось снижение объема правого гиппокампа и увеличение его активности в задаче извлечения эпизодической памяти, по сравнению с GG-гомозиготами. В таблице 1 приведены дополнительные примеры работ, демонстрирующих ассоциацию некоторых риск-аллелей с мозговой активностью у здоровых людей.

Эффекты генетического полиморфизма не всегда воспроизводятся в разных популяциях. Одной из причин могут быть ложно-положительные или ложно-отрицательные статистические оценки результатов исследования [68]. Для повышения надежности выводов иногда прибегают к репликации исследования на независимой группе испытуемых. Другая причина — влияние генетического фона или среды на эффект конкретного гена [76]. Так, была выявлена связь полиморфизма rs72993629 в регуляторной области кластера генов *S100A10/S100A11* с рискованным половым поведением у афроамериканцев, причем знак связи определялся наличием или отсутствием зависимости испытуемого от каннабиса, тогда как у американцев-европеоидов такой ассоциации обнаружено не было [75]. В той же группе, состоявшей из 3350 человек, у женщин обеих рас, в отличие от мужчин, аналогичным эффектом обладал полиморфизм гена *CLTC* rs12944716. При этом фМРТ-исследование в независимой группе из 24-х афроамериканцев (с неизвестными параметрами наркотической зависимости и сексуального поведения) показало влияние rs72993629 на активность структур мозга, связанных с половой функцией и поведением, — левой парацентральной доли и правого бледного шара.

Другой пример зависимости эффекта гена от фона — взаимодействие *APOE* и *KIBRA* (*WWC1*). У *KIBRA* (rs17070145) TT-гомозигот наблюдается зависимость от полиморфизма *APOE* уменьшение ($\epsilon_2 > \epsilon_3 > \epsilon_4$) плотности функциональных связей (functional connectivity density) дорзолатеральной префронтальной коры, тогда как у носителей *KIBRA* C-аллеля — увеличение ($\epsilon_2 < \epsilon_3 < \epsilon_4$) [106].

АНАЛИЗ ВАРИАбельНОСТИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Генотип оказывает существенное влияние на когнитивные способности [61, 69, 98]. Современные методы нейровизуализации достаточно чув-

Таблица 1. Ассоциации генетических факторов риска болезней мозга с характеристиками мозговой активности у здоровых испытуемых

Генетический полиморфизм	Кодируемый белок	Экспериментальная парадигма	BOLD ответ, параметры которого ассоциированы с полиморфизмом (связь = функциональная связь)	Ссылки
<i>ANK3</i> rs10994336	Анكيرин 3	Распознавание эмоций по лицу	Активация сети распознавания эмоционального выражения лица, связь между зрительной и вентральной префронтальной корой	[27]
<i>APOE</i> ε2, ε3, ε4	Аполипопротеин E	Состояние покоя	Связи дорзолатеральной префронтальной коры	[106]
<i>BDNF</i> Val66Met	Мозговой нейротрофический фактор	Состояние покоя	Связь между дорзолатеральной префронтальной и передней островковой корой	[99]
<i>SACNAIC</i> rs1006737	Субъединица α_{1C} кальциевого канала L-типа	Распознавание эмоций по лицу	Связь гиппокампа с мозжечком	[109]
<i>MAD1L1</i> rs11764590	Белок контрольной точки сборки митотического веретена MAD1L1	Ассоциативная эпизодическая память	Активация сети распознавания эмоционального выражения лица, связь между зрительной и вентральной префронтальной корой	[27]
<i>MYT1L</i> rs17338519	Транскрипционный фактор MYT1L	Формирование и извлечение следов эпизодической памяти	Активация гиппокампа, передней поясной коры и дорзолатеральной префронтальной коры; связь между левым и правым гиппокампом	[29, 30]
<i>NCAN</i> rs1064395	Хондроитинсульфат протеогликан нейрона	Извлечение следов эпизодической памяти	Активация правого гиппокампа	[55]
<i>SLC6A4</i> L/S	Транспортер серотонина	Словарный запас (порождение слов требуемой категории)	Инактивация большого левого латерального височного кластера: от средней височной извилины до височного полюса	[78]
<i>S100A10</i> rs72993629	Кальций-связывающий белок S100A10	Сложная зрительно-моторная реакция (Go/No-Go)	Активация клина, медиальной и нижней лобных извилин	[3]
<i>S100B</i> rs11542311	Кальций-связывающий белок S100B	Состояние покоя	Амплитуда низкочастотных флуктуаций в левой парацентральной дольке и правом бледном шаре	[75]
<i>S100B</i> rs3788266	Кальций-связывающий белок S100B	Распознавание сцен, связанных с пространственной навигацией	Активация правой ретроспленальной коры	[53]
<i>WWS1/KIBRA</i> rs17070145	WW- и C2-домен содержащий белок 1	Состояние покоя	Активация правой ретроспленальной коры и левой парагиппокампальной навигационной зоны	[106]
<i>ZNF804A</i> rs1344706	Цинк-пальцевый белок 804A	Задача на оперативную память (N-back)	Связи дорзолатеральной префронтальной коры	[31]
		Заспознавание эмоций по лицу	Связи миндалины	

ствительны, чтобы выявить не только потенциально патологические изменения в мозге, но и различия в нейросетевой архитектуре, связанные с успешностью решения когнитивных задач здоровыми людьми [28, 52, 60, 91]. Один из подходов к поиску причин индивидуальных различий заключается в изучении эффектов генетического полиморфизма. Разумеется, в отсутствие детального генотипирования испытуемых и с учетом неполноты имеющейся информации об эффектах генетического полиморфизма, невозможно провести четкую грань между этими работами и упомянутыми выше исследованиями риск-аллелей у здоровых волонтеров.

Berry et al. [14] обнаружили, что люди с генетическим полиморфизмом, ограничивающим активность транспортера холина (Phe89Val вариант гена *SLC5A7*, rs1013940), более уязвимы для отвлекающих воздействий. Оказалось, что этот эффект связан с отсутствием активации правой префронтальной коры в условиях, требующих повышенного внимания [13]. Кроме того, указанный полиморфизм отражался в активности орбитофронтальной коры и парагиппокампальной извилины при решении задач, связанных с поддержанием концентрации внимания.

Sadaghiani et al. [84] исследовали полиморфизм rs1044396 гена *CHRNA4*, кодирующего субъединицу никотинового рецептора, на нейронную активность в цингуло-оперкулярной сети, вовлеченной в базовые процессы когнитивного контроля, включая поддержание бдительности. Все области сети показали более высокую активность у гетерозигот по сравнению с обоими типами гомозигот во время когнитивной нагрузки. Кроме того, гетерозиготы более точно выполняли поведенческие задачи, которые в первую очередь зависели от постоянной концентрации.

Berto et al. [15], используя интракраниальную ЭЭГ, идентифицировали 163 гена, дифференциально экспрессирующихся в областях мозга, активность которых коррелировала с успешностью запоминания слов у пациентов, страдающих наследственной эпилепсией. Представленный авторами список частично перекрывается с генами, экспрессия которых коррелирует с деятельностью сетей покоя [79, 100].

Pergola et al. [73] идентифицировали в гене глутаматного рецептора *GluN2B* пять локусов SNP, комбинация которых позволяла надежно предсказывать уровень экспрессии гена в префронтальной коре в посмертных образцах, и показали связь предсказанной таким образом экспрессии *GluN2B* с активностью префронтальной коры и

функционированием рабочей памяти у здоровых испытуемых. В другой работе было показано, что на основе анализа 13-ти SNPs в наборе генов, коэкспрессирующихся с геном дофаминового рецептора *D1 (DRD1)*, можно предсказать эффективность рабочей памяти и соответствующую активность префронтальной коры у здоровых индивидов [34]. Авторы идентифицировали локусы полиморфизма *DRD1*, ассоциированные с уровнем его экспрессии. Интересно, что ассоциированный с экспрессией полиморфизм одного *DRD1* недостаточно надежно коррелировал с исследованными параметрами, несмотря на известное значительное влияние этого рецептора на рабочую память и активность префронтальной коры. Это еще раз демонстрирует более высокую информативность изучения ассоциаций фенотипа с большим набором генетических маркеров, о чем уже упоминалось выше и что было показано многими авторами [10, 43, 47, 73, 95].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Визуализационная генетика – относительно новая и быстро развивающаяся область, в рамках которой исследуются генетические факторы, формирующие фенотип мозга. Влияние генома на структурно-функциональную организацию мозга представляет существенный интерес для решения широкого круга вопросов нейронауки, включая поиск генетических факторов риска нейropsychических заболеваний, поскольку многие психические заболевания связаны с нарушением сетевой архитектуры мозга.

2. У лабораторных животных и у людей продемонстрировано сходство транскриптомов областей мозга, структурно связанных между собой. Этот феномен может быть следствием пространственных автокорреляций, или “синхронизации” генетической экспрессии церебральных структур, работающих сопряженно, или гистологического сходства (р.п.) регионов, принадлежащих к одной сети, но может отражать и специфичные закономерности.

3. Функциональные связи внутри сетей покоя человеческого мозга и между ними достаточно индивидуальны и стабильны. Получены убедительные данные в пользу наследуемости характеристик связей внутри сети пассивного режима работы мозга (DMN) и других глобальных церебральных сетей.

4. Могут быть выделены конкретные гены, наиболее сильно связанные с характеристиками внутри- и межсетевых функциональных связей. Эти гены преимущественно кодируют белки, во-

влеченные в синаптическую функцию, включая синтез нейромедиаторов, и работу ионных каналов. Полиморфизм этих генов часто ассоциируется с риском психических и неврологических расстройств.

5. Генетические вариации, ассоциированные с повышенным риском развития болезни Альцгеймера и других деменций, рассеянного склероза, шизофрении, расстройств поведения и влечений, речевых нарушений, отражаются также в изменении церебральных ответов испытуемых в фМРТ-пробах, модификации функциональных связей, включая нарушение архитектуры глобальных сетей, в особенности, сети пассивного режима работы мозга (DMN).

6. Генотипические детерминанты функционирования нейромедиаторных систем (холин-, глутамат-, серотонин- и дофаминэргической) проявляются в аномалиях функционирования мозга при выполнении когнитивных задач и могут быть предикторами уровня памяти и внимания у здоровых людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Анохин К.В.* Молекулярная генетика памяти: когнитивная регуляция экспрессии генов в мозге при обучении // В сб.: Успехи функциональной нейробиологии. Санкт-Петербург: Издательство Санкт-Петербургского государственного университета, 2003. С. 33–45.
2. *Малых С.Б.* Генетически информативные исследования нейрофизиологических характеристик // В кн.: Геномика поведения: детское развитие и образование / Под ред. Малых С.Б., Ковас Ю.В., Гайсиной Д.А. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. С. 332–381.
3. *Петровский Е.Д., Савостьянов А.Н., Савелов А.А. и др.* Влияние полиморфизма аллелей серотонинового транспортера на индивидуальные особенности мозговой гемодинамики у людей в условиях экспериментальной парадигмы “стоп–сигнал” // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014. Т. 18. № 4/3. С. 1281–1288.
4. *Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А.* Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки // Усп. физиол. наук. 2012. Т. 43. № 1. С. 3–29.
5. *Alberini C.M., Kandel E.R.* The regulation of transcription in memory consolidation // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015. V. 7. № 1. Article № a021741. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021741>
6. *Anderson K.M., Krienen F.M., Choi E.Y. et al.* Gene expression links functional networks across cortex and striatum // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1. Article № 1428. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03811-x>
7. *Arefin T.M., Mechling A.E., Meirsman A.C. et al.* Remodeling of sensorimotor brain connectivity in Gpr88-deficient mice // Brain Connect. 2017. V. 7. № 8. P. 526–540. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0486>
8. *Arnatkevič iūtė A., Fulcher B.D., Pocock R., Fornito A.* Hub connectivity, neuronal diversity, and gene expression in the *Caenorhabditis elegans* connectome // PLoS Comput. Biol. 2018. V. 14. № 2. Article № e1005989. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005989>
9. *Averbeck B.B., Seo M.* The statistical neuroanatomy of frontal networks in the macaque // PLoS Comput. Biol. 2008. V. 4. № 4. Article № e1000050. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000050>
10. *Baruch L., Itzkovitz S., Golan-Mashiach M. et al.* Using expression profiles of *Caenorhabditis elegans* neurons to identify genes that mediate synaptic connectivity // PLoS Comput. Biol. 2008. V. 4. № 7. Article № e1000120. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000120>
11. *Bassett D.S., Sporns O.* Network neuroscience // Nat. Neurosci. 2017. V. 20. № 3. P. 353–364. <https://doi.org/10.1038/nn.4502>
12. *Bernard A., Lubbers L.S., Tanis K.Q. et al.* Transcriptional architecture of the primate neocortex // Neuron. 2012. V. 73. № 6. P. 1083–1099. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.002>
13. *Berry A.S., Blakely R.D., Sarter M., Lustig C.* Cholinergic capacity mediates prefrontal engagement during challenges to attention: evidence from imaging genetics // Neuroimage. 2015. V. 108. P. 386–395. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.036>
14. *Berry A.S., Demeter E., Sabhapathy S. et al.* Disposed to distraction: genetic variation in the cholinergic system influences distractibility but not time-on-task effects // J. Cogn. Neurosci. 2014. V. 26. № 9. P. 1981–1991. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00607
15. *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. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx083>
16. *Bota M., Dong H.W., Swanson L.W.* Brain architecture management system // Neuroinformatics. 2005. V. 3. № 1. P. 15–48. <https://doi.org/10.1385/NI:3:1:015>
17. *Braitenberg V., Schüz A.* Cortex: Statistics and geometry of neuronal connectivity. Berlin: Springer, 1998. 249 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-03733-1>
18. *Bressler S.L.* Large-scale cortical networks and cognition // Brain Res. Brain Res. Rev. 1995. V. 20. № 3. P. 288–304. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00016-I](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00016-I)

19. *Buckholz J.W., Meyer-Lindenberg A.* Psychopathology and the human connectome: toward a transdiagnostic model of risk for mental illness // *Neuron*. 2012. V. 74. № 6. P. 990–1004. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.002>
20. *Bullmore E., Sporns O.* Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. V. 10. № 3. P. 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
21. *Chiesa P.A., Cavedo E., Lista S. et al.* Revolution of resting-state functional neuroimaging genetics in Alzheimer's disease // *Trends Neurosci.* 2017. V. 40. № 8. P. 469–480. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.06.002>
22. *Colclough G.L., Smith S.M., Nichols T.E. et al.* The heritability of multi-modal connectivity in human brain activity // *Elife*. 2017. V. 6. Article № e20178. <https://doi.org/10.7554/eLife.20178>
23. *Constable R.T., Scheinost D., Finn E.S. et al.* Potential use and challenges of functional connectivity mapping in intractable epilepsy // *Front. Neurol.* 2013. V. 4. Article № 39. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00039>
24. *Contreras J.A., Goñi J., Risacher S.L. et al.* The structural and functional connectome and prediction of risk for cognitive impairment in older adults // *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* 2015. V. 2. № 4. P. 234–245. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0056-z>
25. *Crossley N.A., Mechelli A., Scott J. et al.* The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders // *Brain*. 2014. V. 137. № 8. P. 2382–2395. <https://doi.org/10.1093/brain/awu132>
26. *Diez I., Sepulcre J.* Neurogenetic profiles delineate large-scale connectivity dynamics of the human brain // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. Article № 3876. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06346-3>
27. *Dima D., Jogia J., Collier D. et al.* Independent modulation of engagement and connectivity of the facial network during affect processing by CACNA1C and ANK3 risk genes for bipolar disorder // *JAMA Psychiatry*. 2013. V. 70. № 12. P. 1303–1311. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2099>
28. *Dresler M., Shirer W.R., Konrad B.N. et al.* Mnemonic training reshapes brain networks to support superior memory // *Neuron*. 2017. V. 93. № 5. P. 1227–1235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.003>
29. *Erk S., Meyer-Lindenberg A., Linden D.E.J. et al.* Replication of brain function effects of a genome-wide supported psychiatric risk variant in the CACNA1C gene and new multi-locus effects // *Neuroimage*. 2014. V. 94. P. 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.007>
30. *Erk S., Meyer-Lindenberg A., Schnell K. et al.* Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010. V. 67. № 8. P. 803–811. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.94>
31. *Esslinger C., Walter H., Kirsch P. et al.* Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant // *Science*. 2009. V. 324. № 5927. Article № 605. <https://doi.org/10.1126/science.1167768>
32. *Fakhry A., Ji S.* High-resolution prediction of mouse brain connectivity using gene expression patterns // *Methods*. 2015. V. 73. P. 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.07.011>
33. *Fan C.C., Smeland O.B., Schork A.J. et al.* Beyond heritability: improving discoverability in imaging genetics // *Hum. Mol. Genet.* 2018. V. 27. № R1. P. R22–R28. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy082>
34. *Fazio L., Pergola G., Papalino M. et al.* Transcriptomic context of DRD1 is associated with prefrontal activity and behavior during working memory // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018. V. 115. № 21. P. 5582–5587. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717135115>
35. *Fornito A., Zalesky A., Bassett D.S. et al.* Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 9. P. 3261–3270. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4858-10.2011>
36. *Fox A.S., Chang L.J., Gorgolewski K.J., Yarkoni T.* Bridging psychology and genetics using large-scale spatial analysis of neuroimaging and neurogenetic data // *bioRxiv*. 2014. (<https://www.biorxiv.org/content/early/2014/12/09/012310>) <https://doi.org/10.1101/012310>
37. *Franzmeier N., Rubinski A., Neitzel J. et al.* Functional connectivity associated with tau levels in ageing, Alzheimer's, and small vessel disease // *Brain*. 2019. V. 142. № 4. P. 1093–1107. <https://doi.org/10.1093/brain/awz026>
38. *French L., Pavlidis P.* Relationships between gene expression and brain wiring in the adult rodent brain // *PLoS Comput. Biol.* 2011. V. 7. № 1. Article № e1001049. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1001049>
39. *French L., Tan P.P., Pavlidis P.* Large-scale analysis of gene expression and connectivity in the rodent brain: insights through data integration // *Front. Neuroinf.* 2011. V. 5. Article № 12. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00012>
40. *Fries P.* Rhythms for cognition: Communication through coherence // *Neuron*. 2015. V. 88. № 1. P. 220–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
41. *Friston K.J.* Functional and effective connectivity: a review // *Brain Connect.* 2011. V. 1. № 1. P. 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
42. *Fulcher B.D., Fornito A.* A transcriptional signature of hub connectivity in the mouse connectome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. V. 113. № 5. P. 1435–1440. <https://doi.org/10.1073/pnas.1513302113>

43. *Gamazon E.R., Wheeler H.E., Shah K.P. et al.* A gene-based association method for mapping traits using reference transcriptome data // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 9. P. 1091–1098.
<https://doi.org/10.1038/ng.3367>
44. *Ganglberger F., Kaczanowska J., Penninger J.M. et al.* Predicting functional neuroanatomical maps from fusing brain networks with genetic information // *NeuroImage.* 2018. V. 170. P. 113–120.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.070>
45. *Glahn D.C., Winkler A.M., Kochunov P. et al.* Genetic control over the resting brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. № 3. P. 1223–1228.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0909969107>
46. *Hawrylycz M., Miller J.A., Menon V. et al.* Canonical genetic signatures of the adult human brain // *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. № 12. P. 1832–1844.
<https://doi.org/10.1038/nn.4171>
47. *Heck A., Fastenrath M., Ackermann S. et al.* Converging genetic and functional brain imaging evidence links neuronal excitability to working memory, psychiatric disease, and brain activity // *Neuron.* 2014. V. 81. № 5. P. 1203–1213.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.010>
48. *Hellwig B.* A quantitative analysis of the local connectivity between pyramidal neurons in layers 2/3 of the rat visual cortex // *Biol. Cybern.* 2000. V. 82. № 2. P. 111–121.
<https://doi.org/10.1007/PL00007964>
49. *Ji S., Fakhry A., Deng H.* Integrative analysis of the connectivity and gene expression atlases in the mouse brain // *Neuroimage.* 2014. V. 84. P. 245–253.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.049>
50. *Kaufman A., Dror G., Meilijson I., Ruppin E.* Gene expression of *Caenorhabditis elegans* neurons carries information on their synaptic connectivity // *PLoS Comput. Biol.* 2006. V. 2. № 12. Article № e167.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0020167>
51. *Kepa A., Martinez Medina L., Erk S. et al.* Associations of the intellectual disability gene *MYT1L* with Helix-Loop-Helix gene expression, hippocampus volume and hippocampus activation during memory retrieval // *Neuropsychopharmacology.* 2017. V. 42. № 13. P. 2516–2526.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.91>
52. *Kong R., Li J., Orban C. et al.* Spatial topography of individual-specific cortical networks predicts human cognition, personality, and emotion // *Cereb. Cortex.* 2019. V. 29. № 6. P. 2533–2551.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhy123>
53. *Kong X.Z., Song Y., Zhen Z., Liu J.* Genetic variation in *S100B* modulates neural processing of visual scenes in Han Chinese // *Cereb. Cortex.* 2017. V. 27. № 2. P. 1326–1336.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhv322>
54. *Krienen F.M., Yeo B.T.T., Ge T. et al.* Transcriptional profiles of supragranular-enriched genes associate with corticocortical network architecture in the human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. V. 113. № 4. P. E469–E478.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1510903113>
55. *Krug A., Witt S.H., Backes H. et al.* A genome-wide supported variant in *CACNA1C* influences hippocampal activation during episodic memory encoding and retrieval // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014. V. 264. № 2. P. 103–110.
<https://doi.org/10.1007/s00406-013-0428-x>
56. *Lein E.S., Hawrylycz M.J., Ao N. et al.* Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain // *Nature.* 2007. V. 445. № 7124. P. 168–176.
<https://doi.org/10.1038/nature05453>
57. *Liégeois F., Baldeweg T., Connelly A. et al.* Language fMRI abnormalities associated with *FOXP2* gene mutation // *Nat. Neurosci.* 2003. V. 6. № 11. P. 1230–1237.
<https://doi.org/10.1038/nn1138>
58. *Liégeois F., Morgan A.T., Connelly A., Vargha-Khadem F.* Endophenotypes of *FOXP2*: dysfunction within the human articulatory network // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2011. V. 15. № 4. P. 283–288.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.04.006>
59. *Lisachev P.D., Shtark M.B.* Long-term potentiation-associated gene expression: involvement of the tumour protein p53 // In: *The Hippocampus – Plasticity and Functions* / Ed. A. Stuchlik – London: IntechOpen, 2018. P. 49–64.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.73219>
60. *Mattar M.G., Wymbs N.F., Bock A.S. et al.* Predicting future learning from baseline network architecture // *Neuroimage.* 2018. V. 172. P. 107–117.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.037>
61. *McClearn G.E., Johansson B., Berg S. et al.* Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old // *Science.* 1997. V. 276. № 5318. P. 1560–1563.
<https://doi.org/10.1126/science.276.5318.1560>
62. *McFarland D.J.* How neuroscience can inform the study of individual differences in cognitive abilities // *Rev. Neurosci.* 2017. V. 28. № 4. P. 343–362.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0073>
63. *McIntosh A.R.* Towards a network theory of cognition // *Neural Netw.* 2000. V. 13. № 8–9. P. 861–870.
[https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(00\)00059-9](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(00)00059-9)
64. *Mears D., Pollard H.B.* Network science and the human brain: Using graph theory to understand the brain and one of its hubs, the amygdala, in health and disease // *J. Neurosci. Res.* 2016. V. 94. № 6. P. 590–605.
<https://doi.org/10.1002/jnr.23705>
65. *Mills B.D., Grayson D.S., Shunmugavel A. et al.* Correlated gene expression and anatomical communication support synchronized brain activity in the mouse functional connectome // *J. Neurosci.* 2018. V. 38. № 25. P. 5774–5787.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2910-17.2018>

66. *Miranda-Dominguez O., Feczko E., Grayson D.S. et al.* Heritability of the human connectome: A connecto-typing study // *Netw. Neurosci.* 2018. V. 2. № 2. P. 175–199.
https://doi.org/10.1162/netn_a_00029
67. *Moseley R.L., Ypma R.J., Holt R.J. et al.* Whole-brain functional hypoconnectivity as an endophenotype of autism in adolescents // *Neuroimage Clin.* 2015. V. 9. P. 140–152.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.07.015>
68. *Mufford M.S., Stein D.J., Dalvie S. et al.* Neuroimaging genomics in psychiatry – a translational approach // *Genome Med.* 2017. V. 9. № 1. Article № 102.
<https://doi.org/10.1186/s13073-017-0496-z>
69. *Panizzon M.S., Neale M.C., Docherty A.R. et al.* Genetic and environmental architecture of changes in episodic memory from middle to late middle age // *Psychol. Aging.* 2015. V. 30. № 2. P. 286–300.
<https://doi.org/10.1037/pag0000023>
70. *Pantazatos S.P., Li X.* Commentary: BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science* 348, 1241–4. // *Front. Neurosci.* 2017. V. 11. Article № 412.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00412>
71. *Park M.T.M., Raznahan A., Shaw P. et al.* Neuroanatomical phenotypes in mental illness: identifying convergent and divergent cortical phenotypes across autism, ADHD and schizophrenia // *J. Psychiatry Neurosci.* 2018. V. 43. № 3. P. 201–212.
<https://doi.org/10.1503/jpn.170094>
72. *Peng Q., Schork A., Bartsch H. et al.* Conservation of distinct genetically-mediated human cortical pattern // *PLoS Genet.* 2016. V. 12. № 7. Article № e1006143.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006143>
73. *Pergola G., Di Carlo P., Andriola I. et al.* Combined effect of genetic variants in the GluN2B coding gene (GRIN2B) on prefrontal function during working memory performance // *Psychol. Med.* 2016. V. 46. № 6. P. 1135–1150.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715002639>
74. *Pietzuch M., King A.E., Ward D.D., Vickers J.C.* The influence of genetic factors and cognitive reserve on structural and functional resting-state brain networks in aging and Alzheimer's disease // *Front. Aging Neurosci.* 2019. V. 11. Article № 30.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00030>
75. *Polimanti R., Meda S.A., Pearlson G.D. et al.* S100A10 identified in a genome-wide gene × cannabis dependence interaction analysis of risky sexual behaviours // *J. Psychiatry Neurosci.* 2017. V. 42. № 4. P. 252–261.
<https://doi.org/10.1503/jpn.160189>
76. *Polimanti R., Yang C., Zhao H., Gelernter J.* Dissecting ancestry genomic background in substance dependence genome-wide association studies // *Pharmacogenomics.* 2015. V. 16. № 13. P. 1487–1498.
<https://doi.org/10.2217/pgs.15.91>
77. *Quintana D.S., Rokicki J., van der Meer D. et al.* Oxytocin pathway gene networks in the human brain // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. Article № 668.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-08503-8>
78. *Raum H., Dietsche B., Nagels A. et al.* A genome-wide supported psychiatric risk variant in NCAN influences brain function and cognitive performance in healthy subjects // *Hum. Brain Mapp.* 2015. V. 36. № 1. P. 378–390.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22635>
79. *Richiardi J., Altmann A., Milazzo A.C. et al.* Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks // *Science.* 2015. V. 348. № 6240. P. 1241–1244.
<https://doi.org/10.1126/science.1255905>
80. *Rodríguez-Rojo I.C., Cuesta P., López M.E. et al.* BDNF Val66Met polymorphism and gamma band disruption in resting state brain functional connectivity: A magnetoencephalography study in cognitively intact older females // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. Article № 684.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00684>
81. *Roostaei T., Sadaghiani S., Park M.T. et al.* Channelopathy-related SCN10A gene variants predict cerebellar dysfunction in multiple sclerosis // *Neurology.* 2016. V. 86. № 5. P. 410–417.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002326>
82. *Rubinov M., Sporns O.* Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations // *Neuroimage.* 2010. V. 52. № 3. P. 1059–1069.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
83. *Rubinov M., Ypma R.J., Watson C., Bullmore E.T.* Wiring cost and topological participation of the mouse brain connectome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. № 32. P. 10032–10037.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1420315112>
84. *Sadaghiani S., Ng B., Altmann A. et al.* Overdominant effect of a CHRNA4 polymorphism on cingulo-opercular network activity and cognitive control // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 40. P. 9657–9666.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0991-17.2017>
85. *Scannell J.W., Blakemore C., Young M.P.* Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. № 2. P. 1463–1483.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-02-01463.1995>
86. *Schmitt J.E., Lenroot R.K., Wallace G.L. et al.* Identification of genetically mediated cortical networks: a multivariate study of pediatric twins and siblings // *Cereb. Cortex.* 2008. V. 18. № 8. P. 1737–1747.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhm211>
87. *Scult M.A., Hariri A.R.* A brief introduction to the neurogenetics of cognition-emotion interactions // *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2018. V. 19. P. 50–54.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.09.014>
88. *Shtark M.B., Kozlova L.I., Bezmaternykh D.D. et al.* Neuroimaging study of alpha and beta EEG biofeedback effects on neural networks // *Appl. Psychophysiol.*

- ol. Biofeedback. 2018. V. 43. № 2. P. 169–178.
<https://doi.org/10.1007/s10484-018-9396-2>
89. *Sinclair B., Hansell N.K., Blokland G.A. et al.* Heritability of the network architecture of intrinsic brain functional connectivity // *Neuroimage*. 2015. V. 121. P. 243–252.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.048>
90. *Smit D.J., Stam C.J., Posthuma D. et al.* Heritability of “small-world” networks in the brain: a graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity // *Hum. Brain Mapp*. 2008. V. 29. № 12. P. 1368–1378.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20468>
91. *Stevens A.A., Tappan S.C., Garg A., Fair D.A.* Functional brain network modularity captures inter- and intra-individual variation in working memory capacity // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 1. Article № e30468.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030468>
92. *Suo X.S., Lei D.L., Li L.L. et al.* Psychoradiological patterns of small-world properties and a systematic review of connectome studies of patients with 6 major psychiatric disorders // *J. Psychiatry Neurosci*. 2018. V. 43. № 6. Article № 427.
<https://doi.org/10.1503/jpn.170214>
93. *Trost S., Diekhof E.K., Mohr H. et al.* Investigating the impact of a genome-wide supported bipolar risk variant of MAD1L1 on the human reward system // *Neuropsychopharmacology*. 2016. V. 41. № 11. P. 2679–2687.
<https://doi.org/10.1038/npp.2016.70>
94. *van den Heuvel M.P., Hulshoff Pol H.E.* Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2010. V. 20. № 8. P. 519–534.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
95. *Varadan V., Miller D.M. 3rd, Anastassiou D.* Computational inference of the molecular logic for synaptic connectivity in *C. elegans* // *Bioinformatics*. 2006. V. 22. № 14. P. e497–e506.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl224>
96. *Vértes P.E., Rittman T., Whitaker K.J. et al.* Gene transcription profiles associated with inter-modular hubs and connection distance in human functional magnetic resonance imaging networks // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2016. V. 371. № 1705. Article № 20150362.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0362>
97. *Vecchio F., Miraglia F., Rossini P.M.* Connectome: Graph theory application in functional brain network architecture // *Clinical Neurophysiology Practice*. 2017. V. 2. P. 206–213. doi.org/
<https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.09.003>
98. *Volk H.E., McDermott K.B., Roediger H.L. 3rd, Todd R.D.* Genetic influences on free and cued recall in long-term memory tasks // *Twin Res. Hum. Genet*. 2006. V. 9. № 5. P. 623–631.
<https://doi.org/10.1375/183242706778553462>
99. *Wang C., Zhang Y., Liu B. et al.* Dosage effects of BDNF Val66Met polymorphism on cortical surface area and functional connectivity // *J. Neurosci*. 2014. V. 34. P. 2645–2651.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3501-13.2014>
100. *Wang G.Z., Belgard T.G., Mao D. et al.* Correspondence between resting-state activity and brain gene expression // *Neuron*. 2015. V. 88. № 4. P. 659–666.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.10.022>
101. *Wang J., Zuo X., He Y.* Graph-based network analysis of resting-state functional MRI // *Front. Syst. Neurosci*. 2010. V. 4. Article № 16.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00016>
102. *Wen J., Goyal M.S., Astafiev S.V. et al.* Genetically defined cellular correlates of the baseline brain MRI signal // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018. V. 115. № 41. P. E9727–E9736.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1808121115>
103. *White J.G., Southgate E., Thomson J.N., Brenner S.* The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans* // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 1986. V. 314. № 1165. P. 1–340.
<https://doi.org/10.1098/rstb.1986.0056>
104. *Wolf L., Goldberg C., Manor N. et al.* Gene expression in the rodent brain is associated with its regional connectivity // *PLoS Comput Biol*. 2011. V. 7. № 5. Article № e1002040.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002040>
105. *Zapala M.A., Hovatta I., Ellison J.A. et al.* Adult mouse brain gene expression patterns bear an embryologic imprint // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. № 29. P. 10357–10362.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0503357102>
106. *Zhang N., Liu H., Qin W. et al.* APOE and KIBRA interactions on brain functional connectivity in healthy young adults // *Cereb. Cortex*. 2017. V. 27. № 10. P. 4797–4805.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhw276>
107. *Yang Z., Zuo X.-N., McMahon K.L. et al.* Genetic and environmental contributions to functional connectivity architecture of the human brain // *Cereb. Cortex*. 2016. V. 26. № 5. P. 2341–2352.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhw027>
108. *Yarkoni T., Poldrack R.A., Nichols T.E. et al.* Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data // *Nat. Methods*. 2011. V. 8. № 8. P. 665–670.
<https://doi.org/10.1038/nmeth.1635>
109. *Yin Y., Hou Z., Wang X. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism, resting-state hippocampal functional connectivity and cognitive deficits in acute late-onset depression // *J. Affect. Disord*. 2015. V. 183. P. 22–30.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.050>

Genetic Aspects in fMRI Research of the Brain

P. D. Lisachev¹, M. E. Melnikov^{2, 3}, and M. B. Shtark^{2, 3, *}

¹*Institute of Computational Technologies SB RAS, 630090 Novosibirsk, Russia*

²*Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, 630117 Novosibirsk, Russia*

³*Novosibirsk State University, 630090 Novosibirsk, Russia*

**e-mail: mark@niimbb.ru*

Received July 2, 2019; revised August 20, 2019; accepted October 5, 2019

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) provides a unique opportunity for non-invasive dynamic assessment of the activity of brain structures with high spatial resolution. Integration of neuroimaging data and genetic information allows a deeper understanding of the principles of the brain activity. The review presents recent work devoted to the study of the genetic basis of the organization of the brain and the mechanisms of neuropsychiatric diseases using fMRI. In particular, associations of a transcriptome with a structural connectome in animals and humans are considered. It is shown that the global network architecture is essentially inheritable. The influence of genes determining neurophysiological processes at the cellular and subcellular levels on the parameters of global brain activity, including the structure of resting state networks, has been characterized.

Keywords: fMRI, gene expression, genetic polymorphism, genetic risk factors for brain disorders, cognitive abilities