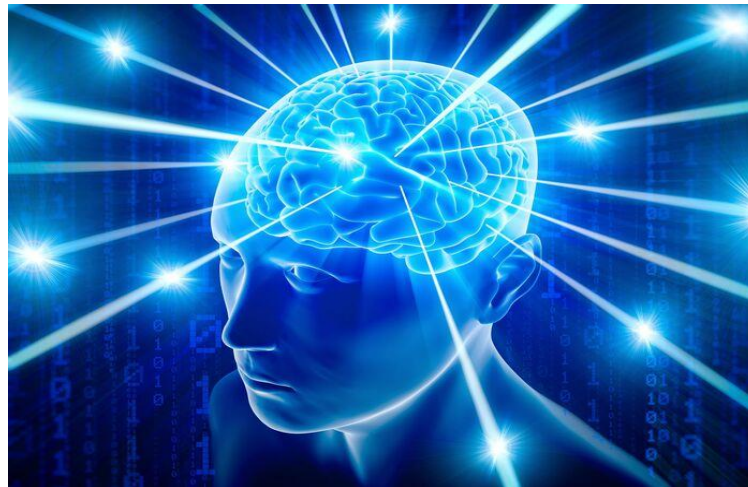


**Молекулярно-генетические и
эпигенетические детерминанты
памяти человека.**

Моссэ И.Б.



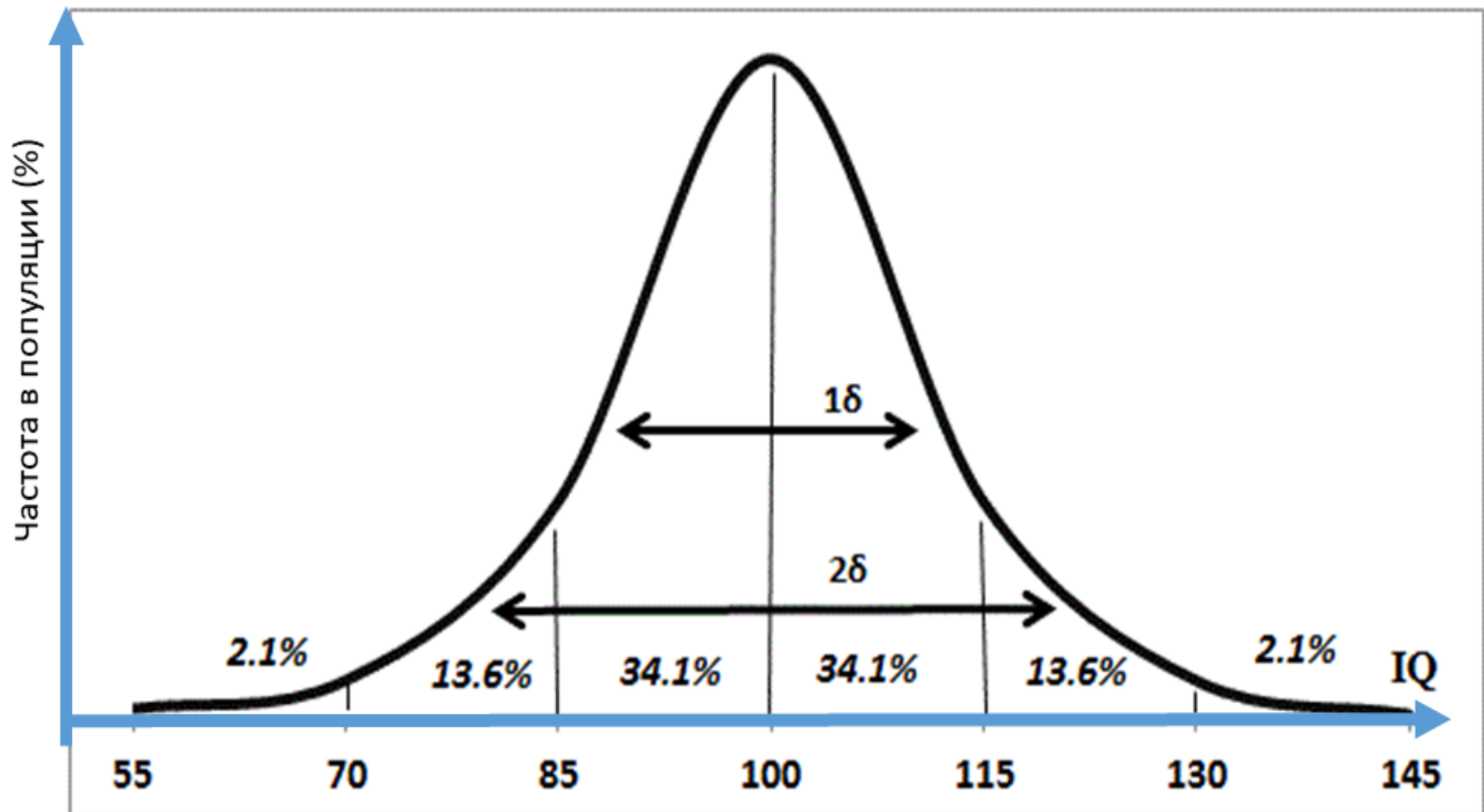
*Институт генетики и цитологии НАН
Беларуси,
лаборатория генетики человека*

Классификация людей по значению IQ

Уровень умственных способностей человека хорошо изучен на разных мировых популяциях и оценивается коэффициентом интеллекта (IQ).

IQ	Группы
170 и выше	Гениальные
150- 160	Талантливые
140-150	Одаренные
120-140	Очень способные
110-120	Способные
90-110	Нормальные
80-90	Малоспособные
70-80	Неспособные
50-70	Слабоумные
25-50	Имбицилы
0-25	Идиоты





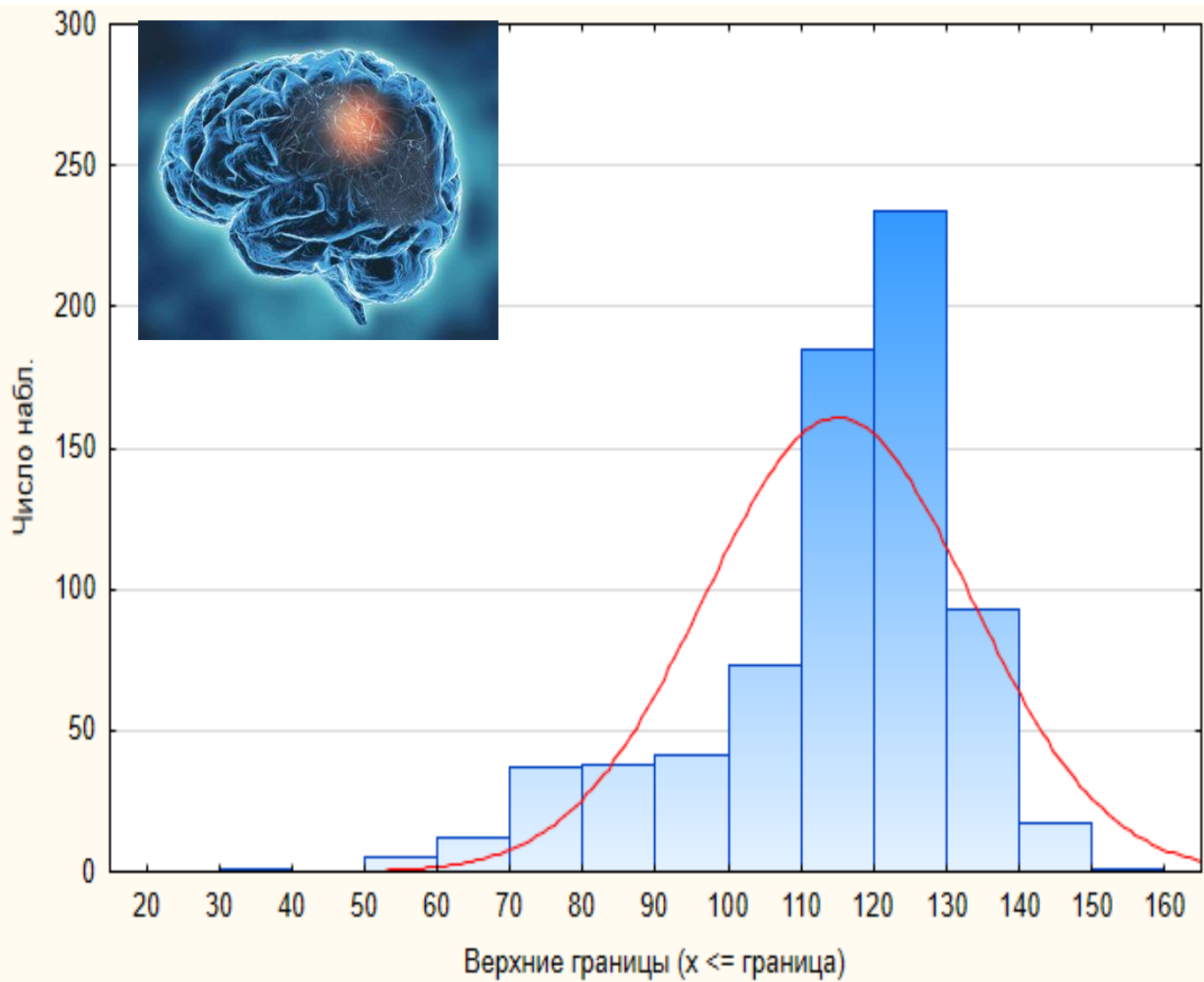
Выраженность признака

$$IQ = \left(\frac{\text{Значение, полученное испытуемым в тесте}}{\text{Среднее значение, полученное по данному тесту в популяции}} \right) * 100$$

/упрощенное объяснение, на самом деле дополнительно используется математическое преобразование для приведения распределения к нормальному

Кривая распределения уровней IQ в популяции

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



Распределение уровней интеллекта в
белорусской популяции

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Память является одной из ключевых составляющих когнитивных способностей человека.. Различия в объеме памяти, который специфичен для каждого человека и сохраняется в течение всей жизни, объясняют до половины индивидуальных различий по показателю общего интеллекта.



Современные данные, полученные на огромном материале, свидетельствуют о том, что вклад генов в развитие умственных способностей **равен от 60 до 85 процентов.**

Цель работы: Исследовать генетическую обусловленность показателей памяти и определить факторы генетической предрасположенности к долговременной памяти высокого уровня.

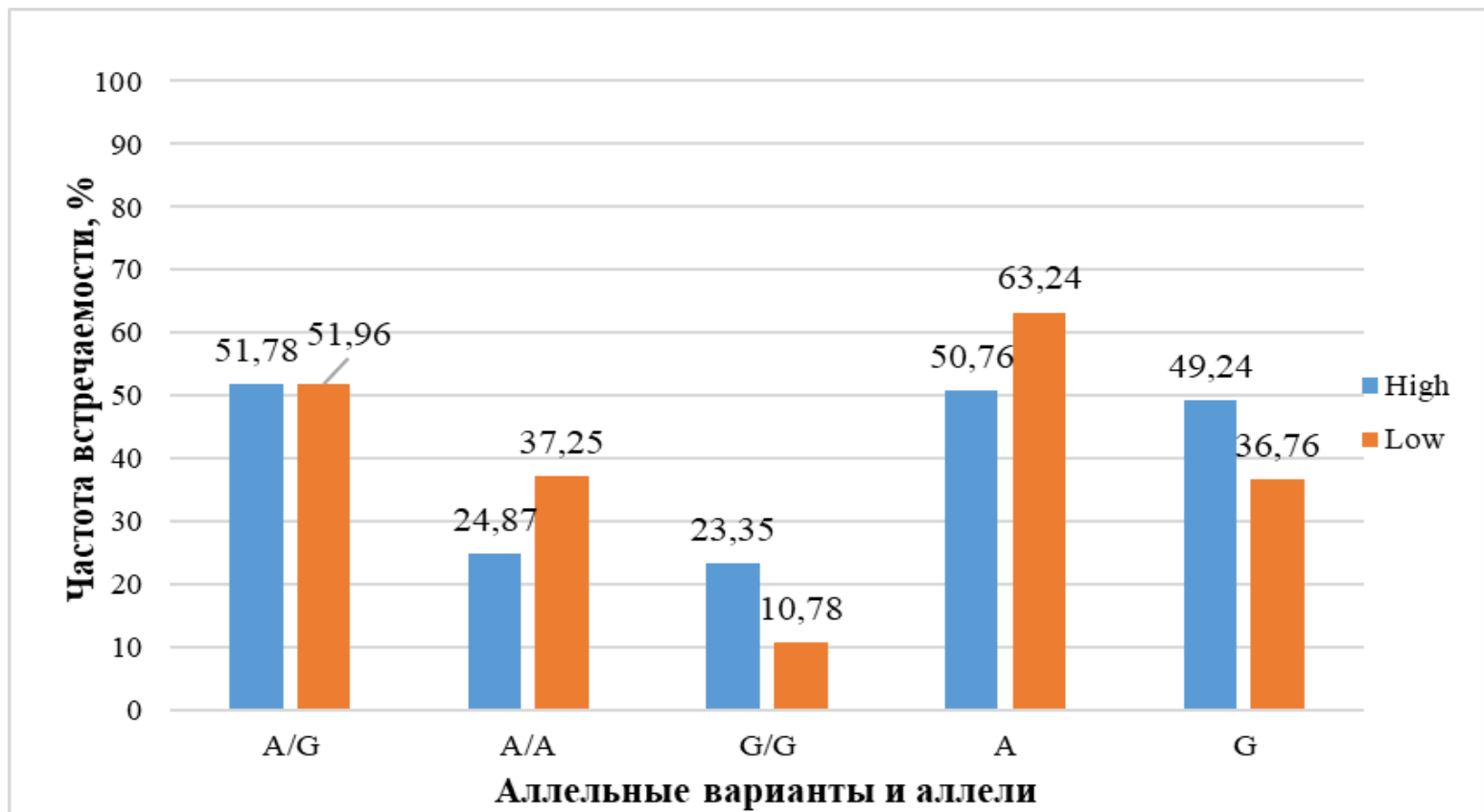
МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 735 представителей белорусской популяции в возрасте от 16 до 85 лет (средний возраст— 32 года). Среди них 404 женщины (55%) и 331 мужчина (45%), представляющие различные регионы страны, разные специальности и уровни образования.

Уровень интеллекта определяли методом Д.Векслера. Для оценки кратковременной и долговременной памяти применялся тест «10 слов» А.Р. Лурия. Методом квартилей были выделены две группы испытуемых: группа с низкими показателями памяти («Low», 0–4 балла) и группа с высокими показателями («High», 8–10 баллов).

Проведено сравнение частот генотипов и аллелей **19 полиморфных вариантов генов регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности, а также нейромедиаторных систем мозга** в группах людей с низкими и высокими параметрами кратковременной и долговременной памяти.

Анализ полиморфных вариантов генов выполняли методом ПЦР-РВ на системе CFX96 (BIO-RAD, США). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2016 и в рабочей среде R (r-project.org).

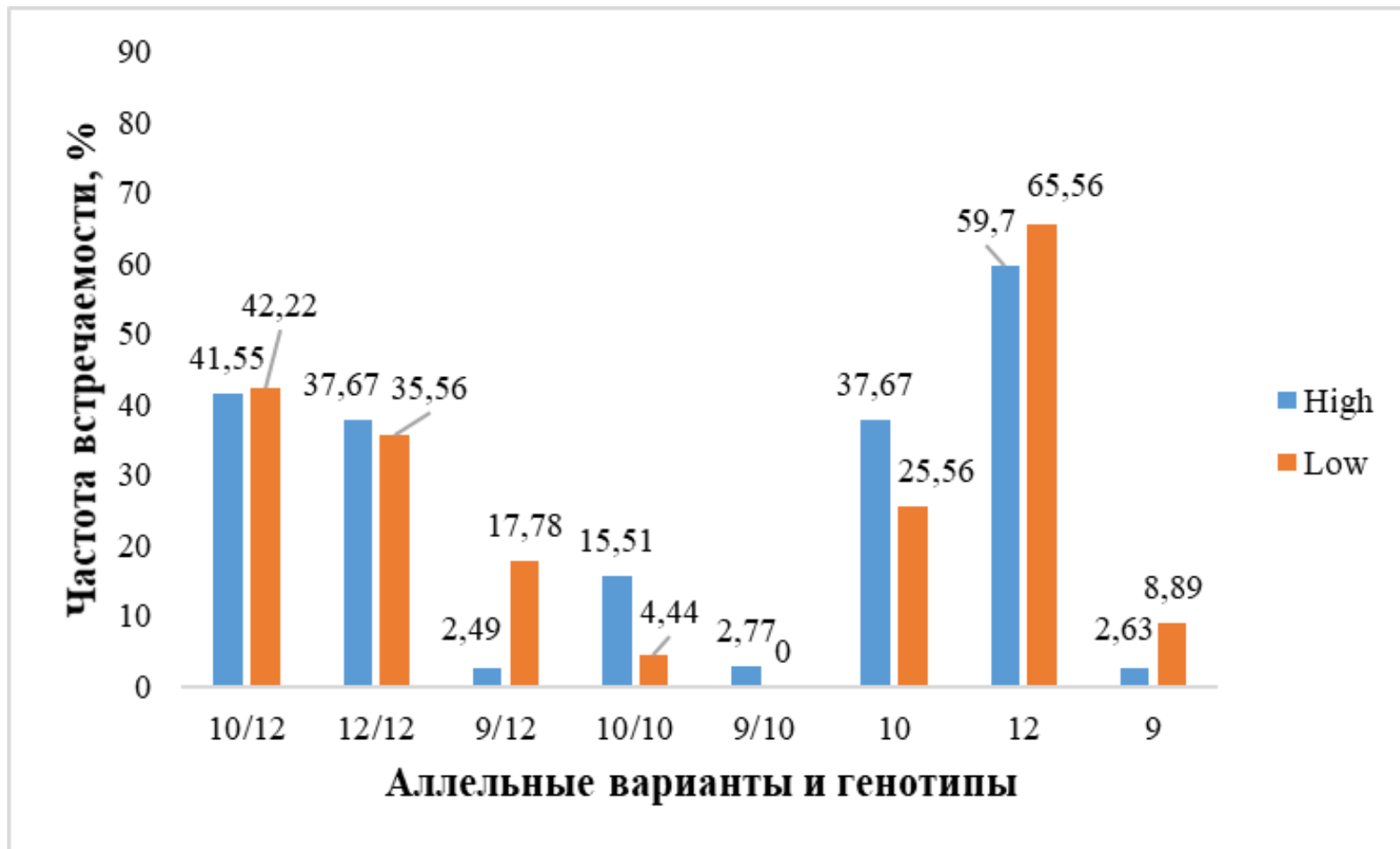


Распределение аллельных вариантов и аллелей rs4680 гена *COMT* в группах с низким и высоким уровнем **кратковременной** памяти.

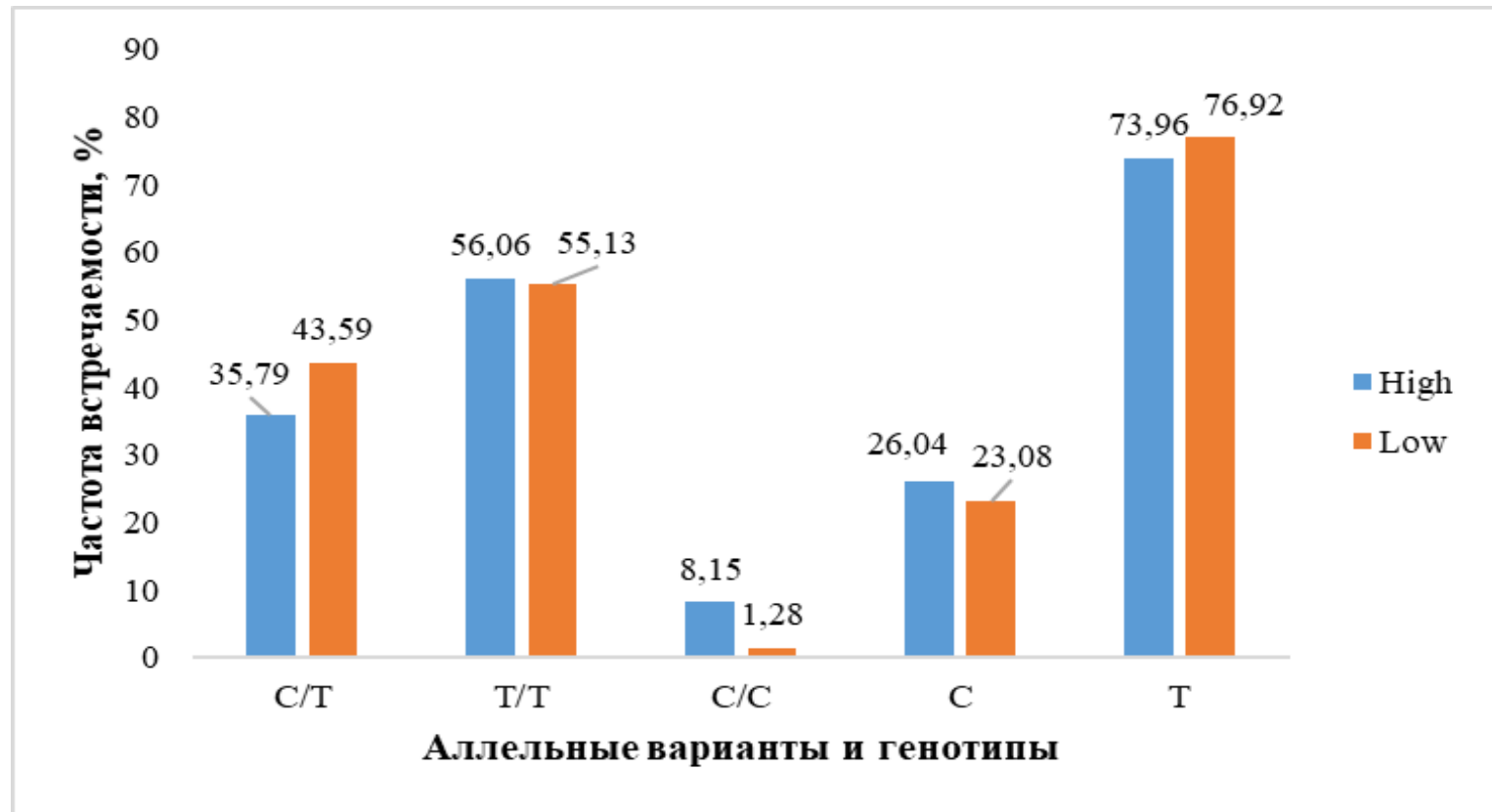
Статистически значимые различия между группами с низкими и высокими параметрами памяти выявлены по гену ***COMT* rs4680**.

Для генов ***MEF2C* rs41352752** и ***MAOA* 30-bpVNTR** различия наблюдались на уровне тенденции.

Выявлена достоверная ассоциация долговременной памяти с **6** генными вариантами *DARPP-32* rs3764352, *EXOC4* rs4728302, *SLC6A4* (VNTR-17), *COMT* rs4680, и rs907094, *MAOA* 30-bpVNTR, а на уровне тенденции – *ТОММ40* rs2075650



Распределение аллельных вариантов и аллелей **VNTR-17 гена SLC6A4** в группах с низким и высоким уровнем долговременной памяти



Распределение аллельных вариантов и аллелей **rs3764352** гена **DARP32** в группах с низким и высоким уровнем долговременной памяти

Память, как и интеллект, – это полигенный признак, и вклад каждого отдельного гена значительно мал.

Чем больше генов задействованы в формировании признака, тем меньше вклад каждого из них. Известно, что эффект взаимодействия генов может во много раз превосходить сумму их отдельных эффектов, поэтому для оценки интеллектуальных характеристик необходимо определять суммарные эффекты комбинаций и сочетаний генов-кандидатов. С целью автоматизации поиска информативных комбинаций генов, ассоциированных с когнитивными способностями, была использована разработанная нами ранее специальная компьютерная программа, учитывающая эффективность генных взаимодействий и позволяющая проводить эффективный поиск прогностически значимых комплексов генов **среди миллионов генных сочетаний.**

Проведенные исследования позволили выявить **14 генных комплексов**, которые с высокой достоверностью ассоциированы с высокими параметрами долговременной памяти. Эти данные могут быть использованы для отбора кандидатов для определённых видов деятельности

Наиболее информативные парные сочетания полиморфных вариантов генов, ассоциированных **с высокими параметрами долговременной памяти**

Комплексы генов	% в группе	% в группе	p-value
	High	Low	
1. COMT rs4680 (A/G) + DRD2 rs6277 A/A	13,04	1,51	0,0045
2. EXOC4 rs4728302 (C/T)+ COMT rs4680 (A/G)	26,12	11,84	0,0060
3. ADAM12 rs496520 (C/T) + DBH rs1108580 (A/G)	11,78	2,60	0,0096
4. DBH rs1108580 (A/G)+ TOMM40 rs2075650 (G/A)	15,98	4,55	0,0114
5. EXOC4 rs4728302 (C/T) + PDE1C rs10236197 (C/T)	42,83	28,57	0,0182
6. ADAM12 rs496520 (C/T) + DBH rs1611115 (C/T)	8,49	1,30	0,0198
7. MAOA (315/345) + APOE (E3/E3)	14,14	1,30	0,0305
8. DARPP32 rs907094 (G/G) + DARPP32 rs3764352 (C/C)	8,23	1,28	0,0314
9. EXOC4 rs4728302 (C/T) + TOMM40 rs2075650 (G/A)	16,40	6,25	0,0343
10. BDNF rs6265 (C/C) + COMT rs4680 (G/G)	15,24	6,41	0,0350
11. FOXO3 rs2490272 (C/T) + SLC6A4 VNTR17 (10/10)	8,75	0,00	0,0359
12. PDE1C rs10236197 (C/T) + SLC6A4 VNTR17 (12/12)	19,55	6,82	0,0384
13. APOE (E3/E3) + TOMM40 rs2075650 (G/A)	19,45	8,20	0,0406
14. EXOC4 rs4728302 (C/T) + DRD2 rs6277 (A/A)	11,59	3,13	0,0425

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПАМЯТИ

Для определения эпигенетической составляющей памяти методом NGS была разработана и сконструирована уникальная панель целевых эпигенетических локусов, ассоциированных с функционированием памяти. Метод позволяет определять количественное соотношение метилированных и деметилированных целевых CpG сайтов.

Преимуществом такого подхода является возможность исследования степени метилирования десятков и сотен локусов в ходе анализа одного образца, а также возможность тестирования сотен образцов в рамках одного запуска секвенатора.

Высокопроизводительное секвенирование образцов выполняли на приборе Illumina Miseq.

Для оценки различий в распределении процента метилирования образцов между двумя группами (High и Low) проведен анализ данных fasta с применением пайплайна Nextflow Methylseq (nf-core/methylseq v4.1.0). Анализ соотношения метилированных и неметилированных регионов проводили в программной среде R, где для каждого образца проведён расчёт процента метилирования и построены диаграммы Box Plot

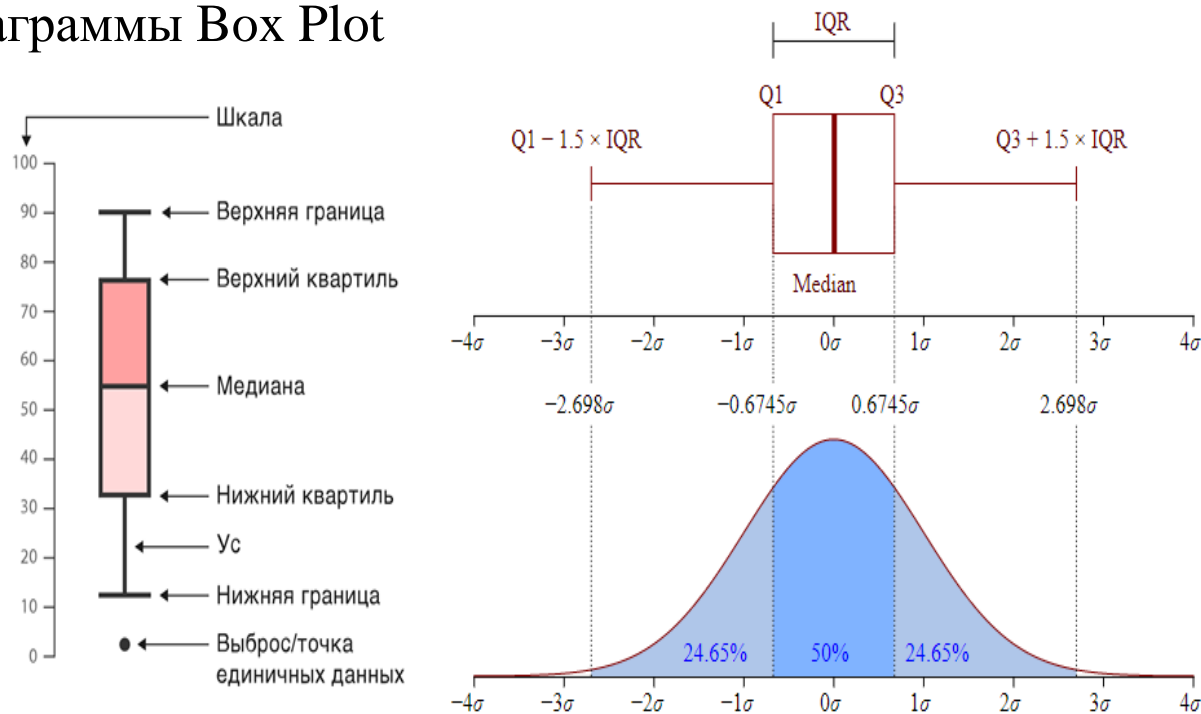
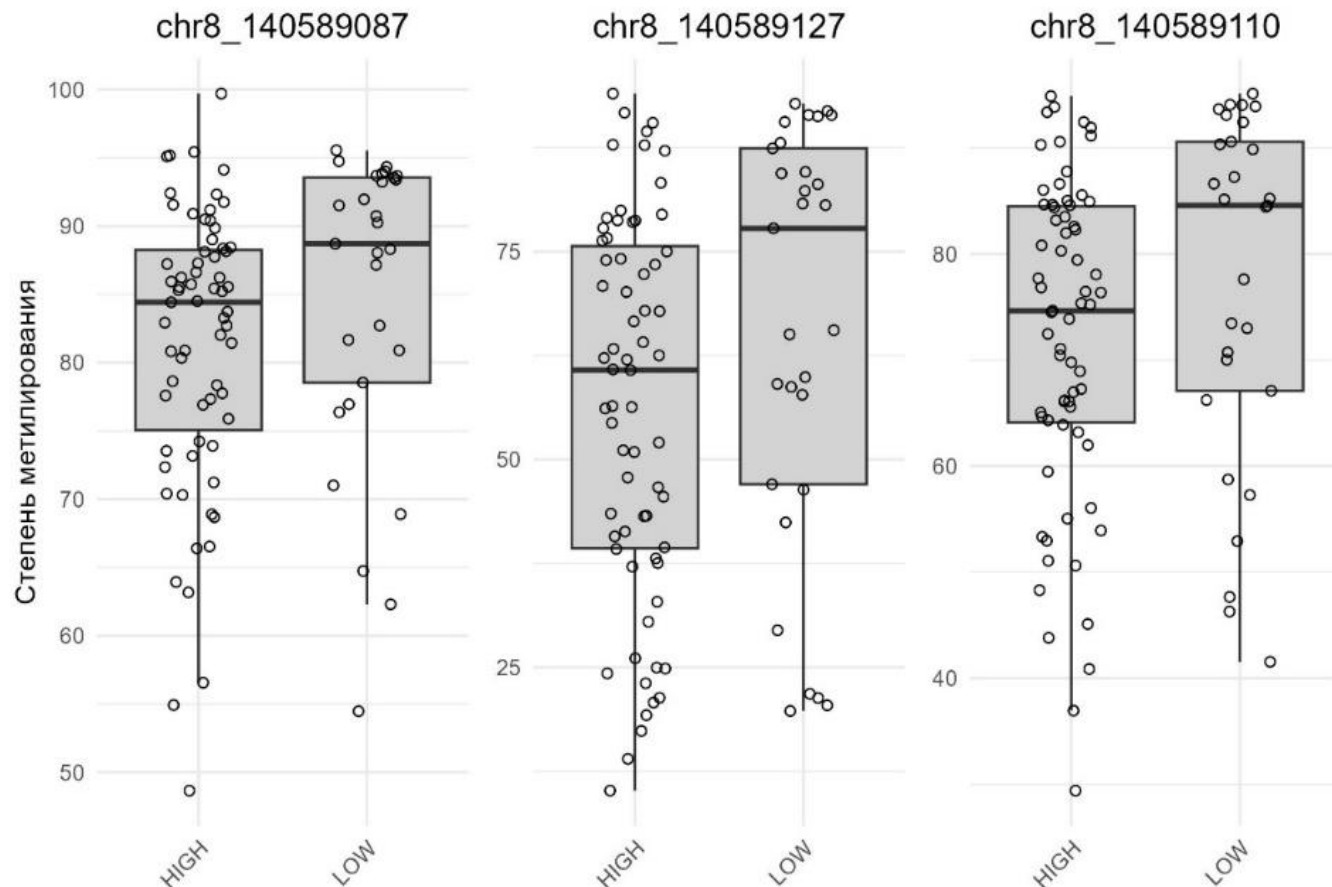
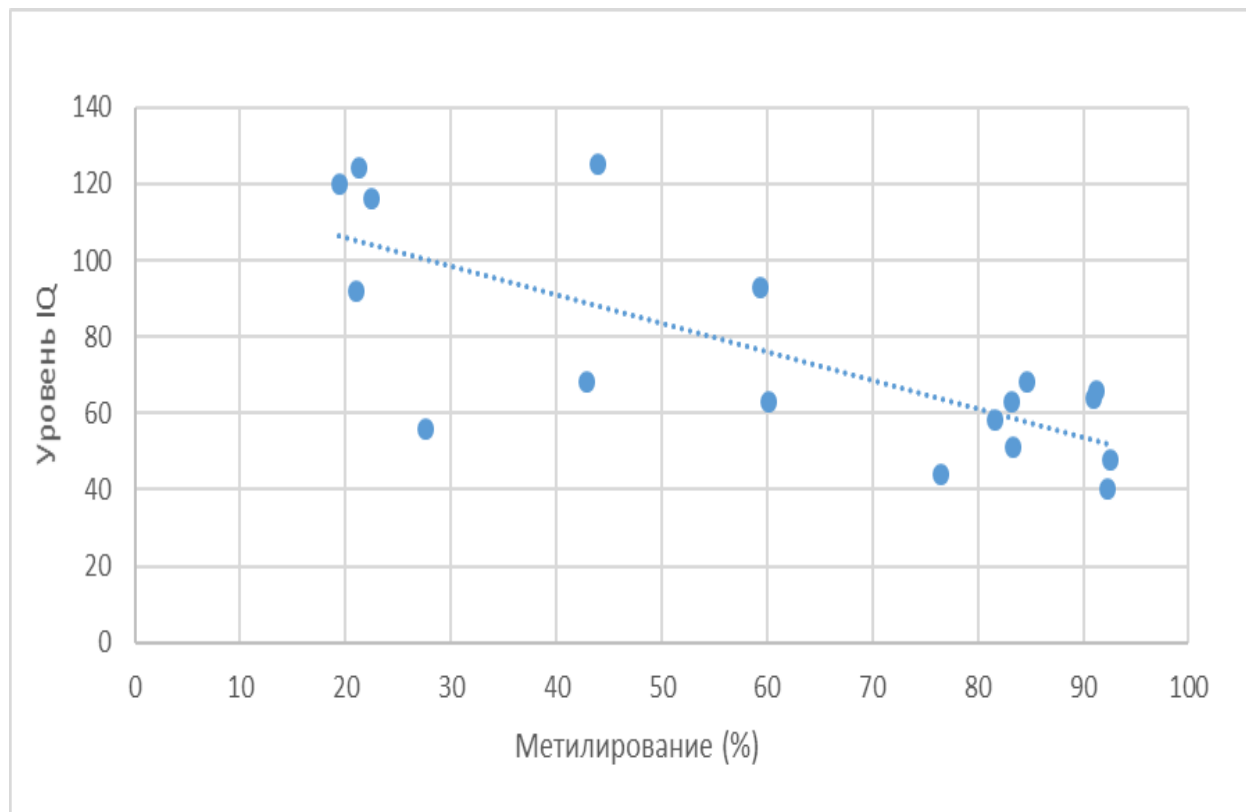


Схема диаграммы Box Plot

В результате анализа были выявлены сайты метилирования, демонстрирующие статистически значимые различия между группами. Наиболее значительные различия в уровне метилирования установлены для 3 сайтов гена *AGO2* кодирующего белок ARGONAUTE-2.

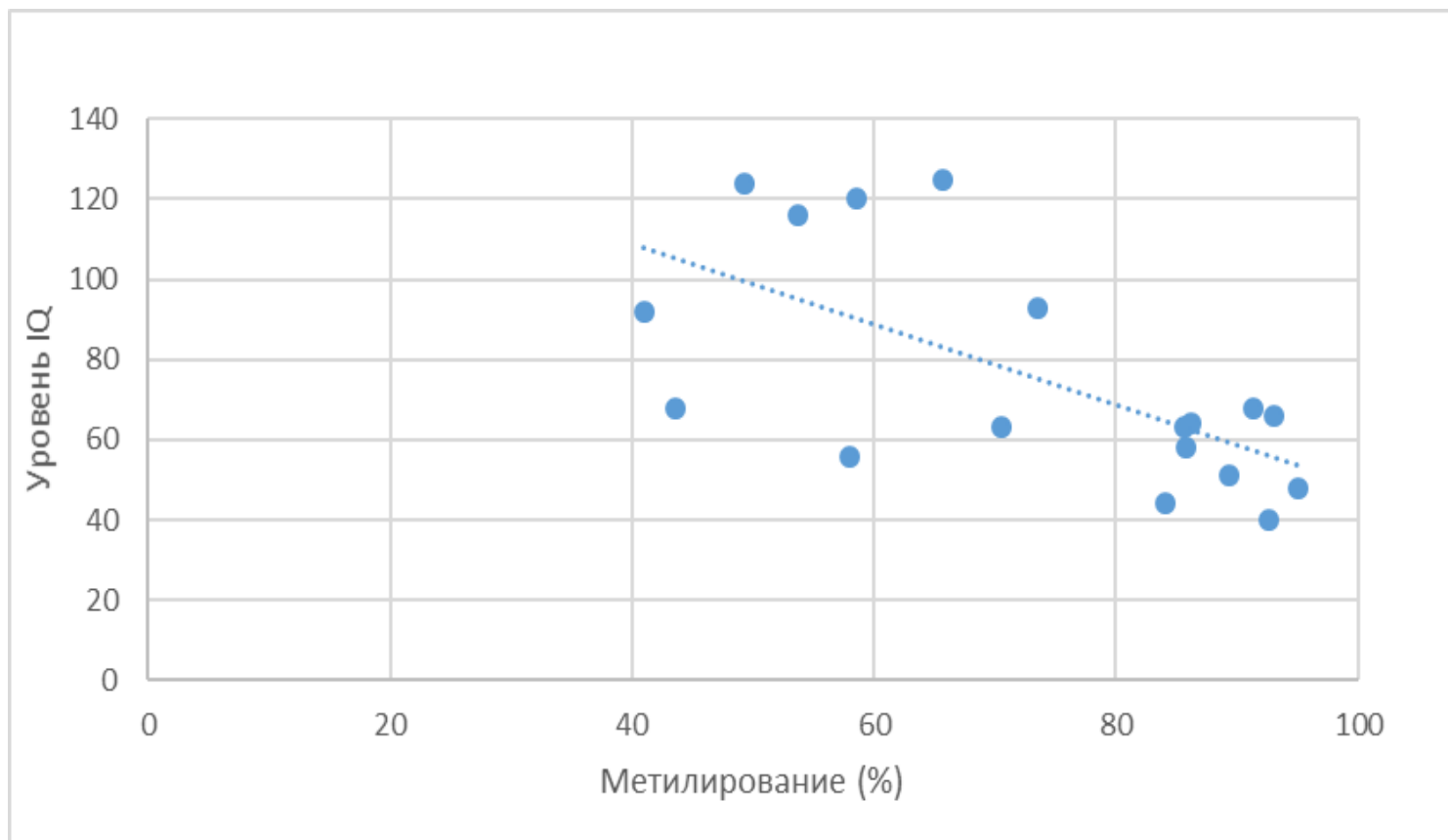


Распределение уровня метилирования между группами High и Low для целевых CpG-сайтов chr8_140589087, chr8_140589127 и chr8_140589110

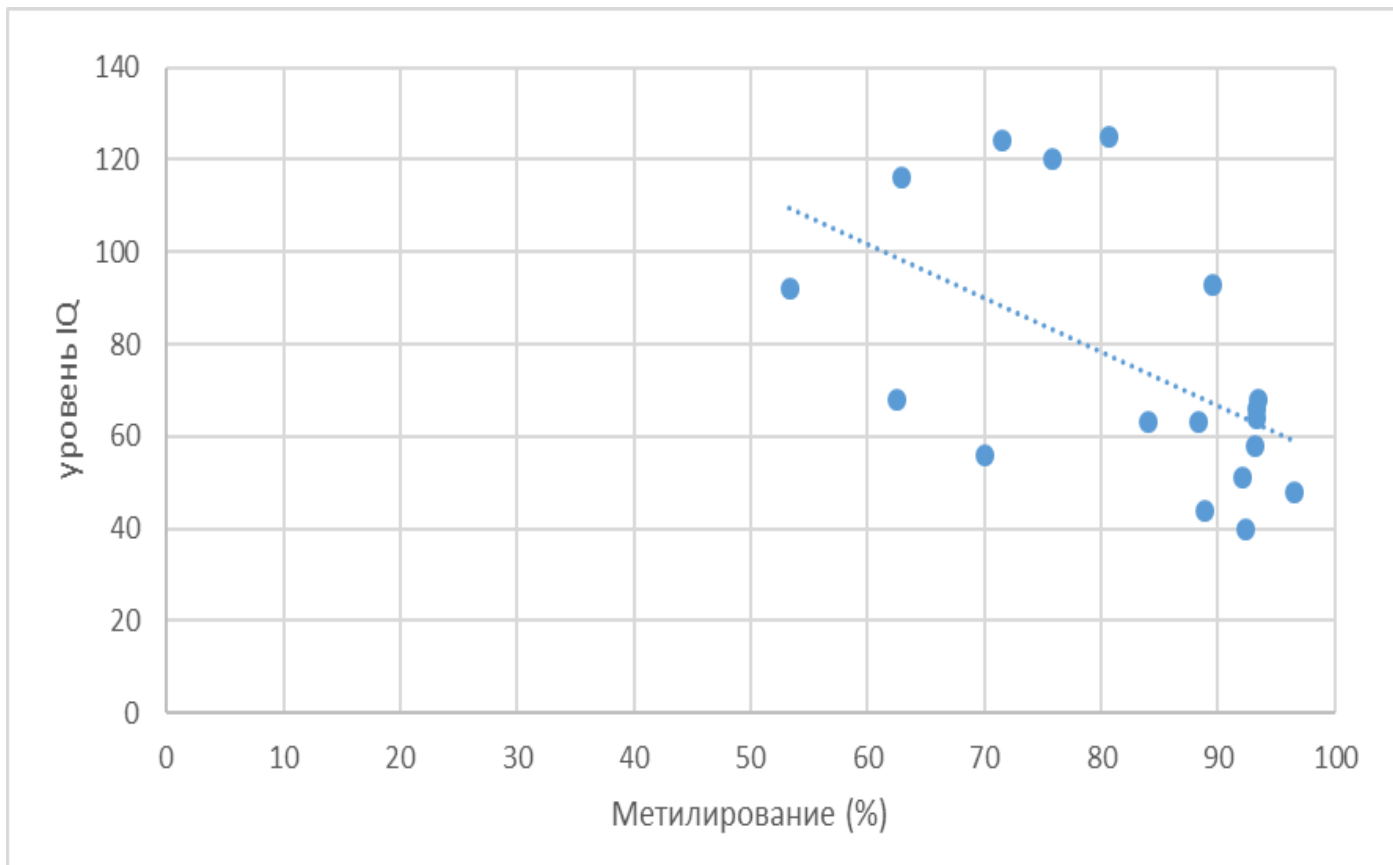


Зависимость IQ от уровня метилирования CpG-сайта chr8_140589127
у лиц с низкой памятью

**Впервые доказана связь уровня метилирования генов с параметрами
интеллекта и памяти**



Зависимость IQ от уровня метилирования CpG-сайта chr8_140589110 у лиц с низкой долговременной памятью



Зависимость IQ от уровня метилирования CpG-сайта chr8_140589087 у лиц с низкой долговременной памятью

Среднее значение и стандартное отклонение уровней метилирования CpG сайтов гена *AGO2*

Целевые сайты, CpG	mean ± SD в группах		Уровень значимости p
	High	Low	
chr8_140589087	81,33 ± 10,37	84,66 ± 11,23	0,0456
chr8_140589127	56,34 ± 22,71	65,96 ± 25,13	0,0359
chr8_140589110	71,90 ± 15,28	77,35 ± 16,51	0,0506

Для всех трех сайтов выявлено достоверное гиперметилирование в группе с низкой памятью. Так как сайты расположены в энхансере гена *AGO2*, можно предположить, что высокая степень метилирования приводит к инактивации данного регуляторного участка и соответственно снижению экспрессии гена.

Ген *AGO2* играет фундаментальную роль в нейрогенезе, являясь ключевым компонентом комплекса **RISC**, РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RNA-induced silencing complex) который **управляет «выключением» генов через микроРНК**

Проще говоря, *AGO2* работает как «дирижер» молекулярного торможения: он вовремя **подавляет ненужные гены**, позволяя мозгу строиться по точному графику.

ВЫВОДЫ

Выявлены сочетания полиморфных вариантов генов, взаимодействие которых детерминирует высокие параметры долговременной памяти, которые могут быть использованы для отбора кандидатов для занятий экстремальными видами деятельности.

Впервые доказана связь уровня метилирования генов с параметрами интеллекта и памяти - высокий уровень метилирования (> 80%) энхансерной области гена *AGO2* достоверно ассоциирован с низкой памятью и низким уровнем интеллекта (IQ<80). Эти данные раскрывают генетические механизмы нейродегенерации.

Сведения об эпигенетических профилях наиболее информативных генов, ассоциированных с функциями памяти, могут быть использованы для определения причин нарушения памяти при деменции.

В работе принимали участие сотрудники
лаборатории генетики человека к.б.н. Седляр
Н.Г., к.б.н. Моссэ К.А., зав. лаб.
Амельянович М.Д., м.н.с. Янчук Е.П.

Благодарю за внимание!

