

Полногеномный анализ ассоциаций с вариациями в уровне невербального интеллекта

Еникеева Р.^{1, 2}, Казанцева А.^{1, 2, 3*}, Давыдова Ю.¹, Тахирова З.², Канапин А.⁴, Мустафин Р.⁵, Яковлева Д.^{1, 2}, Гилязова И.^{1, 5}, Малых С.^{6, 7}, Исмагуллина В.⁶, Хуснутдинова Э.^{1, 2, 5}

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия

² Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

³ Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

⁴ Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁶ Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

⁷ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

* enikeevarf@gmail.com

Ключевые слова: GWAS; генетический вариант; невербальный интеллект

Мотивация и цель: В настоящее время выделяют множество типов интеллекта, но одним из самых устойчивых с точки зрения наследственности является невербальный интеллект (НВИ), который базируется на умении человека воспринимать и передавать информацию без слов, используя только визуальные образы. Исследования близнецов показали, что наследуемость невербального интеллекта составляет 64 % [1]. Однако генетическая структура невербального интеллекта сложна, гетерогенна и зависит от множества факторов. Это существенно усложняет изучение данного фенотипа, и современные генетические исследования невербального интеллекта не могут полностью объяснить его природу. Одним из самых эффективных методов изучения сложных когнитивных функций, в том числе и невербального интеллекта, является полногеномный анализ ассоциаций (GWAS), суть которого заключается в поиске однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые чаще встречаются у людей с интересующим исследователя заболеванием или признаком. Целью данной работы стало проведение GWAS исследования вариаций в уровне невербального интеллекта в популяциях из Волго-Уральского региона.

Методы и алгоритмы: Выборка испытуемых состояла из студентов вузов Российской Федерации с известным уровнем НВИ, оцененным при помощи интернет-версии теста «Прогрессивные матрицы Равена» (N = 1422, 80 % – женщины; возраст 18–25 лет). Все участники эксперимента заявили, что у них нет психических заболеваний и они не наблюдаются у психиатра. Генотипирование было выполнено с использованием набора Infinium Global Screening Array v3.0 (Illumina, США). Статистический анализ, а также оценку качества генотипирования проводили с помощью программ Plink версии 1.09 (<https://www.cog-genomics.org/plink/>) и R (<http://www.r-project.org6>), данный анализ включал в себя коррекцию на этническую гетерогенность выборки с помощью включения главных компонент в качестве ковариат. Анализ ассоциации

проводился с применением разнообразных математических моделей, таких как общая линейная модель (GLM), смешанная линейная модель (MLM), а также модель с фиксированными и случайными эффектами (FarmCPU). Проверка на нормальность распределения показателей НВИ проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для подтверждения достоверного влияния SNP и определения значимых регионов в геноме был применен тест Бонферрони (BFR) с пороговым значением $P \leq 0.05$ ($p < 5 \times 10^{-6}$). Исследование было одобрено этическим комитетом Института биохимии и генетики УФИЦ РАН.

Результаты: После проведения всех этапов контроля качества установлена ассоциация вариаций в уровне НВИ со следующими SNP: *rs35647108* ($p = 2.1 \times 10^{-6}$), *rs7745906* ($p = 4.8 \times 10^{-6}$), *rs6908994* ($p = 5.0 \times 10^{-6}$), *rs9295957* ($p = 6.8 \times 10^{-6}$), *rs28360058* ($p = 7.3 \times 10^{-6}$), локализованные в близости от генов *HLA-B*, *HLA-C*, *rs7805604* ($p = 6.2 \times 10^{-6}$), *rs757911* ($p = 3.1 \times 10^{-5}$) в гене *GLI3*, *rs9323788* ($p = 3.5 \times 10^{-5}$) и *rs28381984* (в гене *MFF*, $p = 3.5 \times 10^{-5}$). Гены главного комплекса гистосовместимости HLA (Human Leukocyte Antigen), известного также как МНС (Major Histocompatibility Complex), располагаются на хромосоме 6, а сам комплекс играет ключевую роль в поддержании здоровья организма, устраняя чужеродные антигены. Интересно, что область HLA является наиболее полиморфной областью человеческого генома. Благодаря этому разнообразию система HLA обеспечивает максимальную защиту организма от широкого спектра патогенов, которые в противном случае могут оказывать негативное влияние на целостность нервной системы. Предыдущие исследования показали, что гены комплекса HLA могут оказывать влияние на возрастные изменения в структуре мозга, его функциях и когнитивных способностях у людей без деменции, в том числе при наличии рискованного аллеля аполипопротеина *E4* (ген *APOE*), который ассоциирован со снижением когнитивных функций и развитием деменции. Это указывает на то, что комплекс HLA является значимым биологическим фактором, определяющим здоровье мозга [2]. Ген *GLI3*, расположенный на хромосоме 7 в регионе 7p14.1, играет важную роль в эмбриональном развитии. Он кодирует транскрипционный фактор, который участвует в регуляции экспрессии генов. Согласно данным литературных исследований, ген *GLI3* принимает участие в регуляции нейрогенеза на ранних этапах развития организма. Например, он участвует в развитии мозолистого тела – структуры переднего мозга, которая отвечает за передачу сенсорной, моторной и когнитивной информации между полушариями мозга. Кроме того, известно, что мутации в данном гене могут оказывать влияние на развитие мозга, вызывая аномалии в его структуре и функциях [3]. Третьим идентифицированным в рамках данного исследования геном является *MFF*, который кодирует белок, играющий ключевую роль в делении митохондрий, способствуя формированию новых митохондрий. Нарушение работы этого гена может привести к различным заболеваниям, связанным с энергетическим обменом клеток. Исследования показывают, что снижение экспрессии гена *MFF* может приводить к нарушению передачи сигналов в синапсах и препятствовать росту аксонов в процессе развития головного мозга [4].

Выводы: Таким образом, можно сделать вывод, что различия в уровне НВИ формируются при участии множества биологических систем, включая иммунную систему, систему энергетического обмена клетки и нейрогенеза. Тем не менее требуются дальнейшие исследования, целью которых будет подтверждение связи указанных SNP с уровнем НВИ в этнически схожей группе.

Genome-wide association study of variations in the level of nonverbal intelligence

Enikeeva R.^{1, 2}, Kazantseva A.^{1, 2, 3*}, Davydova Y.¹, Takhirova Z.², Kanapin A.⁴, Mustafin R.⁵, Yakovleva D.^{1, 2}, Gilyazova I.^{1, 5}, Malykh S.^{6, 7}, Ismatullina V.⁶, Khusnutdinova E.^{1, 2, 5}

¹ Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of RAS, Ufa, Russia

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

³ Ufa State Petroleum Technological University, Department of Molecular Technologies, Ufa, Russia

⁴ Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁵ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁶ Psychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow, Russia

⁷ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

* enikeevarf@gmail.com

Key words: GWAS; genetic variant; non-verbal intelligence

Motivation and Aim: Currently, there are many types of intelligence, but one of the most stable from the point of view of heredity is non-verbal intelligence (NVI), which is based on a person's ability to perceive and transmit information without words, using only visual images. Twin studies have shown that the heritability of nonverbal intelligence is 64 % [1]. However, the genetic structure of nonverbal intelligence is complex, heterogeneous and depends on many factors. This significantly complicates the study of this phenotype, and modern genetic studies of nonverbal intelligence cannot fully explain its nature. One of the most effective methods for studying complex cognitive functions, including nonverbal intelligence, is genome-wide association study (GWAS), the essence of which is to search for single nucleotide polymorphisms (SNP), which are more common in people with a disease or trait of interest to the researcher. The purpose of this study was to conduct a GWAS study of variations in the level of non-verbal intelligence in populations from the Volga-Ural region.

Methods and Algorithms: The sample of subjects consisted of university students of the Russian Federation with a known level of NVI, assessed using the Internet version of the Raven Progressive Matrices test (N = 1422, 80 % were women; age 18–25 years). All participants in the experiment stated that they do not have mental illnesses, and they are not being monitored by a psychiatrist. Genotyping was performed using the Infinium Global Screening Array v3.0 kit (Illumina, USA). Statistical analysis, as well as an assessment of the quality of genotyping, was carried out using Plink software version 1.09 (<https://www.cog-genomics.org/plink/>) and R (<http://www.r-project.org6>), this analysis included correction for the ethnic heterogeneity of the sample by including the main components as covariates. The association analysis was carried out using a variety of mathematical models, such as the general linear model (GLM), the mixed linear model (MLM), as well as the fixed and random effects model (FarmCPU). Verification of the normality of the distribution of NVI indicators was carried out using the Shapiro–Wilk criterion. To confirm the reliable effect of SNP and identify significant regions in the genome, the Bonferroni test (BFR) with a threshold value of $P \leq 0.05$

($p < 5 \times 10^{-6}$) was used. The study was approved by the Ethics Committee of the Institute of Biochemistry and Genetics of the UfRC RAS.

Results: After carrying out all stages of quality control, an association of variations in the NVI level with the SNPs was established: *rs35647108* ($p = 2.1 \times 10^{-6}$), *rs7745906* ($p = 4.8 \times 10^{-6}$), *rs6908994* ($p = 5.0 \times 10^{-6}$), *rs9295957* ($p = 6.8 \times 10^{-6}$), *rs28360058* ($p = 7.3 \times 10^{-6}$), localized in proximity to the genes *HLA-B*, *HLA-C*, *rs7805604* ($p = 6.2 \times 10^{-6}$), *rs757911* ($p = 3.1 \times 10^{-5}$) in the *GLI3* gene, *rs9323788* ($p = 3.5 \times 10^{-5}$) and *rs28381984* (in the *MFF* gene, $p = 3.5 \times 10^{-5}$). The genes of the main histocompatibility complex HLA (Human Leukocyte Antigen), also known as MHC (Major Histocompatibility Complex) are located on the 6th chromosome, and the complex itself plays a key role in maintaining the health of the body by eliminating foreign antigens. Interestingly, the HLA region is the most polymorphic region of the human genome, due to this diversity, the HLA system provides maximum protection to the body from a wide range of pathogens that may otherwise have a negative impact on the integrity of the nervous system. Previous studies have shown that HLA complex genes can influence age-related changes in the structure of the brain, its functions, and cognitive abilities in people without dementia, including in the presence of the risky apolipoprotein *E4* allele (*APOE*), which is associated with cognitive decline and the development of dementia. This indicates that the HLA complex is a significant biological factor determining brain health [2]. The *GLI3* gene, located on chromosome 7 in the 7p14.1 region, plays an important role in embryonic development. It encodes a transcription factor that is involved in the regulation of gene expression. According to the data of literary studies, the *GLI3* gene participates in the regulation of neurogenesis at the early stages of the body's development. For example, it is involved in the development of the corpus callosum, a forebrain structure that is responsible for the transmission of sensory, motor, and cognitive information between the hemispheres of the brain. In addition, it is known that mutations in this gene can affect the development of the brain, causing abnormalities in its structure and functions [3]. The third gene identified in this study is *MFF*, which encodes a protein that plays a key role in mitochondrial division, contributing to the formation of new mitochondria. Disruption of this gene can lead to various diseases related to the energy metabolism of cells. Studies show that a decrease in the expression of the *MFF* gene can lead to impaired signal transmission in synapses and interfere with the growth of axons during brain development [4].

Conclusion: Thus, it can be concluded that differences in the level of HVI are formed with the participation of many biological systems, including the immune system, the system of energy metabolism of the cell and neurogenesis. However, further research is required to confirm the association of these SNPs with the level of HVI in an ethnically similar group.

Список литературы/References

1. Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Longitudinal genetic studies of cognitive characteristics. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii*. 2020;24(1):87-95. doi 10.18699/VJ20.599
2. James L.M., Leuthold A.C., Georgopoulos A.P. Human leukocyte antigen (HLA) modulates the dependence on age of the variability of synchronous neural interactions. *Neurosci Insights*. 2023;18:26331055231159658. doi 10.1177/26331055231159658
3. Hussain I., Raza R.Z., Ali S., Abrar M., Abbasi A.A. Molecular signatures of selection on the human *GLI3* associated central nervous system specific enhancers. *Dev Genes Evol*. 2021;231(1-2):21-32. doi 10.1007/s00427-021-00672-1
4. Nasca A., Nardecchia F., Commone A., Semeraro M., Legati A., Garavaglia B., Ghezzi D., Leuzzi V. Clinical and biochemical features in a patient with mitochondrial fission factor gene alteration. *Front Genet*. 2018;9:625. doi 10.3389/fgene.2018.00625