Роль генов регуляции синаптической пластичности в формировании особенностей пространственного мышления человека

© Казанцева А.В.^{1,2*}, Еникеева Р.Ф.^{1,2}, Давыдова Ю.Д.¹, Мустафин Р.Н.³, Тахирова З.Р.², Лобаскова М.М.⁴, Гарданова Л.Т.⁵, Федореева К.С.⁵, Малых С.Б.⁴, Хуснутдинова Э. К.^{1,3}

¹*Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054 г. Уфа, проспект Октября, 71 лит. Е.*

²*Российская академия образования, Центр междисциплинарных исследований в сфере наук об образовании
119121 г. Москва, ул. Погодинская, 8.*

³*Башкирский государственный медицинский университет
450008 г. Уфа, ул. Ленина, 3.*

⁴*Психологический институт Российской академии образования
125009 г. Москва, ул. Моховая, 9/4.*

⁵*Башкирский государственный университет
450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.*

*Email: Kazantsa@mail.ru

В результате оценки основного эффекта полиморфных вариантов генов регуляции синаптической пластичности (*NGF*, *NRXN1*, *KIBRA*, *NRG1*, *BDNF*, *GRIN2B*, *APOE*, *SNAP25*) и эффекта ген-средовых взаимодействий в формирование индивидуальных особенностей пространственного мышления была продемонстрирована ассоциация аллеля Т полиморфного локуса rs17070145 в гене *KIBRA* с более высоким уровнем пространственного мышления ($\beta = 1.32$; $P = 0.003$; $P_{FDR} = 0.037$) по сравнению с носителями генотипа rs17070145*СС у индивидов без когнитивных нарушений при коррекции на наличие «рискового» аллеля *APOE* $\epsilon 4$. Были выявлены модели ген-средовых взаимодействий, детерминирующие межиндивидуальную вариативность в пространственных способностях, включающие табакокурение и локус rs17070145 в гене *KIBRA* ($\beta = 3.74$; $P = 0.010$); место воспитания в детстве и варианты гена *APOE* ($\beta = -6.94$; $P = 0.0002$).

Ключевые слова: *KIBRA*; аполипопротеин Е; когнитивные способности; мысленное вращение предметов; линейная регрессия; ген-средовые взаимодействия.

В настоящее время индивидуальная успешность в STEM-областях (от англ. Science, Technology, Engineering, Mathematics) в большей мере связана с уровнем развития особенностей пространственного мышления, позволяющих эффективно оперировать пространственными отношениями, ориентироваться в пространстве и воспринимать перспективу, а также с успешным обучением в школе по естественнонаучным дисциплинам. Таким образом, возникает необходимость разработки методов оценки про-

странственных способностей, основанных на молекулярно-генетических, эпигенетических и социальных предикторах.

Согласно результатам близнецовых исследований, индивидуальные различия в особенностях пространственного мышления опосредованы комплексными механизмами, среди которых важная роль принадлежит взаимодействию генетического и средового компонента. В частности, особенности когнитивного функционирования могут быть обусловлены особенностями функционирования генов, участвующих в регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности, включая гены нейротрофических факторов головного мозга (*BDNF*, *NGF*), нейрексина 1 (*NRXN1*), нейрегулина 1 (*NRG1*), синаптосомально-ассоциированного белка (*SNAP25*), глутаматергического рецептора (*GRIN2B*) (Казанцева и др., 2020; Mustafin et al., 2020). Помимо генно-кандидатного подхода, использованный Parassotiroopoulos с коллегами (2006) полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) позволил идентифицировать полиморфный локус rs17070145, локализованный в интроне 9 гена *KIBRA* (Kidney and BRAin expressed protein) и ассоциированный с эпизодической памятью. Необходимо отметить, что ранее была показана необходимость включения индивидуального варианта в гене аполипопротеина Е (*APOE*) (в частности, $\epsilon 4$ -аллеля) в качестве ковариаты при оценке генетического эффекта на снижение когнитивного функционирования (Sasayama et al., 2020). Поскольку к настоящему времени число исследований, включающих анализ генов регуляции синаптической пластичности при изучении особенностей формирования пространственного мышления у здоровых людей без когнитивного дефицита, немногочисленно, мы предположили, что такие гены могут быть связаны не только с когнитивными нарушениями, но и с когнитивными способностями у здоровых индивидов.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования являлась оценка основного эффекта полиморфных вариантов генов регуляции синаптической пластичности и гена *APOE*, а также эффекта ген-средовых взаимодействий в формирование особенностей пространственного мышления у индивидов без когнитивных нарушений.

В качестве материала в настоящем исследовании использовалась ДНК 1011 индивидов без когнитивных нарушений (80% женщин) в возрасте 18-25 лет (средний возраст: 19.79 ± 1.69 лет) – студентов ВУЗов РФ разной этнической принадлежности (535 русских, 231 татар, 160 удмуртов, 85 индивидов смешанной этнической принадлежности). Включенные в исследование индивиды не состояли на учёте у психиатра и нарколога. Оценка пространственных способностей проводилась с помощью батареи тестовых заданий, оцениваемых как число правильных ответов при ответе на вопросы о вращении 3D фигур («shape rotation»), и реализованной в цифровом формате на психодиагностической платформе Российской академии образования. У всех индивидов была собрана информация социального характера, включающая этническую принадлежность до трёх поколений, особенности детско-родительских отношений (стиль родительского воспитания, эпизоды плохого обращения в детстве, воспитание в полной/неполной семье), уровень доходов семьи, возраст матери и отца при рождении ребёнка, вес ребёнка при рождении, место воспитания, число детей в семье и порядок рождения, знание своего родного языка (билингвизм), наличие хронических заболеваний и табакокурения. Все участники заполнили добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

Для молекулярно-генетического анализа полиморфных локусов была использована ДНК, выделенная методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование 10 полиморфных локусов генов *NGF* (rs6330), *NRXN1* (rs1045881, rs4971648), *KIBRA* (rs17070145), *NRG1* (rs6994992), *BDNF* (rs6265), *GRIN2B* (rs3764030), *APOE* (rs7412, rs429358), *SNAP25* (rs363050) проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих наборов (LGC Genomics, UK) на амплификаторе «CFX96»

(BioRad, США) с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке. Генотипы в гене *APOE* были сгруппированы на основании наличия аллелей $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$.

Статистическая обработка результатов включала линейный регрессионный анализ с включением половой, этнической принадлежности и наличия «рискового» аллеля *APOE* $\epsilon 4$ в качестве ковариат с использованием аддитивной, доминантной и рецессивной статистических моделей (PLINK v.1.09). Оценка эффекта ген-средовых взаимодействий была осуществлена с помощью множественного линейного регрессионного анализа, в котором в качестве независимых переменных выступали полиморфные локусы, социальные факторы, половая и этническая принадлежность, в то время как уровень пространственного мышления – в качестве зависимой переменной. Стратификационный анализ был проведен с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (SPSS 23). Процедура FDR (False Discovery Rate) была использована для коррекции на множественность сравнений (PLINK v.1.09).

В результате статистической обработки результатов, оценивавшей эффект десяти изученных полиморфных локусов генов регуляции синаптической пластичности с включением половой, этнической принадлежности и наличия «рискового» аллеля *APOE* $\epsilon 4$ в качестве ковариат, в аддитивной модели была обнаружена ассоциация аллеля Т полиморфного локуса rs17070145 в гене *KIBRA* с более высоким уровнем пространственного мышления ($\beta = 1.32$; $P = 0.003$; $P_{FDR} = 0.037$) по сравнению с носителями генотипа rs17070145*CC.

Вторым этапом обработки результатов являлась оценка эффекта ген-средовых взаимодействий, учитывающего, наряду с генетическими вариантами, вовлеченность различных социальных параметров. Таким образом, было показано, что табакокурение модулирует ассоциацию локуса rs17070145 в гене *KIBRA* с индивидуальными различиями в пространственных способностях ($\beta = 3.74$; $P = 0.010$). В частности, более высокий уровень пространственного мышления статистически значимо более характерен для носителей минорного аллеля Т локуса rs17070145, заявивших о табакокурении, по сравнению с теми, кто отрицал у себя наличие такого поведения ($\beta = 4.59$; $P_{FDR} = 0.004$). Кроме того, модель, включающая в себя варианты гена *APOE* и место воспитания в детстве, также достигла уровня статистической значимости ($\beta = -6.94$; $P = 0.0002$). Причем, наилучший уровень пространственных способностей был обнаружен у носителей «благоприятного» аллеля *APOE* $\epsilon 2$, воспитанных в сельской местности, по сравнению с теми, кто провел свое детство в городских условиях ($\beta = -6.04$; $r^2 = 0.06$; $P_{FDR} = 0.021$). Таким образом, на основании полученных нами данных, можно предположить неблагоприятный эффект воспитания в городской местности, который проявляется даже в случае наличия «благоприятного» аллеля *APOE* $\epsilon 2$, связанного с увеличением нейрональной активности (Davis et al., 2020).

Согласно ранее опубликованным данным, полиморфный локус rs17070145 в гене *KIBRA* является функционально-значимым, поскольку была показана связь мажорного аллеля С со снижением объема серого вещества в некоторых отделах головного мозга по сравнению с носителями генотипа rs17070145*ТТ как у лиц зрелого возраста (Li et al., 2020), так и у более молодых индивидов (Wang et al., 2013). Таким образом, идентифицированный в нашем исследовании эффект минорного аллеля Т в гене *KIBRA* на улучшение пространственного мышления согласуется с вышеуказанными работами, демонстрирующими ухудшение когнитивного функционирования у носителей мажорного аллеля С в этом локусе. Нашей исследовательской группой также был выявлен эффект ген-средового взаимодействия, включающий вариант гена *KIBRA* и табакокурение. В опубликованных источниках также есть свидетельства о совместной вовлеченности никотина и гена *KIBRA* в формирование когнитивного функционирования. В частности, меньшее количество постоянных ошибок в когнитивных тестах наблюда-

лось у лиц с никотиновой зависимостью по сравнению с теми, кто злоупотреблял табакокурением в прошлом, но только при наличии у них аллеля rs17070145*Т в гене *KIBRA* (Zhang et al., 2009). Примечательно, что в нашем исследовании также была обнаружена ассоциация минорного аллеля Т с более высокими способностями к мысленному вращению предметов, которая наблюдалась у индивидов, заявивших о табакокурении, по сравнению с теми, кто отрицал у себя наличие такого поведения.

Полученные нами данные свидетельствуют об основном эффекте генов *KIBRA* (на уровне полиморфных вариантов rs17070145) и *APOE* на формирование особенностей пространственного мышления у индивидов без когнитивных нарушений. Причем, наличие табакокурения и особенности места воспитания у респондентов оказывали позитивный модулирующий эффект на улучшение изученных когнитивных способностей у носителей минорного аллеля Т в гене *KIBRA* и $\epsilon 2$ в гене *APOE*, соответственно.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А21-121011990119-1). Образцы ДНК взяты из ЦКП “Коллекция биологических материалов человека” ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Литература

1. Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Романова А.Р., и др. Взаимосвязь стресс-обусловленного когнитивного функционирования с вариантами генов регуляции синаптической пластичности // Генетика. 2020. Т. 56. № 1. С. 98-106.
2. Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Malykh S.B. Khusnutdinova E.K. Genetic mechanisms of cognitive development // Russian Journal of Genetics. 2020. V. 56(8). P. 891-902.
3. Sasayama D., Hattori K., Yokota Y. et al. Increased apolipoprotein E and decreased TNF- α in the cerebrospinal fluid of nondemented APOE- $\epsilon 4$ carriers // Neuropsychopharmacol. Rep. 2020. V. 40(2). P. 201-205.
4. Papassotiropoulos A., Stephan D.A., Huentelman M.J. et al. Common Kibra alleles are associated with human memory performance // Science. 2006. V. 314. P. 475–478.
5. Li R., Wan W., Li J. KIBRA polymorphism modulates gray matter volume to influence cognitive ability in the elderly // Brain Imaging Behav. 2020. V. 14(5). P. 1388-1394.
6. Wang D., Liu B., Qin W., Wang J., Zhang Y., Jiang T., Yu C. KIBRA gene variants are associated with synchronization within the default-mode and executive control networks // Neuroimage. 2013. V. 69. P. 213-222.
7. Zhang H., Kranzler H.R., Poling J., Gruen J.R., Gelernter J. Cognitive flexibility is associated with KIBRA variant and modulated by recent tobacco use // Neuropsychopharmacology. 2009. V. 34(12). P. 2508-2516.

The role of synaptic plasticity genes in individual variance in spatial ability in humans

A.V. Kazantseva^{1,2*}, R.F. Enikeeva^{1,2}, Yu. D. Davydova¹, R.N. Mustafin³, Z.R. Takhirova², M.M. Lobaskova⁴, L.T. Gardanova⁵, K.S. Fedoreeva⁵, S.B. Malykh⁴, E.K. Khusnutdinova^{1,3}

¹*Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences*

71 Prospekt Oktyabrya, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

²*Russian Academy of Education, Centre of interdisciplinary research in education*
8 Pogodinskaya Street, 119121 Moscow, Russia.

³*Bashkir State Medical University*

3 Lenin Street, 450008 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

⁴*Psychological Institute of Russian Academy of Education*
9/4 Mokhovaya Street, 125009 Moscow, Russia.

⁵*Bashkir State University*

32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Russia.

**Email: Kazantsa@mail.ru*

Conducted statistical analysis aimed to examine the main effect of synaptic plasticity gene polymorphisms including the *NGF*, *NRXN1*, *KIBRA*, *NRG1*, *BDNF*, *GRIN2B*, *APOE*, and *SNAP25* genes, and gene-environment interactions effect in individual differences in spatial abilities made it possible to identify the association of the *KIBRA* rs17070145 T-allele and higher mental rotation ($\beta = 1.32$; $P = 0.003$; $P_{FDR} = 0.037$) compared to rs17070145 CC-genotype carriers without cognitive impairments while controlling for the “risky” *APOE* $\epsilon 4$ -allele. The gene-environment interaction models, which determined individual variance in spatial ability, were observed. They included present smoking and *KIBRA* rs17070145 ($\beta = 3.74$; $P = 0.010$); as well as place of residence in childhood and *APOE* variants ($\beta = -6.94$; $P = 0.0002$).

Keywords: *KIBRA*, apolipoprotein E, cognitive abilities, mental rotation, linear regression, gene-environment interactions.