

УДК 575.162:575.167:57.024

## РЕПЛИКАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ GWAS-ЗНАЧИМЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ *TUFM*, *SH2B1*, *ZNF638*, *NEGR1*, *ATP2A1*, *EXOC4*, *CSE1L* С КОГНИТИВНЫМИ СПОСОБНОСТЯМИ

© 2023 г. А. В. Казанцева<sup>1, \*</sup>, Ю. Д. Давыдова<sup>1</sup>, Р. Ф. Еникеева<sup>1</sup>, З. Р. Тахирова<sup>2</sup>, Р. Н. Мустафин<sup>3</sup>, М. М. Лобаскова<sup>4</sup>, С. Б. Малых<sup>4, 5</sup>, Э. К. Хуснутдинова<sup>1, 2, 5</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

<sup>2</sup>Уфимский университет науки и технологий, лаборатория нейрокогнитивной геномики, кафедра генетики и фундаментальной медицины, Уфа, 450076 Россия

<sup>3</sup>Башкирский государственный медицинский университет, кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, Уфа, 450008 Россия

<sup>4</sup>Психологический институт Российской академии образования, Москва, 125009 Россия

<sup>5</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

\*e-mail: Kazantsa@mail.ru

Поступила в редакцию 20.02.2023 г.

После доработки 11.04.2023 г.

Принята к публикации 12.04.2023 г.

К настоящему времени проведено большое количество полногеномных анализов ассоциаций (GWAS) разных аспектов когнитивного функционирования (включая интеллект, уровень образования, исполнительные функции) в европейских популяциях. Актуальным представляется репликативный анализ вовлеченности GWAS-локусов, ранее ассоциированных с фактором общего интеллекта, в формирование пространственного (3D) мышления у индивидов из России. С целью репликации ассоциации наиболее значимых GWAS-локусов с развитием пространственного мышления в российской когорте ( $N = 1011$ , 18–25 лет) был сформирован набор семи “топовых” SNP ( $p < 10^{-13}$ ): rs7187776 в гене *TUFM*, rs7198606 в гене *SH2B1*, rs2287326 в гене *ZNF638*, rs12128707 в гене *NEGR1*, rs8055138 в гене *ATP2A1*, rs1362739 в гене *EXOC4*, rs6063353 в гене *CSE1L*. Обнаружены статистически значимые различия ( $p < 0.05$ ) в распределении частот генотипов по локусам rs8055138 в гене *ATP2A1*, rs12128707 в гене *NEGR1* и rs2287326 в гене *ZNF638* между индивидами русской, татарской и удмуртской этнической принадлежности. В результате анализа генотип-средовых взаимодействий был выявлен этноспецифический характер ассоциаций: у русских возраст матери на момент рождения ребенка ( $\beta_{ST} = 0.84$ ;  $p = 0.005$ ), а у татар воспитание на одном или двух родных языках ( $\beta_{ST} = 0.44$ ;  $p = 0.020$ ) модулировали ассоциацию локуса rs2287326 в гене *ZNF638* с показателем 3D-мышления. Кроме того, “воспитание в сельской/городской местности” модулирует ассоциацию локуса rs7187776 в гене *TUFM* с 3D-показателем ( $\beta_{ST} = 0.41$ ;  $p = 0.009$ ). Полученные данные указывают на вовлеченность генов *ZNF638* и *TUFM*, участвующих в процессах адипогенеза, в формировании когнитивных способностей, что укладывается в представления о связи когнитивных и метаболических нарушений. Тем не менее этноспецифический характер продемонстрированных ассоциаций и различия в частотах генотипов проанализированных GWAS-локусов указывают на характерный для российской выборки паттерн ассоциированных генетических вариантов и на сложность в репликации результатов, полученных на обобщенных выборках европейского происхождения.

**Ключевые слова:** полногеномный анализ ассоциаций, пространственное мышление, SNP, болезнь Альцгеймера, репликация, *ZNF638*.

**DOI:** 10.31857/S0016675823090060, **EDN:** WULFPS

Индивидуальный уровень когнитивных способностей определяет не только успешную самореализацию человека в профессиональной деятельности, но и качество его жизни в разные возрастные периоды. Активное развитие IT-технологичного об-

щества предполагает подготовку высококвалифицированных кадров, обладающих, в первую очередь, высокими математическими способностями. Успешное развитие последних в определенной мере связано с формированием матема-

тической беглости или умения быстро и точно выполнять элементарные математические операции [1], коррелирующего с развитием пространственного (3D) мышления и пространственной памяти [1, 2]. Пространственное мышление определяется как создание, перекодировка и оперирование пространственными образами для решения практических задач [1]. Причем пространственное мышление играет значимую роль в формировании успешности не только в математических, но и в гуманитарных и естественно-научных дисциплинах [3]. Кроме того, существует значимая связь между развитым пространственным мышлением и успеваемостью в обучении, которая обнаруживается уже в школьные годы [3]. Результаты близнецовых исследований указывают на умеренную наследуемость (30–50%) уровня пространственного мышления, связанную с кумулятивным эффектом большого числа генетических локусов, которые зачастую отвечают за формирование не только пространственного интеллекта, но и других когнитивных способностей (см. обзор [4]).

Большой пласт опубликованных научных работ, направленных на изучение вовлеченности генетического компонента в развитие когнитивных способностей [5–10] и когнитивных нарушений [11, 12], позволяет выделить определенные гены/генетические варианты и онтологические процессы. В частности, наиболее активно изучаемыми в отношении особенностей когнитивного функционирования являются ген аполипопротеина Е (*APOE*) [5] и соседствующий с ним регион, включающий гены *TOMM40*, *APOC1*, *NECTIN2* [11, 12]. Кроме того, активно изучаются гены, вовлеченные в нейрогенез и регуляцию синаптической пластичности (*NGF*, *NRXN1*, *KIBRA*, *NRG1*, *BDNF*, *GRIN2B*, *SNAP25*, *SORL1*, *CLSTN2*) [5, 6, 8, 9], гены медиаторов воспаления (*CRP*, *IL1A*, *IL1B*, *TNF/LTA*, *P2RX7*) [7]. Тем не менее размер и направленность эффекта того или иного генетического локуса различаются между анализируемыми выборками в зависимости от возраста, когнитивного статуса испытуемых, популяции, половой принадлежности.

К настоящему времени проведено большое количество полногеномных анализов ассоциаций (GWAS) разных аспектов когнитивного функционирования (включая интеллект, уровень образования, исполнительные функции) в европейских популяциях [13–16]. В дополнение к имеющимся в литературе GWAS-результатам с целью систематизации данных об эффекте каждого отдельного значимого полиморфного локуса (SNP) были опубликованы метаанализы, суммирующие данные по анализу миллионов индивидов [17]. Тем не менее уникальные особенности распределения частот аллелей и генотипов в разных популяциях диктуют проведение репликативных исследований с учетом этнического ком-

понента. В настоящее время опубликованных GWAS-данных по ассоциации генетических вариантов с когнитивными показателями в этнических группах РФ не существует. Кроме того, результаты, полученные в ходе близнецовых и семейных исследований, свидетельствуют о наличии сильных генетических корреляций между различными когнитивными доменами [18], что указывает на вовлеченность одних и тех же генов в формирование различных когнитивных показателей. В этой связи интересным представляется оценка вовлеченности GWAS-локусов фактора общего интеллекта (*g*, от англ. general factor of intelligence) в формирование индивидуальных способностей к пространственному мышлению у индивидов из РФ. Помимо генетического компонента, индивидуальные вариации в уровне пространственного мышления связаны с особенностями микро- и макроокружения в онтогенезе [5].

Цель настоящего исследования – репликативный анализ ассоциаций GWAS-значимых полиморфных локусов генов *TUFM*, *SH2B1*, *ZNF638*, *NEGR1*, *ATP2A1*, *EXOC4*, *CSE1L* с развитием пространственного мышления у индивидов из РФ, в том числе в контексте генотип-средовых взаимодействий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено с использованием сформированной коллекции здоровых индивидов без семейной отягощенности психическими заболеваниями и не состоявших на учете у психиатра и нарколога ( $N = 1011$ , 80% из них женщин). Коллекция была подробно описана в предыдущих наших работах [5, 7]. Респонденты являлись студентами ВУЗов (возраст 18–25 лет), включая русских – 535, татар – 231, удмуртов – 160, индивидов смешанной этнической принадлежности – 85. Этническую принадлежность определяли с помощью самоопроса до трех поколений. Добровольное согласие на участие в исследовании получено от всех участников. Данное исследование было одобрено биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН. Оценка способностей к пространственному (3D) мышлению проводилась с использованием тестовых заданий, состоящих из вопросов о вращении 3D-фигур (shape rotation), и учитывалась как число корректных ответов (психодиагностическая платформа Российской академии образования). В качестве потенциальных средовых предикторов рассматривались особенности детско-родительских отношений (стиль родительского воспитания, воспитание в полной/неполной семье, эпизоды плохого обращения в детстве), уровень доходов семьи, место воспитания, число детей в семье и порядок рождения, возраст матери и отца при рождении ребенка, вес ребенка при рождении, знание своего родного языка отлич-

ного от русского (билингвизм), наличие хронических заболеваний и табакокурения.

Нами был проведен поиск наиболее значимых полиморфных вариантов ( $p < 10^{-13}$ ), идентифицированных в одном из последних метаанализов когнитивных способностей, в результате анализа которого был сформирован следующий набор семи “топовых” SNP: rs7187776 в гене *TUFM*, rs7198606 в гене *SH2B1*, rs2287326 в гене *ZNF638*, rs12128707 в гене *NEGR1*, rs8055138 в гене *ATP2A1*, rs1362739 в гене *EXOC4*, rs6063353 в гене *CSEIL*. Критерии для включения полиморфных локусов: наименьший уровень статистической значимости; локализация в разных белок-кодирующих генах; частота минорного аллеля (MAF, от англ. Minor Allele Frequency) в европейских популяциях более 0.05; высокая вероятность регуляторного эффекта SNP согласно базам данных CADD (Combined Annotation Dependent Depletion, <https://cadd.gs.washington.edu>) и RDB (Regulome Database, <https://regulomedb.org/regulome-search>). В базе данных CADD содержится информация о наиболее разрушительном эффекте SNP на трансляцию белка (чем выше CADD-балл, тем более пагубный эффект). В то же время RDB-балл отражает вероятность регуляторной роли SNP (более низкие баллы указывают на больший регуляторный эффект). Генотипирование генетических локусов осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени при использовании наборов KASP (ООО “Максим Медикал”, LGC Genomics, UK) и анализа флуоресценции по конечной точке на амплификаторе CFX96 (BioRad, США).

Статистическая обработка данных включала проверку на нормальность распределения показателей пространственного мышления (*W*-тест Шапиро–Уилка,  $p > 0.05$ ). При сравнении распределения частот встречаемости генотипов вычисляли показатели критерия  $\chi^2$  Пирсона (с поправкой Йетса на непрерывность) и уровня значимости. Линейный регрессионный анализ с включением 3D-показателей в качестве зависимой переменной, а генотипов изученных GWAS-локусов – в качестве предикторов использовался для выявления ассоциации каждого изученного SNP в общей группе с введением пола и этнической принадлежности как ковариат, а также в группах лиц разной этнической принадлежности. Социально-демографические факторы были включены в качестве независимой переменной в линейную регрессионную модель наряду с генотипами при проведении анализа генотип-средовых взаимодействий в каждой из этнических групп. Регрессионный анализ проводился на основании различных статистических моделей (аддитивной, доминантной, рецессивной) в программе PLINK v1.09. В случае выявления статистически-значимой модели генотип-средового взаимодействия

был проведен регрессионный анализ для определения статистически значимых различий в показателях 3D-мышления между группами, стратифицированных по средовому фактору (SPSS 23.0). Уровень статистической значимости принимался равным  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распределения частот генотипов изученных локусов генов *TUFM*, *SH2B1*, *ZNF638*, *NEGR1*, *ATP2A1*, *EXOC4*, *CSEIL* в разных этнических группах (русские, татары, удмурты) продемонстрировал наличие статистически значимых различий ( $p < 0.05$ ) в частоте генотипов по локусам rs8055138 в гене *ATP2A1*, rs12128707 в гене *NEGR1* и rs2287326 в гене *ZNF638* (табл. 1). При сравнении частот генотипов изученных этнических групп Волго-Уральского региона с европейскими популяциями (согласно данным 1000 Genomes Project) был отмечен схожий характер распределения этих частот между изученными этническими группами и выходцами из стран Северной и Западной Европы и финнами (представителями финно-угорской группы народов). Распределение частот аллелей и генотипов всех изученных полиморфных локусов соответствовало распределению Харди–Вайнберга ( $p > 0.05$ ) (табл. 1, 2).

С целью репликации ассоциации полиморфных локусов генов *TUFM*, *SH2B1*, *ZNF638*, *NEGR1*, *ATP2A1*, *EXOC4*, *CSEIL* с формированием особенностей пространственного мышления был проведен линейный регрессионный анализ в общей выборке с включением этнической и половой принадлежности как ковариаты (для локусов, частоты генотипов которых не различаются между изученными этническими группами) и в этнически гомогенных подгруппах (табл. 2). В результате анализа не была подтверждена ассоциация проанализированных полиморфных локусов с показателями 3D-мышления ни в общей выборке, ни в одной из изученных этнических групп ( $p > 0.05$ ) (табл. 2). Тем не менее среди индивидов татарской этнической принадлежности отмечена тенденция к более высокому уровню пространственного мышления у носителей генотипа rs2287326\**T/T* в гене *ZNF638* по сравнению с носителями мажорного аллеля *G* ( $p = 0.057$ ,  $\beta_{ST} = 0.01$ ).

Проведенный анализ генотип-средовых взаимодействий, учитывающий эффект возможных социальных предикторов наряду с генетическими вариантами, продемонстрировал, что у русских возраст матери на момент рождения ребенка модулирует ассоциацию локуса rs2287326 в гене *ZNF638* с показателем 3D-мышления ( $\beta_{ST} = 0.84$ ,  $p = 0.005$ ) (рис. 1,а). У индивидов татарской этнической принадлежности было выявлено, что воспитание на одном или двух родных языках моду-

**Таблица 1.** Частоты генотипов изученных полиморфных локусов и различия в их распределении среди индивидов русской, татарской и удмуртской этнических принадлежностей

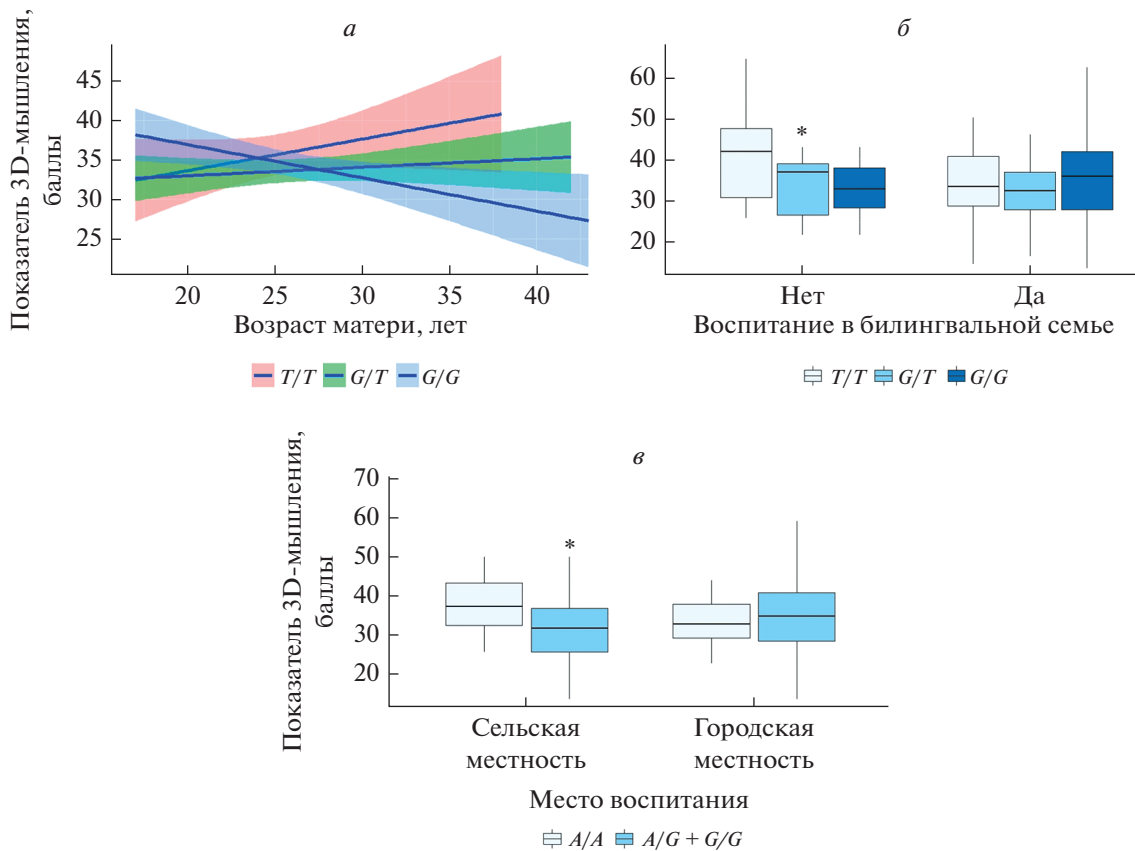
SNP	Генотип	Русские (N = 535)	Татары (N = 231)	Удмурты (N = 160)	CEU	FIN
<i>TUFM</i> rs7187776	<i>G/G</i>	0.20	0.21	0.21	0.16	0.11
	<i>A/G</i>	0.47	0.49	0.48	0.41	0.55
	<i>A/A</i>	0.34	0.30	0.31	0.42	0.34
	$\chi^2$ (p)	0.9 (0.64) (русские vs. татары) 0.5 (0.76) (русские vs. удмурты) 0.1 (0.98) (татары vs. удмурты)				
<i>SH2B1</i> rs7198606	<i>G/G</i>	0.23	0.23	0.17	0.15	0.08
	<i>G/T</i>	0.53	0.51	0.54	0.42	0.57
	<i>T/T</i>	0.25	0.26	0.29	0.42	0.35
	$\chi^2$ (p)	0.2 (0.92) (русские vs. татары) 2.6 (0.27) (русские vs. удмурты) 2.5 (0.29) (татары vs. удмурты)				
<i>ATP2A1</i> rs8055138	<i>T/T</i>	0.13	0.22	0.23	0.15	0.08
	<i>T/C</i>	0.49	0.49	0.39	0.42	0.57
	<i>C/C</i>	0.38	0.29	0.38	0.42	0.35
	$\chi^2$ (p)	12.4 ( <b>0.002</b> ) (русские vs. татары) 9.8 ( <b>0.007</b> ) (русские vs. удмурты) 4.8 (0.09) (татары vs. удмурты)				
<i>NEGR1</i> rs12128707	<i>G/G</i>	0.09	0.07	0.09	0.05	0.06
	<i>A/G</i>	0.40	0.37	0.51	0.49	0.39
	<i>A/A</i>	0.52	0.56	0.40	0.46	0.55
	$\chi^2$ (p)	1.2 (0.52) (русские vs. татары) 7.4 ( <b>0.02</b> ) (русские vs. удмурты) 9.5 ( <b>0.008</b> ) (татары vs. удмурты)				
<i>CSE1L</i> rs6063353	<i>A/A</i>	0.21	0.19	0.14	0.16	0.25
	<i>A/G</i>	0.50	0.48	0.59	0.45	0.45
	<i>G/G</i>	0.29	0.33	0.27	0.39	0.30
	$\chi^2$ (p)	1.4 (0.50) (русские vs. татары) 5.1 (0.08) (русские vs. удмурты) 5.1 (0.08) (татары vs. удмурты)				
<i>EXOC4</i> rs1362739	<i>A/A</i>	0.18	0.21	0.21	0.28	0.23
	<i>A/C</i>	0.49	0.50	0.49	0.46	0.51
	<i>C/C</i>	0.33	0.28	0.30	0.26	0.26
	$\chi^2$ (p)	1.9 (0.38) (русские vs. татары) 0.8 (0.67) (русские vs. удмурты) 0.2 (0.91) (татары vs. удмурты)				
<i>ZNF638</i> rs2287326	<i>T/T</i>	0.17	0.26	0.24	0.16	0.21
	<i>T/G</i>	0.46	0.52	0.53	0.48	0.58
	<i>G/G</i>	0.36	0.23	0.23	0.36	0.21
	$\chi^2$ (p)	16.2 ( <b>&lt;0.001</b> ) (русские vs. татары) 10.7 ( <b>0.005</b> ) (русские vs. удмурты) 0.1 (0.96) (татары vs. удмурты)				

Примечание. Приведены данные для некоторых европейских популяций (1000 Genomes Project): CEU – резиденты Центральной Юты, выходцы из стран Северной и Западной Европы, FIN – финны. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

**Таблица 2.** Результаты линейного регрессионного анализа ассоциации GWAS-локусов генов с показателями пространственного мышления в общей группе, среди индивидов русской, татарской и удмуртской этнических принадлежности

SNP	Аллели <sup>a</sup>	$P_{HWE}$	MAF <sub>GWAS</sub>	$\beta_{GWAS}$	$P_{GWAS}$	Общая выборка			Русские			Татары			Удмурты		
						$\beta_{ST}$	$p$	MAF	$\beta_{ST}$	$p$	MAF	$\beta_{ST}$	$p$	MAF	$\beta_{ST}$	$p$	MAF
<i>TUFM</i> rs7187776	G/A	0.496	0.393	-0.08	$2.4 \times 10^{-24}$	0.06	0.082	0.447	0.09	0.068	0.429	0.01	0.880	0.452	0.12	0.156	0.453
<i>SH2B1</i> rs7198606	G/T	0.157	0.381	-0.09	$2.7 \times 10^{-24}$	-	0.084	-	0.09	0.087	0.488	0.09	0.189	0.487	0.02	0.815	0.441
<i>ATP2A1</i> rs8055138	T/C	0.676	0.381	-0.09	$2 \times 10^{-24}$	-	0.552	0.409	<0.01	0.901	0.375	0.12	0.081	0.467	-0.01	0.863	0.422
<i>NEGR1</i> rs12128707	G/A	0.934	0.260	0.08	$4.2 \times 10^{-18}$	<0.01	0.812	0.284	0.02	0.659	0.284	0.05	0.435	0.255	-0.05	0.568	0.343
<i>CSEIL</i> rs6063353	A/G	0.456	0.427	-0.06	$9.4 \times 10^{-17}$	-0.01	0.730	0.460	0.09	0.078	0.460	-0.08	0.071	0.431	-0.04	0.533	0.434
<i>EXOC4</i> rs1362739	A/C	0.945	0.468	0.06	$1.8 \times 10^{-14}$	-	0.629	-	-0.05	0.313	0.428	-0.08	0.265	0.465	-0.09	0.750	0.456
<i>ZNF638</i> rs2287326	T/G	0.277	0.447	-0.02	$2.4 \times 10^{-13}$	-	-	-	-0.08	0.115	0.405	0.08	0.250	0.514	-0.01	0.898	0.503
						-	-	-	0.03	0.525	0.405	0.05	0.496	0.514	0.05	0.587	0.503
						-	-	-	0.07	0.175	0.405	0.01	0.057	0.514	<0.01	0.979	0.503

Примечание.  $P_{GWAS}$  –  $p$ -value в метаанализе GWAS когнитивных показателей [17];  $P_{HWE}$  –  $p$ -value для теста Харди–Вайнберга;  $\beta_{GWAS}$  – регрессионный коэффициент из метаанализа [17]; MAF – частота минорного аллеля; MAF<sub>GWAS</sub> – частота минорного аллеля в метаанализе [17];  $\beta_{ST}$  – стандартизованный коэффициент регрессии;  $p$ - $p$ -value; <sup>a</sup> минорный/мажорный аллели. В верхней строке для каждого полиморфного варианта указаны результаты параметров для аддитивной модели, в нижней – для рецессивной модели. Прочерки отмечены в общей выборке для локусов генов *SH2B1*, *EXOC4*, *ZNF638*, в которых регрессионный анализ не проводился вследствие статистически значимых различий в частотах генотипов между изученными этническими группами.



**Рис. 1.** Средние значения показателей пространственного мышления в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs2287326 в гене *ZNF638* в группе индивидов русской этнической принадлежности в зависимости от возраста матери при рождении ребенка (а), в группе индивидов татарской этнической принадлежности в зависимости от воспитания в билингвальной/небилингвальной семье (б), а также полиморфного варианта rs7187776 в гене *TUFM* в группе индивидов татарской этнической принадлежности в зависимости от места воспитания (в). \* Указаны статистически значимые различия между группами ( $p < 0.05$ ).

лирует ассоциацию варианта rs2287326 с анализируемым когнитивным показателем ( $\beta_{ST} = 0.44$ ,  $p = 0.020$ ). Последующий стратификационный анализ, проведенный отдельно в каждой из групп, различающихся по наличию/отсутствию билингвального воспитания, продемонстрировал, что среди студентов, которые были воспитаны не в билингвальной семье, наблюдается линейная зависимость между количеством минорных аллелей rs2287326\**T* и увеличением 3D-показателей ( $\beta_{ST} = 0.34$ ,  $p = 0.023$ ) (рис. 1, б). Кроме того, у татар по этнической принадлежности такая независимая переменная как «воспитание в сельской/городской местности» модифицировала ассоциацию аллеля rs7187776\**G* в гене *TUFM* с 3D-показателем ( $\beta_{ST} = 0.41$ ,  $p = 0.009$ ). Дальнейший стратификационный анализ показал, что статистически значимое снижение пространственного мышления ассоциировано с наличием минорного аллеля rs7187776\**G* по сравнению с генотипом rs7187776\**A/A* у индивидов, воспитывавшихся в сельской местности ( $\beta_{ST} = -0.30$ ,  $p = 0.007$ ) (рис. 1, в).

У индивидов удмуртской этнической принадлежности не было обнаружено статистически значимых генотип-средовых взаимодействий, связанных с индивидуальными пространственными показателями.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках настоящего репликативного исследования была подтверждена вовлеченность GWAS-локусов rs2287326 (в гене *ZNF638*) и rs7187776 (в гене *TUFM*) в развитие способности к пространственному мышлению у русских и татар из РФ, но с учетом влияния средового компонента. Согласно метаанализу [17] минорный аллель *T* в гене *ZNF638* ассоциирован с более низким уровнем общего интеллекта ( $\beta = -0.02$ ,  $p = 2.4 \times 10^{-13}$ ) в объединенной выборке европейцев. Наоборот, результаты базы данных FinnGen (<https://r8.finngen.fi>), содержащей информацию полногеномных анализов ассоциаций с различными показателями и

риском развития многофакторных заболеваний у 500000 участников из Финляндии, указывают на сниженный риск развития деменции у носителей минорного аллеля rs2287326\**T* ( $\beta = -0.30$ ,  $p = 4.1 \times 10^{-2}$ ). Другие GWAS также указывают на ассоциацию различных локусов в гене *ZNF638* с уровнем образования и интеллекта [14–16]. В настоящей работе был продемонстрирован дифференциальный характер ассоциации генотипов локуса rs2287326 с пространственным мышлением в зависимости от возраста матери на момент рождения ребенка (у русских) и воспитания индивида не в билингвальной семье (у татар). В частности, у русских предрасположенность к формированию лучшего пространственного мышления наблюдалась у носителей генотипа rs2287326\**T/T*, воспитанных матерями старше 25–30 лет, что в определенной степени может быть связано с более осознанным материнством. Литературные данные указывают на положительную корреляцию между возрастом матери на момент рождения ребенка и когнитивными характеристиками их детей в лонгитюдном контексте, включая краткосрочную память и исполнительные функции [19]. В то же время в настоящей работе носители генотипов *G/G*, русские по этнической принадлежности, воспитанные матерями старше 25–30 лет, характеризовались снижением 3D-мышления. Таким образом, возраст матери выступает в качестве фактора, модулирующего различия в уровне 3D-способностей, связанные с наличием определенного генотипа в гене *ZNF638*, причем такая зависимость является более выраженной в случае воспитания матерями более старшего возраста. Схожий паттерн ассоциации (более высокий 3D-показатель у носителей генотипа rs2287326\**T/T*) наблюдался у татар, которые воспитывались только в русскоговорящей семье, в то время как такой ассоциации у татар-билингвов (свободно говорящих на татарском языке) обнаружено не было. Существуют данные о том, что билингвальное воспитание является стрессором для ребенка, оказывая отрицательное влияние на развитие специфических когнитивных способностей [20]. Таким образом, ассоциация вариантов гена *ZNF638* у индивидов русской и татарской этнической принадлежности с когнитивным показателем обнаруживается лишь в случае воспитания в условиях благоприятного средового воздействия (в нашем случае – положительного эффекта от воспитания более зрелыми матерями и отсутствия билингвального воспитания в качестве стрессора).

Ген *ZNF638* кодирует одноименный белок цинковых пальцев 638, высокоэкспрессируемый в головном мозге. Функциональные и ассоциа-

тивные исследования указывают на вовлеченность гена *ZNF638* в вариативность роста человека [21] и дифференцировку адипоцитов [22]. Недавно было продемонстрировано, что увеличение экспрессии гена *ZNF638* характерно для адипоцитов с гиперэкспрессией белка **FoxP4** (от англ. Forkhead box protein) семейства транскрипционных факторов [23]. Несмотря на то что к настоящему времени нет функциональных работ, указывающих на прямое участие белка *ZNF638* в формировании когнитивных способностей или нарушений, его вовлеченность может быть связана с непрямым взаимодействием с белками семейства FoxP, члены которого неоднократно были изучены в контексте когнитивных фенотипов. Например, изменения нуклеотидной последовательности в гетерозиготном состоянии в генах *FoxP1*, *FoxP2*, *FoxP4* связаны с нарушениями речевого развития [24], расстройствами аутистического спектра и когнитивными нарушениями [25, 26], апраксией речи [27]. Стоит отметить, что данные гены высоко экспрессируются в различных отделах головного мозга, включая префронтальную кору, гиппокамп, миндалевидный комплекс, базальные ганглии, таламус и мозжечок, и регулируют молекулярные процессы, связанные с развитием и функционированием головного мозга [28]. Манипуляции с экспрессией генов семейства FoxP в модельных животных также указывают на их связь с развитием пространственного восприятия. В частности, у мышей-нокаут по гену *FoxP1* нарушенное функционирование стриатума приводит к снижению числа правильно пройденных пространственных тестов и ухудшению распознавания объектов [25, 29].

Вторым интересным результатом, полученным нашей группой, является связь показателей 3D-мышления с промоторным вариантом rs7187776 гена *TUFM* у индивидов татарской этнической принадлежности, которая оказалась статистически значимой только у лиц, воспитывавшихся в сельской местности. Полученные нами результаты согласуются с данными метаанализа, продемонстрировавшего ассоциацию аллеля rs7187776\**A* в гене *TUFM* с улучшенными когнитивными способностями в обобщенной выборке европейцев [17]. Функциональные исследования также свидетельствуют о корреляции сниженной экспрессии гена *TUFM* с развитием когнитивного дефицита и накоплением  $\beta$ -амилоида и  $\beta$ -секретазы [30]. Другие GWAS-исследования связывают мажорный аллель rs7187776\**A* с меньшей окружностью бедер с коррекцией на индекс массы тела (ИМТ), в том числе отдельно у женщин [31]. Плейотропный эффект полиморф-

ного локуса rs7187776 на когнитивные способности, окружность бедер и ИМТ не удивителен, поскольку сообщается о негативной генетической корреляции между уровнем интеллекта, ИМТ ( $rg = -0.11$ ) и окружностью талии/бедер ( $rg = -0.10$ ) [17]. В свою очередь, двукратное снижение уровня TUFM у мышей с ожирением и увеличение уровня этого белка у особей с высокой физической активностью по сравнению с контрольной группой [32] укладываются в рамки представления о связи метаболических нарушений с развитием болезни Альцгеймера. Противоположные данные в отношении изучаемого локуса rs7187776 в гене *TUFM* были обнаружены у детей, проживающих в сельской местности в Китае [33]. Так, частота аллеля *G* локуса rs7187776 была статистически значимо выше в группе лиц с повышенным уровнем IQ по сравнению с лицами с меньшим значением этого показателя, что противоположно полученным нами данным. Такой обратный эффект может быть обусловлен различиями в частотах генотипов между лицами татарской и китайской этнических групп (0.21 для генотипа *G/G* у татар и 0.11 у китайцев Хань), а также культурными особенностями воспитания.

Ген *TUFM* кодирует митохондриальный фактор элонгации трансляции Tu, снижение уровня которого приводит к нарушению митохондриальной дыхательной цепи и повышению уровня активных форм кислорода в различных клеточных линиях [34]. Наши результаты свидетельствуют о том, что связь аллельных вариантов гена *TUFM* с уровнем 3D-показателя у татар проявляется только в благоприятных условиях воспитания (сельской местности). Ранее был показан положительный эффект наличия “озелененной” территории в ближайшем окружении с местом проживания на улучшение когнитивных показателей у детей в течение всего одного года [35], а длительное проживание в озелененной местности коррелировало с улучшением памяти вследствие увеличения объема серого вещества в префронтальной коре головного мозга [36]. С другой стороны, известно о негативном эффекте проживания в городской местности и связанным с этим воздействием мелких дисперсных частиц на снижение эффективности работы митохондрий [37]. Несмотря на то что к настоящему времени нет данных о связи полиморфного локуса rs7187776 с изменением экспрессии гена *TUFM*, наши результаты демонстрируют дифференциальный характер ассоциации генотипов локуса rs7187776 с уровнем 3D-мышления, наблюдаемый в условиях сниженной аллостатической нагрузки (в частности, воспитания в сельской местности [38]).

Проведенное нами репликативное исследование GWAS-локусов, ассоциированных с фактором общего интеллекта в европейских популяциях, выявило ассоциацию генов *ZNF638* и *TUFM* в развитии пространственного мышления в контексте генотип-средовых взаимодействий у индивидов периода ранней взрослости из РФ, татар и русских по этнической принадлежности. Интересно, что такая ассоциация обнаруживалась только в благоприятных условиях воспитания, включая воспитание более зрелыми матерями, отсутствие билингвального воспитания и воспитание в сельской местности. Тем не менее мы не смогли полностью реплицировать ассоциацию изученных полиморфных локусов в генах *TUFM*, *SH2B1*, *ZNF638*, *NEGR1*, *ATP2A1*, *EXOC4*, *CSE1L* с показателем 3D-мышления в этнических группах русских, татар и удмуртов Волго-Уральского региона. Необходимость проведения статистического анализа в каждой из этнических групп отдельно продиктована наличием различий в распределении частот генотипов локусов rs8055138 в гене *ATP2A1*, rs12128707 в гене *NEGR1* и rs2287326 в гене *ZNF638* между этническими группами. Таким образом, негативный результат может быть в определенной мере связан с различиями в распределении частот аллелей и генотипов этих SNP между индивидами изученных этнических групп и обобщенной выборкой европейского происхождения, использованной в метаанализе GWAS, средним размером проанализированных выборок этнических групп, а также различиями в анализируемых когнитивных доменах в качестве фенотипов. Тем не менее полученные данные указывают на вовлеченность генов, участвующих в процессах адипогенеза, в формирование когнитивных способностей, что укладывается в представление о связи когнитивных и метаболических нарушений. К настоящему времени число GWAS работ, анализирующих нейropsychологические и когнитивные фенотипы в российских выборках, незначительно. Тем не менее они также указывают на характерный для российской выборки паттерн ассоциированных генетических вариантов и на сложность в репликации результатов, полученных на других этнических группах [39]. Необходимы дальнейшие исследования в области генетики когнитивных способностей с использованием метода GWAS для идентификации ассоциированных генетических вариантов, уникальных для индивидов из РФ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-30028) (проведение психологического тестирования и сбор биологических об-



разцов), мега-гранта Правительства Республики Башкортостан (соглашение 1 от 02.12.2022, генотипирование и биоинформатический анализ данных) и мега-гранта Правительства РФ (проект № 075-15-2021-595) (статистическая обработка). Образцы ДНК взяты из ЦКП “Коллекция биологических материалов человека” ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (№ 007-030164/2).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тихомирова Т.Н., Малых С.Б., Богомаз С.А. и др. Пространственное мышление и память у старшеклассников с различным уровнем математической беглости // Теоретич. и эксперим. психология. 2013. Т. 6. № 4. С. 99–109.
2. Канзафарова Р.Ф., Казанцева А.В., Хуснутдинова Э.К. Генетические и средовые аспекты наличия трудностей в обучении математике // Генетика. 2015. Т. 51. № 3. С. 281–289. <https://doi.org/10.7868/S0016675815010038>
3. Коногорская С.А. Особенности пространственного мышления и их взаимосвязь с учебной успешностью обучающихся // Научно-педагог. обозрение. 2017. Т. 15. № 1. <https://doi.org/10.23951/2307-6127-2017-1-142-152>
4. Тахирова З.Р., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф. и др. Психогенетика пространственных способностей человека // Рос. психол. журн. 2021. Т. 18. № 2. С. 67–93. <https://doi.org/10.21702/rpj.2021.2.5>
5. Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Davydova Y.D. et al. The role of the KIBRA and APOE genes in developing spatial abilities in humans // Vavilov. Zh. Genet. Selektcii. 2021. V. 25. № 8. P. 839–846. <https://doi.org/10.18699/VJ21.097>
6. 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. <https://doi.org/10.31857/S0016675820010063>
7. Enikeeva R.F., Kazantseva A.V., Davydova Y.D. et al. The role of inflammatory system genes in individual differences in nonverbal intelligence // Vavilov. Zh. Genet. Selektcii. 2022. V. 26. № 2. P. 179–181. <https://doi.org/10.18699/VJGB-22-22>
8. Laukka E.J., Köhncke Y., Papenberg G. et al. Combined genetic influences on episodic memory decline in older adults without dementia // Neuropsychology. 2020. V. 34. № 6. P. 654–666. <https://doi.org/10.1037/neu0000637>
9. Ahmetov I.I., Valeeva E.V., Yerdenova M.B. et al. KIBRA gene variant is associated with ability in chess and science // Genes (Basel). 2023. V. 14. № 1. <https://doi.org/10.3390/genes14010204>
10. Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F. et al. Longitudinal genetic studies of cognitive characteristics // Vavilov. Zh. Genet. Selektcii. 2020. V. 24. № 1. P. 87–95. <https://doi.org/10.18699/VJ20.599>
11. Bocharova A., Vagaitseva K., Marusin A. et al. Association and gene-gene interactions study of late-onset Alzheimer’s disease in the Russian population // Genes (Basel). 2021. V. 12. № 10. <https://doi.org/10.3390/genes12101647>
12. Ortega-Rojas J., Arboleda-Bustos C.E., Guerrero E. et al. Genetic variants and haplotypes of TOMM40, APOE, and APOC1 are related to the age of onset of late-onset Alzheimer disease in a Colombian population // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2022. V. 36. № 1. P. 29–35. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000477>
13. Lee J.J., Wedow R., Okbay A. et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals // Nat. Genet. 2018. V. 50. № 8. P. 1112–1121. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0147-3>
14. Lam M., Trampush J.W., Yu J. et al. Large-scale cognitive GWAS meta-analysis reveals tissue-specific neural expression and potential nootropic drug targets // Cell. Rep. 2017. V. 21. № 9. P. 2597–2613. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.028>
15. Lam M., Chen C.-Y., Li Z. et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations // Nat. Genet. 2019. V. 51. № 12. P. 1670–1678. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0512-x>
16. Hill W.D., Marioni R.E., Maghziyan O. et al. A combined analysis of genetically correlated traits identifies 187 loci and a role for neurogenesis and myelination in intelligence // Mol. Psychiatry. 2019. V. 24. № 2. P. 169–181. <https://doi.org/10.1038/s41380-017-0001-5>
17. Savage J.E., Jansen P.R., Stringer S. et al. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence // Nat. Genet. 2018. V. 50. № 7. P. 912–919. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0152-6>
18. Plomin R., Kovas Y. Generalist genes and learning disabilities // Psychol. Bull. 2005. V. 131. № 4. P. 592–617. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.592>

19. *Brouwer-Brolsma E.M., van de Rest O., Godschalk R. et al.* Associations between maternal long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations and child cognition at 7 years of age: The MEFAB birth cohort // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2017. V. 126. P. 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.09.012>
20. *Asnaani A., Richey J.A., Dimaite R. et al.* A cross-ethnic comparison of lifetime prevalence rates of anxiety disorders // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2010. V. 198. № 8. P. 551–555. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181ea169f>
21. *Hao Y., Liu X., Lu X. et al.* Genome-wide association study in Han Chinese identifies three novel loci for human height // *Hum. Genet.* 2013. V. 132. № 6. P. 681–689. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1280-9>
22. *Meruvu S., Hugendubler L., Mueller E.* Regulation of adipocyte differentiation by the zinc finger protein ZNF638 // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 30. P. 26516–26523. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.212506>
23. *Perie L., Verma N., Mueller E.* The forkhead box transcription factor FoxP4 regulates thermogenic programs in adipocytes // *J. Lipid Res.* 2021. V. 62. <https://doi.org/10.1016/j.jlcr.2021.100102>
24. *Snijders Blok L., Vito A., den Hoed J. et al.* Heterozygous variants that disturb the transcriptional repressor activity of FOXP4 cause a developmental disorder with speech/language delays and multiple congenital abnormalities // *Genet. Med. Off J. Am. Coll. Med. Genet.* 2021. V. 23. № 3. P. 534–542. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01016-6>
25. *Bacon C., Schneider M., Le Magueresse C. et al.* Brain-specific Foxp1 deletion impairs neuronal development and causes autistic-like behaviour // *Mol. Psychiatry*. 2015. V. 20. № 5. P. 632–639. <https://doi.org/10.1038/mp.2014>
26. *Hamdan F.F., Daoud H., Rochefort D. et al.* De novo mutations in *FOXP1* in cases with intellectual disability, autism, and language impairment // *Am. J. Hum. Genet.* 2010. V. 87. № 5. P. 671–678. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.09.017>
27. *Lai C.S., Fisher S.E., Hurst J.A. et al.* A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder // *Nature*. 2001. V. 413. № 6855. P. 519–523. <https://doi.org/10.1038/35097076>
28. *Co M., Anderson A.G., Konopka G.* FOXP transcription factors in vertebrate brain development, function, and disorders // *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2020. V. 9. № 5. <https://doi.org/10.1002/wdev.375>
29. *Sargolini F., Roulet P., Oliverio A., Mele A.* Effects of intra-accumbens focal administrations of glutamate antagonists on object recognition memory in mice // *Behav. Brain Res.* 2003. V. 138. № 2. P. 153–163. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00238-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00238-3)
30. *Zhong B.-R., Zhou G.-F., Song L. et al.* TUFM is involved in Alzheimer's disease-like pathologies that are associated with ROS // *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2021. V. 35. № 5. P. e21445. <https://doi.org/10.1096/fj.202002461R>
31. *Shungin D., Winkler T.W., Croteau-Chonka D.C. et al.* New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution // *Nature*. 2015. V. 518. № 7538. P. 187–196. <https://doi.org/10.1038/nature14132>
32. *Lee D.E., Brown J.L., Rosa M.E. et al.* Translational machinery of mitochondrial mRNA is promoted by physical activity in Western diet-induced obese mice // *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2016. V. 218. № 3. P. 167–177. <https://doi.org/10.1111/apha.12687>
33. *Yu X., Xia L., Zhang S. et al.* Fluoride exposure and children's intelligence: Gene-environment interaction based on SNP-set, gene and pathway analysis, using a case-control design based on a cross-sectional study // *Environ. Int.* 2021. V. 155. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106681>
34. *He K., Guo X., Liu Y. et al.* TUFM downregulation induces epithelial-mesenchymal transition and invasion in lung cancer cells via a mechanism involving AMPK-GSK3 $\beta$  signaling // *Cell Mol. Life Sci.* 2016. V. 73. № 10. P. 2105–2121. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2122-9>
35. *Dadvand P., Nieuwenhuijsen M.J., Esnaola M. et al.* Green spaces and cognitive development in primary schoolchildren // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112. № 26. P. 7937–7942. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503402112>
36. *Dadvand P., Pujol J., Macià D. et al.* The association between lifelong greenspace exposure and 3-Dimensional brain magnetic resonance imaging in Barcelona schoolchildren // *Environ. Health Perspect.* 2018. V. 126. № 2. <https://doi.org/10.1289/EHP1876>
37. *Rosa M.J., Just A.C., Guerra M.S. et al.* Identifying sensitive windows for prenatal particulate air pollution exposure and mitochondrial DNA content in cord blood // *Environ. Int.* 2017. V. 98. P. 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.007>
38. *Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Еникеева Р.Ф. и др.* Индивидуальные вариации длины теломера у здоровых индивидов: эффект полиморфного варианта гена *TERT* и урбанизации // *Генетика*. 2022. Т. 58. № 9. С. 1074–1084. <https://doi.org/10.31857/S0016675822090107>
39. *Pinakhina D., Yermakovich D., Vergasova E. et al.* GWAS of depression in 4,520 individuals from the Russian population highlights the role of *MAG12* (*S-SCAM*) in the gut-brain axis // *Front. Genet.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.972196>

## Replication Study of GWAS-Associated Variants in the *TUFM*, *SH2B1*, *ZNF638*, *NEGR1*, *ATP2A1*, *EXOC4*, and *CSE1L* Genes and Cognitive Abilities

A. V. Kazantseva<sup>a,\*</sup>, Yu. D. Davydova<sup>a</sup>, R. F. Enikeeva<sup>a</sup>, Z. R. Takhirova<sup>b</sup>, R. N. Mustafin<sup>c</sup>,  
M. M. Lobaskova<sup>d</sup>, S. B. Malykh<sup>d,e</sup>, and E. K. Khusnutdinova<sup>a,b,e</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

<sup>b</sup>*Bashkir State University, Laboratory of Neurocognitive Genetics, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa, 450076 Russia*

<sup>c</sup>*Bashkir State Medical University, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Ufa, 450008 Russia*

<sup>d</sup>*Psychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow, 125009 Russia*

<sup>e</sup>*Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

\*e-mail: Kazantsa@mail.ru

To date, a large number of genome-wide association analyses (GWAS) of cognitive abilities (i.e. intelligence, educational level, executive functions, etc.) have been conducted in European populations. A replication analysis of GWAS-associated variants of the general factor of intelligence in the development of spatial (3D) abilities in the individuals from Russia is relevant. In order to estimate the main effect of the most significant GWAS loci on spatial abilities in the Russian cohort ( $N = 1011$ , 18–25 years old) a set of seven “top” SNPs ( $p < 10^{-13}$ ) was formed: *TUFM* rs7187776, *SH2B1* rs7198606, *ZNF638* rs2287326, *NEGR1* rs12128707, *ATP2A1* rs8055138, *EXOC4* rs1362739, and *CSE1L* rs6063353. Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) in genotype frequencies distribution of *ATP2A1* rs8055138, *NEGR1* rs12128707, and *ZNF638* rs2287326 between Russians, Tatars, and Udmurts have been observed. As a result of analysis of genotype-by-environment interactions we revealed ethnicity-specific character of associations: in Russians maternal age at delivery ( $\beta_{ST} = 0.84$ ,  $p = 0.005$ ) and in Tatars bilingual/unilingual rearing ( $\beta_{ST} = 0.44$ ,  $p = 0.020$ ) modulated association of *ZNF638* rs2287326 with spatial abilities. Moreover, urban/rural residency in childhood modulated association of *TUFM* rs7187776 with 3D abilities ( $\beta_{ST} = 0.41$ ,  $p = 0.009$ ). The data obtained indicate the involvement of the *ZNF638*, *TUFM*, *SH2B1*, and *EXOC4* genes, which are responsible for adipogenesis, in the manifestation of cognitive abilities, and, therefore, confirms the relationship between cognitive and metabolic disorders. Nevertheless, ethnicity-specific character of demonstrated associations and differences in genotype frequencies of analyzed GWAS-SNPs point to the specific pattern of associated genetic loci characteristic for the Russian cohort and to the complexity of replication of data reported for the combined samples of Europeans.

**Keywords:** genome-wide association study, spatial abilities, SNP, Alzheimer’s disease, replication, *ZNF638*.