

От генома до поведения Некоторые вопросы современной когнитивной генетики

АЛИНА ЛАРЦЕВА

Алина Ларцева. Магистр социальных наук, аспирант Дондерс Центра нейронауки Университетского медицинского центра Неймегена.
Адрес: 29 Kapittelweg, 6525 EN Nijmegen, Netherlands.
E-mail: a.lartseva@gmail.com.

Ключевые слова: когнитивная генетика, психогенетика, индивидуальные различия, психиатрические заболевания, GWAS, близнецовый метод.

В последние годы резко возросло число исследований на тему генетики. В частности, когнитивная генетика занимается тем, что пытается понять, как разные гены влияют на развитие и функционирование человеческого мозга и на особенности психики и поведения. Может показаться, что между генами и объяснением человеческого поведения лежит непреодолимая пропасть. Тем не менее, ряд исследований обнаружил связь между определенными генами и функционированием мозга и поведением. В этой статье мы даем короткий обзор различных методов, используемых в когнитивной генетике, и основных результатов применительно к индивидуальным различиям, психиатрическим расстройствам, и даже языку и речи.

FROM GENES TO BEHAVIOUR:
WHAT CAN COGNITIVE GENETICS
TELL US?

ALINA LARTSEVA. MSc, PhD student at Donders Centre for Neuroscience, Radboud University Nijmegen Medical Centre.
Address: 29 Kapittelweg, 6525 EN Nijmegen, Netherlands.
E-mail: a.lartseva@gmail.com.

Keywords: cognitive genetics, individual differences, psychiatric disorders, GWAS, twin studies.

The last years have seen a rapid increase in genetic studies. Cognitive genetics in particular tries to understand the role of various genes in the development and functioning of the human brain and mind. While the gap between genes and behavior seems too great to bridge, many studies have successfully identified genes that are linked to brain function and behavior. This article gives a brief introduction to the various methods used in cognitive genetics and some of the main findings with respect to individual differences, psychiatric disorders, and even speech and language.



ГЕНЕТИКА в последние годы очень популярна. Говорят, что наследуются умственные способности, свойства характера, склонность к самым разным заболеваниям (шизофрения, аутизм и др.) и даже принадлежность к той или иной политической партии¹. Соответственно, возрастает интерес и к поиску генетических основ различных когнитивных функций — эта область в последние годы обозначается как «когнитивная генетика».

В отечественной психологии есть область под названием «психогенетика». Она занимается проблемой вклада наследственности и среды в индивидуальные психологические особенности человека. В чем тогда отличие когнитивной генетики? Традиционно отечественная психогенетика и зарубежная *cognitive/behavioral genetics* были одной и той же наукой. Однако с течением времени психогенетика в русском варианте оставалась в рамках психологии, в то время как зарубежная когнитивная генетика активно заимствовала методы химии, молекулярной биологии и нейрофизиологии. Для того чтобы подчеркнуть междисциплинарный характер этой области, иногда используют термин *behavioral neurogenetics* («поведенческая нейрогенетика»), но мы здесь будем называть ее когнитивной генетикой.

Итак, когнитивная генетика — то, каким образом гены определяют свойства нашей психики и мозга. Самая активно изучаемая на данный момент область когнитивной генетики — это генетика психических заболеваний: какие гены отвечают за развитие, например, аутизма? можно ли диагностировать за-

Автор и редактор признательны Е. В. Печенковой за ценные замечания по тексту статьи.

1. И это не шутка! См.: *Settle J. E., Dawes C. T., Fowler J. H. The Heritability of Partisan Attachment // Political Research Quarterly. 2009. Vol. 62. № 3. P. 601–613.*

болевание до того, как проявятся симптомы? можно ли подобрать препараты индивидуально, с учетом генетических особенностей пациента?

Например, есть много типов антидепрессантов. При этом одним людям замечательно помогает препарат А, а все остальные не дают вообще никакого эффекта. Другим помогает препарат Б, а препарат А никак не действует. Сейчас нет надежного способа угадать, какой препарат поможет данному конкретному пациенту, и лечение начинается с мучительного процесса проб и ошибок. Возможно, разные виды антидепрессантов лечат разные нейрофизиологические нарушения, которые вызваны разными набором генов?

Информация о генах может помочь также в ранней диагностике психических отклонений. Например, в случае с аутизмом важно начать специальное обучение как можно раньше. Однако достоверно диагностировать аутизм раньше трех лет сложно. Идентификация генов, повышающих риск развития аутизма, поможет поставить диагноз на ранних сроках.

Кроме клинически ориентированных исследований есть и более фундаментальные, в которых продолжается поиск ответов на вопросы, поставленные еще на начальных этапах развития психогенетики. Передаются ли по наследству способности и интеллект? В какой пропорции гены и воспитание определяют наш характер? Но появляются и новые вопросы. Какие именно гены сыграли ключевую роль в эволюции человека? Какие из них определили развитие способностей, которые есть у человека, но нет у животных, — таких, например, как речь?

При этом, говоря о генах, надо помнить, что между генами и психикой нельзя провести прямую связь — между ними лежит множество промежуточных уровней. Ген производит некоторый белок. Этот белок выполняет какую-то очень узкую роль в нервной клетке, а также взаимодействует с другими белками. Клетки в мозгу объединяются в структуры — зоны коры, подкорковые ядра. Наконец, согласованная работа всех мозговых структур порождает совокупность феноменов, которые мы называем психикой. Для того чтобы полностью понять роль того или иного гена, нужно проследить весь путь от самого низкого — молекулярного — уровня до уровня психики.

БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

Самый старый метод исследования генетического влияния на разные характеристики — близнецовый. Близнецы — это своего рода естественный эксперимент, который над нами ставит при-

рода. Ученым остается только собрать результаты. У монозиготных близнецов (образовавшихся из одной яйцеклетки) 100% общих генов, но и общая среда, ведь растут они вместе. У гетерозиготных близнецов также общая среда, но общих генов всего 50%. Сравнивая большие выборки таких вот пар братьев и сестер с использованием корреляционного метода (вычисления количественного сходства между близнецами по определенному измеряемому параметру), можно вычислить, в какой степени гены оказывают влияние на исследуемый параметр.

В самом простом случае вклад генов можно вычислить по такой формуле²:

$$\begin{aligned} \text{Корреляция между монозиготными близнецами (число от 0 до 1)} &= \\ &= \text{Вклад генетики} + \text{Вклад среды}; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Корреляция между гетерозиготными близнецами (число от 0 до 1)} &= \\ &= \frac{\text{Вклад генетики}}{2} + \text{Вклад среды}. \end{aligned}$$

Не забываем, что у гетерозиготных близнецов гены общие только на 50%, поэтому вклад генетики делится на 2.

После нехитрых манипуляций получаем:

$$\text{Вклад генетики} = 2 \times (\text{Корреляция между монозиготными близнецами} - \text{Корреляция между гетерозиготными близнецами}).$$

Этот метод хорош тем, что для него не требуется никакого сложного оборудования, только много-много близнецов. Например, с помощью именно этого метода исследовали, насколько объясняются наследственностью свойства личности, измеряемые опросником «Большая пятерка» (*Big 5*) (нейротизм, экстраверсия, доброжелательность, добросовестность и открытость опыту). Значения получились довольно высокие, цифры варьировали от 40 до 60%³. Интеллект тоже наследуется, но при этом у детей вклад генов (по сравнению со средой) в показатели по тестам интеллекта невысок: 10–50%, а значительную роль играют родительское воспитание, отношения со сверстниками, воспитатели и учителя. У взрослых, согласно недавним исследованиям, вклад генов гораздо выше — 60–80%⁴.

2. Подробнее см., напр.: Равич-Щербо И. В., Марютина Т. М., Григоренко Е. Л. Психогенетика. Учебник для вузов. М.: Аспект Пресс, 2008.

3. См.: Jang K. L., Livesley W. J., Vernon P. A. Heritability of the Big Five Personality Dimensions and Their Facets: A Twin Study // *Journal of Personality*. 1996. Vol. 64. P. 577–592.

4. См.: Bouchard Jr. T. J. Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities // *Human Biology*. 1998. Vol. 70. P. 257–279;

Почему так получается? Дело в том, что в детстве наш интеллект активно развивается. И случайные события (в школу пришел хороший учитель; лучшего друга перевели в другой класс; родители прочитали новую книжку про воспитание и теперь занимаются с детьми по 8 часов в день; родители разводятся, и им вообще не до детей) приводят к тому, что ребенок заметно вырывается вперед или, наоборот, отстает. Но к 25–30 годам все люди получают примерно одинаковую порцию жизненных удач и неудач, воздействие среды приблизительно выравнивается, и на первый план выступают гены.

Риск развития психических заболеваний тоже частично передается по наследству. Если применять вышеописанную формулу, то в развитии шизофрении вклад генов — 60–80%, у аутизма — более 90%, депрессии — 30–50%, обсессивно-компульсивных расстройств — 20–40%⁵.

При оценке этих цифр важно помнить, что «вклад генетики» и «вклад среды» — величины не абсолютные, а относительные. Представим, что у нас есть 100 человек, которые выросли в абсолютно идентичных условиях. В таком случае вклад генетики в любой параметр будет 100%! Группы, которые принимают участие в близнецовых исследованиях, довольно однородны. Как правило, все они выросли в полных семьях со средним уровнем дохода, их родители не были нобелевскими лауреатами или банкирами, но и не были преступниками или алкоголиками; в детстве у них был телевизор и компьютер, они ходили в обычную школу со стандартной программой, читали одни и те же книги.

Из-за этой однородности во многих близнецовых исследованиях получается завышенный вклад наследственности, а исследования, которые включают людей из разных социально-экономических групп, с разным уровнем образования и доходов, дают более низкие показатели.

Что будет, если монозиготные (идентичные) близнецы выросли в разных семьях? В 1980-х годах в Миннесоте стартовал проект по исследованию близнецовых пар. Вначале сотрудили

Turkheimer E., Haley A., Waldron M., et al. Socioeconomic Status Modifies Heritability of IQ in Young Children // Psychological Science. 2003. Vol. 14. P. 623–628.

5. См.: *Sullivan P. F., Neale M. C., Kendler K. S. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis // American Journal of Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 1552–1562; Shih R. A., Belmonte P. L., Zandi P. P. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders // International Review of Psychiatry. 2004. Vol. 16. P. 260–283; Van Grootheest D. S., Cath D. C., Beekman A. T., et al. Twin Studies on Obsessive–Compulsive Disorder: A Review // Twin Research and Human Genetics. 2005. Vol. 8. P. 450–458.*

ки проекта просто собирали информацию обо всех близнецах, рожденных в Миннесоте. По ходу дела у них накопилось некоторое количество пар близнецов, которые по каким-то причинам — из-за развода или усыновления — оказались в разных семьях. Этим близнецов выделили в отдельный проект — *Minnesota Study of Identical Twins Reared Apart* — и начали искать уже по всему миру. К 1990 году накопилось более 100 таких пар⁶. Несмотря на то что эти близнецы выросли в разных семьях и встретились только во взрослом возрасте, у них наблюдалась удивительная степень сходства: помимо интеллекта и черт характера они совпадали в предпочтениях в еде⁷, степени религиозности⁸ и выборе хобби⁹. Авторы объясняют такую схожесть тем, что в западной культуре принято предоставлять ребенку свободу в выборе занятий. У каждого ребенка есть возможность заниматься футболом, музыкой или астрономией. Поскольку воспитание ребенка особо никуда не толкает, он идет туда, куда «тянут» гены.

GWAS

Когда в 2001 году ученые расшифровали геном человека, все были очень воодушевлены: вот теперь-то мы разъясним эти ваши гены. Спустя десять лет и сотни исследований пришлось признать, что это не так просто, как казалось вначале.

Самый простой способ узнать, какой ген отвечает за некий признак, — это GWAS (*Genome Wide Association Study*). С помощью GWAS возможно установить связь между неким параметром — например, тем же уровнем интеллекта — и определенным *полиморфизмом*¹⁰ в ДНК — участком гена, в котором после-

6. См.: Bouchard Jr. T. J., Lykken D. T., McGue M., et al. Sources of Human Psychological Differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart // *Science*. October 12, 1990. Vol. 250. P. 223–228.
7. См.: Hur Y.-M., Bouchard Jr. T. J., Eckert E. Genetic and environmental influences on self-reported diet: a reared-apart twin study // *Physiology & Behavior*. 1998. Vol. 64. P. 629–636.
8. Bouchard Jr. T. J., McGue M., Lykken D. T., et al. Intrinsic and extrinsic religiousness: genetic and environmental influences and personality correlates // *Twin Research*. 1999. Vol. 2. P. 88–98.
9. См.: Lykken D. T., Bouchard T. J., McGue M., et al. Heritability of interests: A twin study // *Journal of Applied Psychology*. 1993. Vol. 78. P. 649–661.
10. Различия в ДНК у людей бывают не во всех генах, а только в определенных. 99% ДНК идентичны у всех людей. Эти 99%, например, задают, что легких у нас два, а сердце одно, руки у нас по бокам, а голова сверху, что мы дышим кислородом, а выдыхаем углекислый газ. Мутации в этих участках приводят к тому, что организм становится нежизнеспособным еще

довательность нуклеотидов в ДНК различается у разных людей. Для этого собирают людей, измеряют у них интересующий параметр, секвенируют ДНК (то есть считывают последовательность нуклеотидов в ДНК, что можно сделать как для всей ДНК, так и для, скажем, одного миллиона самых часто встречающихся полиморфизмов), и затем для каждого полиморфизма подсчитывается вероятность того, что этот полиморфизм статистически значимо влияет на выбранный параметр. И тут начинаются сложности.

Обычно связь между двумя переменными считается статистически значимой, если вероятность ее случайного появления меньше 5%. Другими словами, даже при отсутствии значимой связи между двумя переменными стандартный тест вернет положительный результат в 5 случаях из 100.

Если бы мы тестировали всего одну переменную, 5% ошибки было бы не так уж и много. Но известных полиморфизмов в человеческом геноме десятки миллионов. Если мы повторим тест 10 миллионов раз, то кроме потенциальных истинных эффектов наш тест вернет там 500 тысяч ложноположительных результатов. Для того чтобы отсеять все ложноположительные результаты, используют так называемую поправку Бонферрони, которая обеспечивает гораздо более строгий отбор результатов — в 10 миллионов раз более строгий! Чтобы пройти тест с поправкой Бонферрони на значимость, связь между двумя переменными должна быть очень сильной. Вероятность случайного появления такой связи должна быть $0,0000000005$, или 5%, поделенные на 10 миллионов.

Проблема в том, что практически ни один полиморфизм не показывает такой сильной связи ни с одним параметром. За каждый параметр отвечают десятки тысяч полиморфизмов, и вклад каждого из них по отдельности — микроскопический. Поэтому большая часть исследований GWAS не выдала никаких результатов: слабые эффекты просто потерялись среди огромного количества ложноположительных срабатываний. Из-за этого большая вера в GWAS сменилась не менее сильным разочарованием.

Это не значит, что от GWAS совсем отказались. Но для того, чтобы иметь хоть какую-то надежду на успех, нужны большие выборки. Обычные когнитивные исследования используют группы в 15–25 человек, 30–40 — это уже много. Первые ис-

на стадии эмбрионального развития, поэтому жестко отсеиваются естественным отбором. Мест в ДНК, где замена одного нуклеотида на другой не приводит к серьезным нарушениям, всего-то несколько миллионов — меньше 1%.

следования GWAS проводились на выборках в 200–400 человек, но эти цифры даже рядом не стояли с реальным числом испытуемых, которое требовалось: 10 тысяч человек. Тестирование такого числа людей требует времени и денег, которых нет ни у одного исследовательского центра в мире. Современные исследования GWAS проводятся при сотрудничестве десятков центров из разных стран и длятся много лет, а первоначальные находки должны быть воспроизведены несколько раз на независимых выборках, прежде чем будут признаны значимыми.

Например, ряд исследований сначала обнаружил, а потом подтвердил, что вариант гена *ZNF804A* значимо связан с шизофренией¹¹. До этого про этот ген вообще никто ничего не знал, и никто не подумал тестировать его на предмет связи с чем бы то ни было. Что он такого важного делает — до конца пока еще не ясно. Но, естественно, ученые немедленно принялись его исследовать и выяснили, что белок, производимый этим геном, каким-то образом взаимодействует с ДНК и контролирует экспрессию других генов¹².

ИССЛЕДОВАНИЯ С ГЕНАМИ-КАНДИДАТАМИ (CANDIDATE GENE STUDIES)

В то время как ученые не теряют надежды открыть важные гены с помощью GWAS, все больше внимания в последнее время уделяется так называемым исследованиям с генами-кандидатами. В отличие от исследований GWAS, которые не предполагают никакой изначальной гипотезы, исследованиям с генами-кандидатами предлагают искать там, где светло, то есть исследовать гены, про которые уже что-то известно. Преимущества этого подхода в том, что для него выбирается очень небольшое число полиморфизмов, поэтому нам не приходится тестировать такое неимоверное количество статистических гипотез, и вероятность получить ложноположительный результат, соответственно, гораздо ниже. С другой стороны, нам нужно угадать из десятков миллионов полиморфизмов именно тот, который действи-

11. См.: *O'Donovan M. C., Craddock N., Norton N., et al.* Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up // *Nat Genet.* 2008. Vol. 40. P. 1053–1055; *Williams H. J., Norton N., Dwyer S., et al.* Fine mapping of *ZNF804A* and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder // *Mol Psychiatry.* 2011. Vol. 16. P. 429–441.

12. См.: *Girgenti M. J., LoTurco J. J., Maher B. J.* *ZNF804a* Regulates Expression of the Schizophrenia-Associated Genes *PRSS16*, *COMT*, *PDE4B*, and *DRD2* // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. P. e32404.

тельно связан с интересующим нас заболеванием или когнитивной функцией. Поэтому выбор гена — очень ответственное дело, и для этого нужно взвесить всю информацию, которая нам известна об этом гене. Например, мы хотим выяснить, какие гены отвечают за развитие шизофрении. Мы знаем, что шизофрению лечат галоперидолом, а галоперидол взаимодействует с рецепторами к нейромедиатору¹³ допамину. Возможно, гены, отвечающие за синтез и метаболизм допамина, как-то связаны с шизофренией?

Один из наиболее изученных генов — КОМТ (*катехол-О-метилтрансфераза*) (извините, ни у одного гена нет человеческого названия, все вот такие, некоторые еще хуже). Этот ген кодирует белок, разрушающий допамин, который клетки не успели использовать по назначению или всосать обратно. У людей встречаются два основных варианта этого гена: один вариант содержит аминокислоту валин (*Val*), другой — аминокислоту метионин (*Met*). *Val* вариант значительно более эффективен, поэтому людям с этим вариантом достается значительно меньше допамина.

Вариант *Val* действительно оказался связан с повышенным риском развития шизофрении. Более того, по сравнению с вариантом *Met* люди с вариантом *Val* более отвлекаемы и делают больше ошибок в заданиях, требующих концентрации внимания¹⁴.

Вариант *Met*, с другой стороны, тоже не лучше. Люди с этим вариантом имеют повышенный риск развития тревожно-панических расстройств, менее устойчивы к стрессу и более подвержены негативным эмоциям.

Короче, выбирайте, что вам больше нравится: сосредоточенный невротик или спокойный шизофреник¹⁵.

13. Нейромедиаторы — это такие вещества, которые обеспечивают передачу информации от одного нейрона к другому. Нейроны между собой не прикасаются напрямую, поэтому они общаются путем выброса специальных веществ в межклеточное пространство. Эти вещества плывут от одного нейрона к другому и могут заставить другой нейрон активироваться или затормозиться. Известно много нейромедиаторов, среди самых распространенных — глутамат, допамин, серотонин, норадреналин.

14. Интересно, что тот же полиморфизм определяет и возрастную динамику долговременной памяти человека. См.: *Josefsson M., De Luna X., Pudas S., et al. Genetic and Lifestyle Predictors of 15-Year Longitudinal Change in Episodic Memory // Journal of the American Geriatrics Society. 2012. Vol. 60. Iss. 12. P. 2308–2312. — Прим. ред.*

15. См.: *Egan M. F., Goldberg T. E., Kolachana B. S., et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001. Vol. 98. P. 6917–6922;*

Другой часто исследуемый ген — *транспортер серотонина SLC6A4*, также именуемый в литературе *5-HTT* или *SERT*. Этот ген кодирует белок, который забирает серотонин из межклеточного пространства и убирает его обратно в нейрон до следующего раза. В этом гене есть участок под названием *5-HTTLPR*, который бывает двух типов: длинный и короткий. Короткий вариант — это менее эффективный ген, что означает меньше белка, а следовательно, больше серотонина.

Уровень серотонина в мозгу связывался исследователями с депрессией, и многие антидепрессанты стимулируют выброс серотонина и предотвращают его утилизацию. Однако однозначной связи между коротким/длинным вариантом и депрессией не нашли¹⁶.

С другой стороны, длинный вариант чаще встречается у людей с активно обсуждаемым в последние годы синдромом дефицита внимания¹⁷. А короткий вариант оказался связан с повышенной тревожностью и нейротизмом¹⁸. Так что ген, как оказалось, делает совсем не то, что от него ожидали. Бывает.

Еще один очень интересный ген был открыт совершенно случайно. В 1990-х годах ученые обратили внимание на семью, живущую в Великобритании, ровно половина детей в которой страдала специфическим расстройством речи. Такой паттерн наследуемости обычно наблюдается в заболеваниях, вызванных

Malhotra A. K., Kestler L. J., Mazzanti C., et al. A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition // *American Journal of Psychiatry*. 2002. Vol. 159. P. 652–654; *Olsson C. A., Anney R. J. L., Lotfi-Miri M., et al.* Association between the COMT Val158Met polymorphism and propensity to anxiety in an Australian population-based longitudinal study of adolescent health // *Psychiatric Genetics*. 2005. Vol. 15. P. 109–115; *Kolassa I.-T., Kolassa S., Ertl V., et al.* The Risk of Posttraumatic Stress Disorder After Trauma Depends on Traumatic Load and the Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 67. P. 304–308.

16. См.: *Risch N., Herrell R., Lehner T.* Interaction between the serotonin transporter gene (5-httlpr), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2009. Vol. 301. P. 2462–2471.
17. См.: *Manor I., Eisenberg J., Tyano S., et al.* Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder // *American Journal of Medical Genetics*. 2001. Vol. 105. P. 91–95; *Zoroğlu S. S., Erdal M. E., Alaşehirli B., et al.* Significance of Serotonin Transporter Gene 5-HTTLPR and Variable Number of Tandem Repeat Polymorphism in Attention Deficit Hyperactivity Disorder // *Biological Psychiatry*. 2002. Vol. 45. P. 176–181.
18. См.: *Sen S., Burmeister M., Ghosh D.* Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2004. Vol. 127B. P. 85–89.

поломкой в одном-единственном гене. Позже ген был идентифицирован как *FOXP2* (*Forkhead box protein 2*). Если бы не случилось этой семьи, на этот ген никогда бы не обратили внимания.

Когда этот ген только открыли, его окрестили «геном языка». Но позже оказалось, что с этим геном не все так просто. Во-первых, этот ген есть у мышей, птиц. Его последовательность в ходе эволюции оставалась практически неизменной: например, человеческий вариант белка отличается от шимпанзе только двумя аминокислотами, а от мышинного — тремя.

Также не очень понятно, как именно этот ген влияет на нашу способность к языку. Белок, производимый этим геном (белок, кстати, тоже называется *FOXP2*), относится к классу факторов транскрипции — белков, которые связываются с участками ДНК и контролируют экспрессию какого-нибудь другого гена.

FOXP2 занимается тем, что регулирует транскрипцию гена *CNTNAP2* (*контактин-ассоциированно-подобный белок-2*). Белок, производимый этим геном, каким-то образом участвует в росте клеточных мембран. Также непонятно, причем тут способности к языку. Однако некоторые варианты этого гена связываются с расстройствами речи¹⁹, а также с аутизмом, для которого тоже характерна задержка речевого развития²⁰. Хотя сами по себе эти варианты недостаточны для того, чтобы вызвать аутизм или задержку речевого развития, у двухлетних детей вариант гена *CNTNAP2* коррелирует с количеством слов, которые они знают к этому возрасту²¹.

Как уже было сказано, *FOXP2* есть и у мышей. Что будет, если аналог человеческого *FOXP2* поломается у мышей? Ведь дислексии у них не может быть. Естественно, ученые этого просто так не оставили и вывели породу генетически модифицированных мышек с мутантным *FOXP2* (мышинные гены пишутся маленькими буквами). У мышей-ГМО обнаружили трудности с моторными навыками: когда мышей запускали в крутящееся колесико, они медленнее соображали, что к чему, и с трудом усваивали новый ритм движений, чтобы крутить колесо равномерно²².

Похоже, что *FOXP2* посредством других генов участвует в формировании нейронных сетей, которые координируют слож-

19. См.: *Caylak E. Biological/ Biochemical Features and Molecular Genetics of Specific Language Impairment (SLI) // ELS. Chichester: John Wiley & Sons, 2001.*

20. См.: *Peñagarikano O., Geschwind D. H. What does CNTNAP2 reveal about autism spectrum disorder? // Trends in Molecular Medicine. 2012. Vol. 18. P. 156–163.*

21. См.: *Whitehouse A. J. O., Bishop D. V. M., Ang Q. W., et al. CNTNAP2 variants affect early language development in the general population // Genes, Brain and Behavior. 2011. Vol. 10. P. 451–456.*

22. См.: *Fisher S. E., Scharff C. FOXP2 as a molecular window into speech and language // Trends in Genetics. 2009. Vol. 25. P. 166–177.*

ные моторные навыки, требующие слаженной работы десятков мышц. Артикуляция звуков речи — один из таких сложных навыков. Является ли артикуляция единственным звеном, которое «выпадает» при нарушении работы *FOXP2*, или при этом задействованы еще какие-то системы — пока что остается вопросом.

The case of missing heritability

Эту фразу я позаимствовала у одного нашего профессора. Суть ее в том, что большая часть наследственных эффектов остается необъясненной.

Близнецовые исследования оценивают наследуемость разных параметров, таких как интеллект, экстраверсия, риск развития аутизма и т. д., в 30, 60, 80% соответственно. За последние годы мы нашли много отдельных генов, которые так или иначе связаны с этими параметрами. Но тот факт, что исследования GWAS вообще не обнаруживают эти гены на выборках в количестве менее 1000 человек, означает, что эффект каждого из этих генов — меньше 1% (а то и меньше 0,1%).

Например, аутизм — заболевание с очень высоким вкладом наследственности — более 90%. Сегодня известно несколько десятков генов, наиболее значимо связанных с аутизмом. Но если сложить вместе эффект всех этих генов, получится объяснить хорошо если 5% дисперсии. Куда делись оставшиеся 85%? Возможно, они объясняются генами, которые мы пока еще не нашли. Но ведь самые значимые гены мы уже идентифицировали, так что эти гипотетические оставшиеся гены имеют еще более слабый эффект! Каким образом из суммы этих слабых эффектов может получиться 80%? Получается, что наследуемость есть, а как только начинаешь смотреть на отдельные гены — ее нет.

Один из альтернативных способов раскрутить человеческий геном — начать с чего попроще. Например, с крысы, у которой геном совпадает с человеческим на 3/4, или с мухи-дрозофилы, которая с нами совпадает наполовину. На мутантных крысах и дрозософилах пытаются воспроизвести симптомы психических заболеваний, чтобы таким образом выяснить, является ли некий ген ключевым для развития заболевания или просто вносит свой вклад наряду с другими; может ли один ген компенсировать проблему, вызванную мутацией в другом гене, или, наоборот, усугубить; каким образом среда влияет на экспрессию генов и каким образом среда взаимодействует с эффектами отдельных генов.

Вообще-то здесь можно было бы и закончить, но скажем вот о чем. Еще одно модное слово, которое появляется в статьях все чаще — «эпигенетика». Последовательность ДНК записана раз

и навсегда и не меняется в течение жизни. Но это не значит, что ДНК всегда функционирует одним и тем же образом. Во-первых, ДНК свернута в сложную структуру, и специальные белки постоянно переключают ее части с места на место, чтобы «достать» нужные гены. И если ген в результате перестановки оказался в глубине, он не будет читаться до тех пор, пока его не вытащат на поверхность. Во-вторых, есть специальные молекулы, которые могут заблокировать целый участок ДНК на длительное время. Даже если этот участок ДНК будет вытасканы на поверхность, его никто не сможет прочитать до тех пор, пока не будет снят блок. Одна из молекул, которая может включать и выключать целые гены, — это уже упомянутый нами белок FOXР2. Другая молекула, которая может присоединяться к ДНК и мешать транскрипции, — это метильная группа; присоединение метильных групп к ДНК называется метилированием. Метилирование ДНК может блокировать ген всю жизнь. Большая часть метильных групп реорганизовывается во время образования эмбриона, но вроде как в отдельных случаях паттерн метилирования может передаваться по наследству!

Итак, что мы имеем после всего вышесказанного. Во-первых, человеческий геном оказался намного сложнее, чем кажется, и понять, как он работает, не получится ни в ближайшие годы, ни вообще в каком-нибудь обозримом будущем.

Для примера приведу аналогию. Когда люди в XIX веке начали задумываться, как мозг соотносится с психикой, популярность получила френология, которая пыталась найти зоны родительской любви и склонности к спиртным напиткам. Естественно, ничего не вышло. На самом деле очень небольшое количество зон мозга выполняют только какую-то одну узкую функцию, большинство из них делают несколько дел одновременно, и каждое из этих «дел» — маленький кусочек одной большой задачи.

Потом, когда люди научились записывать активность отдельных нейронов, эта идея получила второе рождение, но очень быстро скончалась снова: опять выяснилось, что в мозгу очень мало нейронов, которые отвечают за какой-то конкретный стимул и ни за какой другой. Ответ нейрона на стимул можно проинтерпретировать только в контексте активности целой сети соединенных с ним нейронов, при этом полное молчание нейрона может быть настолько же информативно, как и активная работа.

То же самое с генами. Наши гены, как Юлий Цезарь, выполняют сразу несколько функций, при этом не только в мозгу, но и по всему организму. Одновременно с этим каждая клеточная функция (например, метаболизм дофамина) зависит от слаженной работы многих генов, некоторые из которых дублируют

друг друга. Поломки и изменения в этой системе хитрым образом отражаются на ее работе, и исход не всегда получается предсказать однозначно.

Исследование работы человеческого генома — огромная работа, и мы стоим в самом начале пути. Однако это не повод отчаиваться и опускать руки. Еще недавно прочтение человеческого генома казалось титанической задачей, которая потребовала более 10 лет слаженной работы ученых всего мира и денег в размере бюджета небольшой страны. Но в процессе работы люди придумывали способы сократить время работы, изобретали новые технологии. В результате их работы сейчас, всего через 10 лет, стало возможным прочитать целый геном всего за один день, а стоимость процедуры упала до \$1 000. Новые задачи сейчас тоже кажутся трудными и неподъемными, но сами по себе они не решатся. Поэтому единственное, что остается, — это взяться за дело и пытаться их решить нашими примитивными и грубыми методами в надежде, что по ходу работы мы найдем решение получше. А потом еще получше. И так до тех пор, пока наши сегодняшние потуги не будут казаться каменным веком.

REFERENCES

- Bouchard Jr. T. J. Genetic and Environmental Influences on Adult Intelligence and Special Mental Abilities. *Human Biology*, 1998, vol. 70, pp. 257–279.
- Bouchard Jr. T. J., Lykken D. T., McGue M., Segal N. L., Tellegen A. Sources of Human Psychological Differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science*, October 12, 1990, vol. 250, pp. 223–228.
- Bouchard Jr. T. J., McGue M., Lykken D. T., Tellegen A. Intrinsic and Extrinsic Religiosity: Genetic and Environmental Influences and Personality Correlates. *Twin Research*, 1999, vol. 2, pp. 88–98.
- Caylak E. Biological/Biochemical Features and Molecular Genetics of Specific Language Impairment (SLI). *ELS*, Chichester, John Wiley & Sons, 2001.
- Egan M. F., Goldberg T. E., Kolachana B. S., Callicott J. H., Mazzanti C. M., Straub R. E., Goldman D., Weinberger D. R. Effect of COMT Val108/158 Met Genotype on Frontal Lobe Function and Risk for Schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, vol. 98, pp. 6917–6922.
- Fisher S. E., Scharff C. FOXP2 as a Molecular Window into Speech and Language. *Trends in Genetics*, 2009, vol. 25, pp. 166–177.
- Girgenti M. J., LoTurco J. J., Maher B. J. ZNF804a Regulates Expression of the Schizophrenia-Associated Genes PRSS16, COMT, PDE4B, and DRD2. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, pp. e32404.
- Hur Y.-M., Bouchard Jr. T. J., Eckert E. Genetic and Environmental Influences on Self-Reported Diet: A Reared-Apart Twin Study. *Physiology & Behavior*, 1998, vol. 64, pp. 629–636.
- Jang K. L., Livesley W. J., Vernon P. A. Heritability of the Big Five Personality Dimensions and Their Facets: A Twin Study. *Journal of Personality*, 1996, vol. 64, pp. 577–592.

- Josefsson M., De Luna X., Pudas S., Nilsson L. G., Nyberg L. Genetic and Lifestyle Predictors of 15-Year Longitudinal Change in Episodic Memory. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2012, vol. 60, iss. 12, pp. 2308–2312.
- Kolassa I.-T., Kolassa S., Ertl V., Papassotiropoulos A., De Quervain D. J. F. The Risk of Posttraumatic Stress Disorder After Trauma Depends on Traumatic Load and the Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism. *Biological Psychiatry*, 2010, vol. 67, pp. 304–308.
- Lykken D. T., Bouchard T. J., McGue M., Tellegen A. Heritability of Interests: A Twin Study. *Journal of Applied Psychology*, 1993, vol. 78, pp. 649–661.
- Malhotra A. K., Kestler L. J., Mazzanti C., Bates J. A., Goldberg T., Goldman D. A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *American Journal of Psychiatry*, 2002, vol. 159, pp. 652–654.
- Manor I., Eisenberg J., Tyano S., Sever Y., Cohen H., Ebstein R. P., Kotler M. Family-Based Association Study of the Serotonin Transporter Promoter Region Polymorphism (5-HTTLPR) in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 2001, vol. 105, pp. 91–95.
- O'Donovan M. C., Craddock N., Norton N., Williams H., Peirce T., Moskvina V., Nikolov I., Hamshere M., Carroll L., Georgieva L., Dwyer S., Holmans P., Marchini J. L., Spencer C. C. A., Howie B., Leung H.-T., Hartmann A. M., Moller H.-J., Morris D. W., Shi Y., Feng G., Hoffmann P., Propping P., Vasilescu C., Maier W., Rietschel M., Zammit S., Schumacher J., Quinn E. M., Schulze T. G., Williams N. M., Giegling I., Iwata N., Ikeda M., Darvasi A., Shifman S., He L., Duan J., Sanders A. R., Levinson D. F., Gejman P. V., Cichon S., Nothen M. M., Gill M., Corvin A., Rujescu D., Kirov G., Owen M. J. Identification of Loci Associated with Schizophrenia by Genome-Wide Association and Follow-Up. *Nat Genet*, 2008, vol. 40, pp. 1053–1055.
- Olsson C. A., Anney R. J. L., Lotfi-Miri M., Byrnes G. B., Williamson R., Patton G. C. Association Between the COMT Val158Met Polymorphism and Propensity to Anxiety in an Australian Population-Based Longitudinal Study of Adolescent Health. *Psychiatric Genetics*, 2005, vol. 15, pp. 109–115.
- Peñagarikano O., Geschwind D. H. What Does CNTNAP2 Reveal About Autism Spectrum Disorder? *Trends in Molecular Medicine*, 2012, vol. 18, pp. 156–163.
- Ravich-Shcherbo I. V., Mariutina T. M., Grigorenko E. L. *Psikhogenetika. Uchebnik dlia VUZov* [Psychogenetics. Textbook], Moscow, Aspekt Press, 2008.
- Risch N., Herrell R., Lehner T. Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression: A Meta-Analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2009, vol. 301, pp. 2462–2471.
- Sen S., Burmeister M., Ghosh D. Meta-Analysis of the Association Between a Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) and Anxiety-Related Personality Traits. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2004, vol. 127B, pp. 85–89.
- Settle J. E., Dawes C. T., Fowler J. H. The Heritability of Partisan Attachment. *Political Research Quarterly*, 2009, vol. 62, no. 3, pp. 601–613.
- Shih R. A., Belmonte P. L., Zandi P. P. A Review of the Evidence from Family, Twin and Adoption Studies for a Genetic Contribution to Adult Psychiatric Disorders. *International Review of Psychiatry*, 2004, vol. 16, pp. 260–283.
- Sullivan P. F., Neale M. C., Kendler K. S. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 2000, vol. 157, pp. 1552–1562.
- Turkheimer E., Haley A., Waldron M., D'Onofrio B., Gottesman I. I. Socioeconomic Status Modifies Heritability of IQ in Young Children. *Psychological Science*, 2003, vol. 14, pp. 623–628.

- Van Grootheest D. S., Cath D. C., Beekman A. T., Boomsma D. I. Twin Studies on Obsessive–Compulsive Disorder: A Review. *Twin Research and Human Genetics*, 2005, vol. 8, pp. 450–458.
- Whitehouse A. J. O., Bishop D. V. M., Ang Q. W., Pennell C. E., Fisher S. E. CNTNAP2 Variants Affect Early Language Development in the General Population. *Genes, Brain and Behavior*, 2011, vol. 10, pp. 451–456.
- Williams H. J., Norton N., Dwyer S., Moskvina V., Nikolov I., Carroll L., Georgieva L., Williams N. M., Morris D. W., Quinn E. M., Giegling I., Ikeda M., Wood J., Lencz T., Hultman C., Lichtenstein P., Thiselton D., Maher B. S., Malhotra A. K., Riley B., Kendler K. S., Gill M., Sullivan P., Sklar P., Purcell S., Nimgaonkar V. L., Kirov G., Holmans P., Corvin A., Rujescu D., Craddock N., Owen M. J., O'Donovan M. C. Fine Mapping of ZNF804A and Genome-Wide Significant Evidence for its Involvement in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Mol Psychiatry*, 2011, vol. 16, pp. 429–441.
- Zoroğlu S. S., Erdal M. E., Alaşehirli B., Erdal N., Sivaslı E., Tutkun H., Savaş H. A., Herken H. Significance of Serotonin Transporter Gene 5-HTTLPR and Variable Number of Tandem Repeat Polymorphism in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 2002, vol. 45, pp. 176–181.