

РОЛЬ ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РАЗЛИЧИЙ В ОБЪЕМЕ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ

Р.Ф. ЕНИКЕЕВА¹, М.М. ЛОБАСКОВА², А.В. КАЗАНЦЕВА¹, А.Р. РОМАНОВА³,
А.С. КАРУНАС^{1,3}, С.Б. МАЛЫХ², Э.К. ХУСНУТДИНОВА^{1,3}, Т.Н. ТИХОМИРОВА^{2*}

¹ Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа;

² ФГБНУ «Психологический институт РАО», Москва;

³ ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», Уфа

В статье представлены результаты анализа ассоциаций генов семейства нейрексинов, вовлеченных в регуляцию синаптической пластичности, с объемом рабочей памяти. В данном исследовании оценивался основной эффект полиморфных локусов генов нейрегулина 1 (*NRG1*, *rs6994992*) и нейрексина 1 (*NRXN1*, *rs1045881* и *rs4971648*) в формировании индивидуальных различий в объеме рабочей памяти на выборке 288 здоровых индивидов. Результаты линейного регрессионного анализа свидетельствуют об ассоциации минорного аллеля локуса *rs1045881* гена *NRXN1* с высоким объемом рабочей памяти в группе мужчин ($P=0,02$; $\beta=1,34$; $r^2=8,39$) и ассоциации аллеля *rs6994992**T гена *NRG1* с низким объемом рабочей памяти в группе женщин ($P=0,005$; $\beta=-0,92$; $r^2=3,62$).

Ключевые слова: рабочая память, гены регуляции синаптической пластичности, нейрексин 1 (*NRXN1*), нейрегулин 1 (*NRG1*), половые различия, анализ генов-кандидатов.

Введение

Рабочая память – способность удерживать небольшие фрагменты информации, необходимые для актуальной в данный момент времени мыслительной деятельности, – является распространенным объектом исследования в различных областях науки (Белова, Малых, 2013 [2]; Тихомирова, Малых, 2017 [6]; Baddeley, Hitch, 1994 [10]; Wang et al., 2012 [36]; Jaušovec, Jaušovec, 2012 [17]; Uttal et al., 2013 [32]; Tikhomirova, 2017 [29] и др.). В этих исследованиях анализи-

руется множество характеристик рабочей памяти, связанных, в частности, с переработкой информации о форме стимулов и их локализации в пространстве, с обновлением информации на основе ее релевантности решаемой задаче и т.д.

Актуальность изучения рабочей памяти определяется, прежде всего, ее ролью в процессах обучения, которая показана в целом ряде психологических работ. В одних исследованиях подчеркивается, что такая характеристика рабочей памяти, как объем, непосредственно влияет на формирование индивидуальных различий по целому спектру показателей успешности в обучении – от освоения родного языка (Вербицкая с соавт., 2017 [3]; Swanson et al., 2013 [27]) до математики (Tikhomirova, 2017 [29]; van der Sluis et al., 2005 [33]). В других исследованиях рабочая память анализируется как медиатор связи между личностными характеристиками, такими как, например, тревожность, и уровнем академических до-

© Еникеева Р.Ф., Лобаскова М.М., Казанцева А.В., Романова А.Р., Карунас А.С., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К., Тихомирова Т.Н., 2017

* Для корреспонденции:

Тихомирова Татьяна Николаевна

доктор психологических наук, член-корреспондент РАО, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной психогенетики ФГБНУ «Психологический институт РАО»

125009 Москва, ул. Моховая, 9, стр. 4

E-mail: tikho@mail.ru

стижений школьников (Owens et al., 2008) [24]. Отмечается также, что индивидуальные различия в рабочей памяти объясняют до половины (!) индивидуальных различий по показателю общего интеллекта (Conway, Kane, Engle, 2003) [14], что, в конечном счете, влияет на общую академическую успешность (Тихомирова с соавт., 2015) [5].

При этом в работах показана гендерная специфика результатов связи рабочей памяти с успешностью в обучении: подчеркивается значение показателя рабочей памяти для успешного освоения математики у девочек младшего школьного возраста (Тихомирова с соавт., 2015) [7]. Относительно тестовых заданий на определение объема рабочей памяти в большинстве исследований наблюдаются практически схожие результаты – мужчины выполняют их лучше, чем женщины (например, Bull et al., 2010 [11]; Wai et al., 2008 [35]).

Данные о значении рабочей памяти, полученные в психологических исследованиях, актуализировали проблему этиологии индивидуальных различий в рабочей памяти. В психогенетических исследованиях, направленных на количественную оценку генетических и средовых факторов, выявлено, что значительная часть дисперсии объема рабочей памяти связана с генетическими факторами: оценки наследуемости варьируют от 50 (например, Kremen et al., 2007) [19] до 65% (например, Ando et al., 2001) [9], в том числе, в зависимости от сложности предъявляемых заданий и возраста участников.

Вместе с тем для понимания генетических механизмов формирования индивидуальных различий в рабочей памяти важным является не столько количественная оценка наследуемости, сколько анализ специфических генетических вариантов, вовлеченных в формирование индивидуальных различий.

Показано, что одним из молекулярно-генетических механизмов формирования памяти является синаптическая пластичность – возможность изменения эффективности синапса в ответ на активацию

постсинаптических рецепторов (Citri et al., 2008) [12]. После выброса нейротрансмиттера в синаптическую щель он активирует рецепторы постсинаптической клетки, что приводит к передаче нервного импульса или его ослаблению. Следовательно, гены семейства нейрексинов, отвечающие за регуляцию синаптической пластичности, могут принимать участие в развитии фенотипических вариаций в объеме рабочей памяти. Семейство нейрексинов представляет собой группу трансмембранных белков, обеспечивающих взаимодействие нервных клеток, их дифференцировку в коре больших полушарий головного мозга и экспрессию в ионных каналах, тем самым участвуя в стабилизации аксональной проводимости и поддержании потенциалов действия (Казанцева с соавт., 2016) [4]. Среди генов семейства нейрексинов в настоящей работе изучаются нейрексин 1 и нейрегулин 1.

Нейрексин 1 (кодируется геном *NRXN1*, 2p16.3) является важнейшим модулятором таких нейрональных процессов, как созревание и дифференцировка нейронов (Voineskos et al., 2011) [34]. В связи с участием нейрексина 1 в регуляции синаптической пластичности были проведены многочисленные исследования, в которых показана взаимосвязь мутаций сдвига рамки считывания и миссенс-мутаций в гене нейрексина 1 с риском развития широкого спектра нейрокогнитивных расстройств – аутизма, болезни Альцгеймера, умственной отсталости и шизофрении (например, Todarello et al., 2014) [30]. К настоящему времени известно множество интронных полиморфных локусов, которые приводят к экспрессии большого количества различных изоформ нейрексина 1, что в дальнейшем определяет различия в синаптической пластичности и, следовательно, в эффективности когнитивного функционирования. Ген *NRXN1* характеризуется большим количеством полиморфных локусов; при этом в настоящем исследовании изучаются два из них – *rs1045881* и *rs4971648*. Локус *rs1045881* часто ассоциируют с когнитивными нарушениями

ми, как на выборке здоровых людей, так и среди больных аутизмом и шизофренией (Clair-Thompson et al., 2010) [13]. Согласно литературным данным, аллель *rs1045881**G гена *NRXN1* образует сайт связывания для *miR-339* и *miR-1274*, что предполагает функциональную роль этого полиморфного локуса, включая изменения в экспрессии гена *NRXN1* (Ameis, Szatmari, 2012) [8]. Большое количество эмпирических данных подтверждают ассоциацию наличия делеции (от 5 до 322 кб) в области 2p16.3 гена *NRXN1* с аутизмом и шизофренией (Kirov et al., 2009) [18]. В то же время сообщается о возможном сцеплении этой делеции с *rs4971648*, что делает и этот локус перспективным для дальнейшего изучения в контексте связи с рабочей памятью (Need et al., 2009) [23].

Нейрегулин 1 (кодируется геном *NRG1*, 8p12p21) участвует в клеточной дифференциации, миелинизации, пролиферации и апоптозе нейронов, а также в формировании олигодендроцитов. Нейрегулин 1 отличается обилием изоформ (более 15) и, соответственно, большим спектром выполняемых функций. В частности, показана существенная роль нейрегулина 1 в процессах активации роста незрелых форм дендритов и аксонов, особенно на ранних стадиях онтогенеза (Алфимова с соавт., 2011) [1]. Кроме того, нейрегулин 1 участвует в регуляции нейротрансмиссии глутаматергической и ГАМКергической систем (Taylor et al., 2012) [28]. К настоящему времени проведено множество исследований, посвященных ассоциации гена *NRG1* с формированием индивидуальных различий в когнитивном функционировании, в том числе в клинических группах (например, Yokley et al., 2012) [37]. Показано, что нейрегулин 1 участвует в процессах кодирования факторов роста нейронов (Алфимова с соавт., 2011) [1] и экспрессируется в нейронах и глиальных клетках гиппокампа и дорсолатеральной префронтальной коры (Алфимова с соавт., 2011 [1]; Yokley et al., 2012 [37]). В настоящем исследовании изучается полиморфный локус *rs6994992*, который находится в 5' UTR

области гена *NRG1* (Liu et al., 2011) [21]. Согласно данным литературы, генетические вариации локуса *rs6994992* влияют на активность промотора изоформы типа IV гена *NRG1*, которая экспрессируется в головном мозге, принимая участие в развитии нейронов и синаптической пластичности (Douet et al., 2014) [15].

Таким образом, в настоящей работе будет оценен основной эффект полиморфных локусов генов нейрегулина 1 (*NRG1*, *rs6994992*) и нейрексина 1 (*NRXN1*, *rs1045881* и *rs4971648*), а также эффект гаплотипов в формировании индивидуальных различий в объеме рабочей памяти на выборке здоровых индивидов.

Методика

В исследовании приняли участие 288 психически здоровых индивидов в возрасте от 18 до 24 лет (76% женщин). Все участники являлись студентами университетов Республики Башкортостан и Республики Удмуртия. Участники отрицали у себя наличие наследственной отягощенности по психическим заболеваниям и дали добровольное согласие на участие в исследовании.

В качестве материала для исследования служили образцы ДНК, выделенные из венозной крови участников по методу Mathew (Mathew, 1984) [22].

Объем рабочей памяти измерялся при помощи компьютеризированного теста «Последовательности» («Corsi Block-Tapping Task», Pagulayan et al., 2006) [25] из Интернет-версии тестовой батареи «Когнитивные характеристики» (подробнее см. Тихомирова, Малых, 2017 [6] и Tosto et al., 2013 [31]). В этом тесте участникам предъявляются с интервалом в одну секунду последовательности из одного за другим «зажигающихся» кубиков, начиная с последовательности из четырех кубиков. Во время предъявления кубики «светятся» в течение одной секунды. Участникам требовалось точно воспроизвести все предъявляемые последовательности нажатием компьютерной мыши на нужный

кубик. Максимально возможное количество элементов в последовательности – 9. При этом тест автоматически прерывается в том случае, если участник неправильно выполнял все (две) последовательности на каждом уровне. В статистическом анализе использовался показатель количества правильных ответов.

Генотипирование полиморфных вариантов *rs1045881*, *rs4971648* гена *NRXN1* и *rs6994992* гена *NRG1* проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS, ФГУП «ГосНИИгенетика», г. Москва). Образцы ДНК амплифицировали в смеси двух пар последовательностей олигонуклеотидов, помеченных различными флуоресцентными красителями. Детекцию результатов проводили на амплификаторе с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке – «CFX96» («BioRad», США).

Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга использовался модифицированный критерий $\chi^2(P)$, определяемый с помощью программы RxC на основе алгоритма, описанного D. Roff и P. Bentzen (1989) [26]. Проверка на подчинение количественных данных нормальному распределению (распределению Гаусса) проводилась с помощью W теста Шапиро – Уилка: при уровне значимости (p) больше, чем 0,05, распределение считалось близким к нормальному. Так как результаты генотипи-

рования свидетельствуют о небольшой частоте отдельных генотипов, то для избегания получения ошибки первого рода исследование фенотипических различий в уровне объема рабочей памяти было проведено в двух группах в зависимости от генотипа. Разделение на группы осуществлялось по принципу: носители минорных аллелей против гомозигот по мажорному аллелю. Для оценки основного эффекта полиморфных локусов генов-кандидатов в вариации объема рабочей памяти был проведен линейный регрессионный анализ в программе PLINK v.1.07.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *NRXN1* и *NRG1* соответствовали распределению Харди – Вайнберга: $P=0,18$ для *rs1045881*; $P=0,36$ для *rs4971648*; $P=0,81$ для *rs6994992*. Значения показателей объема рабочей памяти в изученной выборке подчинялись закону нормального распределения ($W=0,98$; $p=0,16$).

При линейном регрессионном анализе не было выявлено ассоциации полиморфных локусов *rs1045881*, *rs4971648* гена *NRXN1* и *rs6994992* гена *NRG1* с объемом рабочей памяти на общей выборке.

Результаты последующего стратификационного анализа, проведенного среди мужчин и женщин, представлены в таблице 1 и проиллюстрированы на рисунках 1 и 2.

Таблица 1

Результаты линейного регрессионного анализа ассоциации полиморфных локусов *rs1045881* и *rs4971648* в гене *NRXN1* и полиморфного локуса *rs6994992* в гене *NRG1* с показателями объема рабочей памяти

	N	<i>NRXN1</i> <i>rs1045881</i>			<i>NRXN1</i> <i>rs4971648</i>			<i>NRG1</i> <i>rs6994992</i>		
		β	r^2	P	β	r^2	P	β	r^2	P
Общая выборка	288	0,50	0,98	0,09	0,02	<0,01	0,93	-0,51	1,09	0,08
Мужчины	68	1,34	8,39	0,02	0,3	0,46	0,58	0,84	3,36	0,13
Женщины	220	0,2	0,16	0,55	0,02	<0,01	0,94	-0,92	3,62	0,005

Примечание: N – размер выборки; β – коэффициент регрессии; r^2 – процент вариации (%), P – P-value для теста Вальда (Wald test).

Согласно таблице 1, стратификационный анализ, проведенный среди мужчин и женщин, выявил ассоциацию аллеля *rs1045881**A в гене *NRXN1* с высоким объемом рабочей памяти в группе мужчин ($P=0,02$; $\beta=1,34$; $r^2=8,39$) и ассоциацию аллеля *rs6994992**T гена *NRG1* с низким объемом рабочей памяти в группе женщин ($P=0,005$; $\beta=-0,92$; $r^2=3,62$).

На рисунке 1 представлены средние значения объема рабочей памяти, обусловленные наличием определенного полиморфного варианта в локусе *rs1045881* в гене *NRXN1* в зависимости от половой принадлежности.

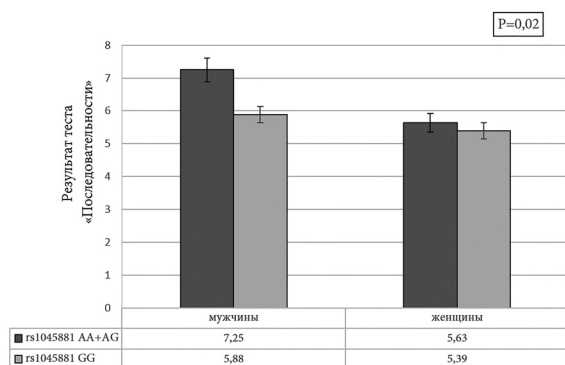


Рис. 1. Средние значения объема рабочей памяти, обусловленные наличием определенного полиморфного варианта в локусе *rs1045881* в гене *NRXN1* у мужчин и женщин

На рисунке 2 представлены средние значения объема рабочей памяти, обусловленные наличием определенного полиморфного варианта в локусе *rs6994992* в гене *NRG1* в зависимости от пола.

Проведенный анализ неравновесия по сцеплению между локусами *rs1045881* и *rs4971648* в гене *NRXN1* выявил отсутствие неравновесия по сцеплению между маркерами ($D'<0,1$), что обусловлено большим расстоянием между локусами (более 190 Кб). По этой причине гаплотипический анализ не проводился.

В ходе анализа не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между *rs4971648* гена *NRXN1* и фенотипическими вариациями в объеме рабочей памяти (см. табл. 1).

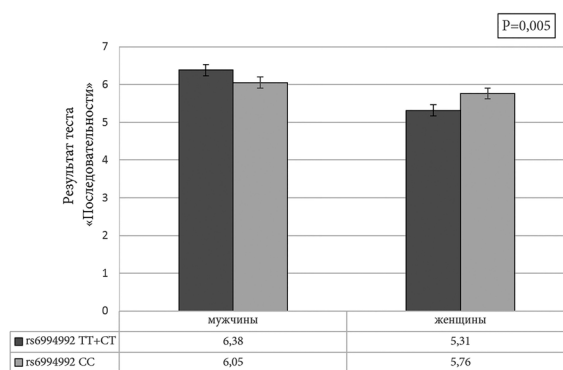


Рис. 2. Средние значения объема рабочей памяти, обусловленные наличием определенного полиморфного варианта в локусе *rs6994992* в гене *NRG1* у мужчин и женщин

Таким образом, в настоящем исследовании были выявлены ассоциации между полиморфными вариантами генов, отвечающих за регуляцию синаптической пластичности, и объемом рабочей памяти у психически здоровых индивидов. При этом показана гендерная специфика результатов. В частности, линейный регрессионный анализ свидетельствует об ассоциации минорного аллеля локуса *rs1045881* гена *NRXN1* с высоким объемом рабочей памяти только в группе мужчин и ассоциации аллеля *rs6994992**T гена *NRG1* с низким объемом рабочей памяти только в группе женщин.

Большое количество молекулярно-генетических исследований, включая масштабные проекты с проведением полногеномного анализа ассоциаций и биоинформативного анализа на выборках более 100000 индивидов, указывает на вовлеченность изменений нуклеотидной последовательности (делеций, в частности) гена нейрексин 1 (*NRXN1*) в риск развития когнитивных расстройств, включая ухудшение функционирования рабочей памяти (Kirov et al., 2009 [18]; Voineskos et al., 2011 [34]). Исследования, проведенные на модельных животных, также указывают на важную роль нейрексинов в формировании нарушений в процессах обучения и памяти. Найдено, в частности, что мыши-нокауты по гену *NRXN1* демонстрировали дефицит когнитивного функционирования по срав-

нению с мышами «дикого типа» (Küpers et al., 2015) [20].

К настоящему времени известно большое количество интронных полиморфных локусов, которые приводят к экспрессии большого количества различных изоформ нейрексина 1, что в дальнейшем определяет различия в синаптической пластичности и, следовательно, в развитии когнитивных функций. Изученный в настоящем исследовании полиморфный локус *rs1045881* находится в 3'-нетранслируемом регионе гена *NRXN1*, что, в свою очередь, предполагает его возможное участие в изменении эпигенетической регуляции гена. В проведенных на клинических группах исследованиях (в частности, Voineskos et al., 2011) [34] индивиды с генотипом *rs10490162*GG* демонстрировали меньшие объемы белого вещества в лобной доле по сравнению с носителями аллеля *rs10490162*A*. Кроме того, в этом же исследовании была показана ассоциация генотипа *rs10490162*GG* с низкими баллами по когнитивным тестам, что в определенной мере согласуется с полученными в нашей работе результатами: генотип *rs10490162*GG* был связан с низким объемом рабочей памяти в группе мужчин.

Нейрегулин 1 первоначально был идентифицирован как ген-кандидат шизофрении (например, Yokley et al., 2012) [37]. Так, в работах подтверждается ассоциация данного гена с нарушением когнитивных функций при шизофрении; при этом OR (odds ratio) колеблется от 0,1 до 2,2 в зависимости от конкретного генетического маркера гена *NRG1* (Yokley et al., 2012) [37]. Однако на сегодняшний день нейрегулин 1 все чаще изучается в контексте его влияния на индивидуальные различия по разнообразным показателям когнитивных способностей. Так, данные эмпирического исследования, выполненного на выборке типично и атипично развивающихся детей, подтверждают ассоциацию полиморфных вариантов гена нейрегулин 1 (*NRG1*) с индивидуальными различиями по целому спектру показателей когнитивного функционирования на обеих анализируемых выборках (Douet et al., 2014) [15]. В

исследованиях сообщается об ассоциации полиморфного локуса *rs6994992* с интеллектом на выборке мужчин и женщин (Hall et al., 2006) [16], а также обнаружена ассоциация этого полиморфного локуса с рабочей памятью только в группе мужчин (Ameis, Szatmari, 2012) [8]. В нескольких исследованиях с использованием метода магнитно-резонансной томографии установлено, что *rs6994992* ассоциирован с изменениями объема мозга и целостностью белого вещества (например, Douet et al., 2014) [15]. Также сообщается, что у носителей аллеля-Т данного локуса наблюдался меньший объем серого вещества. Известно, что носители аллеля-Т полиморфного локуса *rs6994992* демонстрируют микро- и макроскопические повреждения головного мозга, опосредующие развитие различных психопатологий (Douet et al., 2014) [15]. Данные, представленные в этих работах, согласуются с полученными в настоящем исследовании результатами: женщины, носители аллеля *rs6994992*T*, демонстрировали меньший объем рабочей памяти, чем женщины, которые имели в своем генотипе аллель *rs6994992*C*. Гендерная специфика результатов настоящего молекулярно-генетического исследования может послужить аргументом при объяснении половых различий в показателях рабочей памяти, регулярно публикуемых в психологических исследованиях.

Заключение

Несмотря на ряд преимуществ данного исследования – гомогенность выборки по возрасту, уровню образования и этнической принадлежности, – в будущем необходимо увеличивать размер выборки во избежание получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Дальнейшее направление анализа ассоциаций генов семейства нейрексинов с показателями рабочей памяти может быть связано с выявлением влияния средовых факторов на изменения в эпигенетической регуляции изученных генов (метилование, изменение регуляции под действием мкРНК).

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 15-18-30055).

Литература

1. Алфимова М.В., Абрамова Е.В., Голубев Л.Ф. и др. Связь полиморфизма гена нейрегулина (*NRG1*) с когнитивными функциями у больных шизофренией и здоровых // Журн. неврологии и психиатрии. – 2011. – № 6. – С. 53–57.
2. Белова А.П., Малых С.Б. Природа индивидуальных различий рабочей памяти // Теоретическая и экспериментальная психология. – 2013. – Т. 6. – № 3. – С. 54–64.
3. Вербицкая Л.А., Зинченко Ю.П., Малых С.Б., Тихомирова Т.Н. Когнитивные основы успешности обучения русскому языку: кросскультурное исследование // Вопросы психологии. – 2017. – № 1. – С. 26–40.
4. Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Романова А.Р., Башикатов С.А., Галаятудинова С.И., Тихомирова Т.Н., Малых С.Б., Хуснутудинова Э.К. Гены семейства нейрексина (*CNTNAP2* и *NRXN1*): их роль в развитии математической тревожности // Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15. – № 11(173). – С. 17–23.
5. Тихомирова Т.Н., Воронин И.А., Мисожникова Е.Б., Малых С.Б. Структура взаимосвязей когнитивных характеристик и академической успешности в школьном возрасте // Теоретическая и экспериментальная психология. – 2015. – Т. 8. – № 2. – С. 55–68.
6. Тихомирова Т.Н., Малых С.Б. Когнитивные основы индивидуальных различий в успешности обучения. – М.; СПб.: Нестор-История, 2017. – 448 с.
7. Тихомирова Т.Н., Модяев А.Д., Леонова Н.М., Малых С.Б. Факторы успешности в обучении на начальной ступени общего образования: половые различия // Психологический журнал. – 2015. – Т. 36. – № 5. – С. 43–54.
8. Ameis S.H., Szatmari P. Imaging-Genetics in Autism Spectrum Disorder: Advances, Translational Impact, and Future Directions // Front. Psychiatry. – 2012. – Vol. 3. – P. 46. doi: 10.3389/fpsy.2012.00046.
9. Ando J., Ono J. & Wright M.J. Genetic structure of spatial and verbal working memory // Behavior Genetics. – 2001. – Vol. 31(6). – P. 615–624.
10. Baddeley A.D. & Hitch G.J. Developments in the concept of working memory // Neuropsychology. – 1994. – Vol. 8. – P. 485–493.
11. Bull R., Espy K.A., Wiebe S.A. Short-term memory, working memory, and executive functioning in preschoolers: Longitudinal predictors of mathematical achievement at age 7 years // Developmental Neuropsychology. – 2008. – Vol. 33. – P. 205–228.
12. Citri A., Malenka R.C. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms // Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 33(1). – P. 1–24.
13. Clair-Thompson H., Sykes S. Scoring methods and the predictive ability of working memory tasks // Behav. Res. Methods. – 2010. – Vol. 42(4). – P. 969–975.
14. Conway A.R., Kane M.J., Engle R.W. Working memory capacity and its relation to general intelligence // Trends. Cogn. Sci. – 2003. – 7(12). – P. 547–552.
15. Douet V., Chang L., Pritchett A., Lee K., Keating B., Bartsch H., et al. Schizophrenia-risk variant *rs6994992* in the neuregulin-1 gene on brain developmental trajectories in typically-developing children // Transl. Psychiatry. – 2014. – Vol. 4(5). – P. 1–9.
16. Hall J., Whalley H.C., Job D.E., Baig B.J., McIntosh A.M., Evans K.L., ... & Lawrie S.M. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms // Nature Neuroscience. – 2006. – Vol. 9(12). – P. 1477–1478.
17. Jaušovec N. & Jaušovec K. Sex differences in mental rotation and cortical activation patterns: Can training change them? // Intelligence. – 2012. – Vol. 40. – P. 151–162.
18. Kirov G., Rujescu D., Ingason A., et al. Neurexin 1 (*NRXN1*) deletions in schizophrenia // Schizophrenia Bull. – 2009. – Vol. 35(5). – P. 851–854.
19. Kremen W.S., Jacobsen K.C., Xian H., Eisen S.A., Eaves L.J., Tsuang M.T., & Lyons M.J. Genetics of verbal working memory processes: A twin study of middle-aged men // Neuropsychology. – 2007. – Vol. 21(5). – P. 569–580.
20. Küpers L.K., Xu X., Jankipersadsing S.A., et al. DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring // Int. J. Epidemiol. – 2015. – Vol. 44(4). – P. 1224–1237.
21. Liu X., Bates R., Yin D.M., Shen C., Wang F., Su N., Kirov S.A., Luo Y., Wang J.Z., Xiong W.C.,

- Mei L.* Specific regulation of *NRG1* isoform expression by neuronal activity // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31(23). – P. 8491–8501.
22. *Mathew C.C.* The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in Molecular Biology.* – 1984. – Vol. 2. – P. 31–34.
23. *Need A.C., Ge D., Weale M.E., et al.* A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5(2). – e1000373.
24. *Owens M., Stevenson J., Norgate R., Hadwin J.A.* Processing efficiency theory in children: Working memory as a mediator between trait anxiety and academic performance // *Anxiety, Stress, & Coping.* – 2008. – Vol. 21(4). – P. 417–430.
25. *Pagulayan K.F., Busch R.M., Medina K.L. et al.* Developmental normative data for the Corsi Block-Tapping task // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* – 2006. – Vol. 28(6). – P. 1043–1052.
26. *Roff D.A., Bentzen P.* The statistical analysis of mitochondrial DNA: 2 and problem of small samples // *Molecular Biology and Evolution.* – 1989. – Vol. 6. – P. 539–545.
27. *Swanson L., Harris K.R., Graham S.* Handbook of learning disabilities (Second Edition). – New York, NY: Guilford, 2013. – 716 p.
28. *Taylor A.R., Taylor S.B., Koenig J.I.* The involvement of Type II Neuregulin 1 in rat visuospatial learning and memory // *Neurosci. Lett.* – 2012. – Vol. 531(2). – P. 131–135.
29. *Tikhomirova T.N.* Spatial thinking and memory in Russian high school students with different levels of mathematical fluency // *Procedia – Social and Behavioral Sciences.* – 2017. – Vol. 237. – P. 1260–1264.
30. *Todarello G., Feng N., Kolachana B.S., et al.* Incomplete penetrance of *NRXN1* deletions in families with schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2014. – Vol. 155(1–3). – P. 1–7.
31. *Tosto M.G., Tikhomirova T., Galajinsky E., Akimova K., Kovas Y.* Development and Validation of a Mathematics-number sense Web-based Test Battery // *Procedia – Social and Behavioral Sciences.* – 2013. – Vol. 86. – P. 423–428.
32. *Uttal D.H., Meadow N.G., Tipton E., Hand L.L., Alden A.R., Warren C. & Newcombe N.S.* The malleability of spatial skills: a meta-analysis of training studies // *Psychological Bulletin.* – 2013. – Vol. 139(2). – P. 352–402.
33. *van der Sluis S., van der Leij A., & de Jong P.F.* Working memory in Dutch children with reading- and arithmetic-related LD // *Journal of Learning Disabilities.* – 2005. – Vol. 38. – P. 207–221.
34. *Voinoskos A.N., Lett T.A., Lerch J.P., et al.* Neurexin-1 and frontal lobe white matter: an overlapping intermediate phenotype for schizophrenia and autism spectrum disorders // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6(6). – e20982.
35. *Wai J., Lubinski D., Benbow C.P.* Spatial ability for STEM domains: Aligning over 50 years of cumulative psychological knowledge solidifies its importance // *Journal of Educational Psychology.* – 2008. – Vol. 101. – P. 817–835.
36. *Wang Z., Deater-Deckard K., Cutting L., Thompson L.A., & Petrill S.A.* Working memory and parent-rated components of attention in middle childhood: A behavioral genetic study // *Behavioral Genetics.* – 2012. – Vol. 42(2). – P. 199–208.
37. *Yokley J.L., Prasad K.M., Chowdari K.V. et al.* Genetic associations between neuregulin-1 SNPs and neurocognitive function in multigenerational, multiplex schizophrenia families // *Psychiatr. Genet.* – 2012. – Vol. 22(2). – P. 70–81.

References

1. Alfimova MV, Abramova YeV, Golubev LF i dr. Svyaz' polimorfizma gena neyregulina (*NRG1*) s kognitivnymi funktsiyami u bol'nykh shizofreniyey i zdorovykh. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* 2011; 6:53–57 (In Russian).
2. Belova AP, Malykh SB. Priroda individual'nykh razlichiy rabochey pamyati. *Teoreticheskaya i eksperimental'naya psikhologiya* 2013; 6(3):54–64 (In Russian).
3. Verbitskaya LA, Zinchenko YuP, Malykh SB, Tikhomirova TN. Kognitivnyye osnovy uspeshnosti obucheniya russkomu yazyku: krosskul'turnoye issledovaniye. *Voprosy psikhologii* 2017; 1:26–40 (In Russian).
4. Kazantseva AV, Yenikeeva RF, Romanova AR, Bashkatov SA, Galyautdinova SI, Tikhomirova TN, Malykh SB, Khusnutdinova EK. Geny semeystva neyrekisinov (*CNTNAP2* i *NRXN1*): ikh rol' v razvitii matematicheskoy trevozhnosti. *Meditinskaya genetika* 2016; 15(11(173)):17–23 (In Russian).
5. Tikhomirova TN, Voronin IA, Misozhnikova YeB, Malykh SB. Struktura vzaimosvyazey kognitivnykh kharakteristik i akademicheskoy

- uspeshnosti v shkol'nom vozraste. *Teoreticheskaya i eksperimental'naya psikhologiya* 2015; 8(2):55–68 (In Russian).
6. Tikhomirova TN, Malykh SB. Kognitivnyye osnovy individual'nykh razlichiy v uspeshnosti obucheniya. Moscow; St-Petersburg: Nestor-Istoriya 2017: 448 (In Russian).
 7. Tikhomirova TN, Modyayev AD, Leonova NM, Malykh SB. Faktory uspeshnosti v obuchenii na nachal'noy stupeni obshchego obrazovaniya: polovyye razlichiya. *Psikhologicheskiy zhurnal* 2015; 36(5):43–54 (In Russian).
 8. Ameis SH, Szatmari P. Imaging-Genetics in Autism Spectrum Disorder: Advances, Translational Impact, and Future Directions. *Front Psychiatry* 2012; 3:46. doi: 10.3389/fpsyt.2012.00046.
 9. Ando J, Ono J & Wright MJ. Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behavior Genetics* 2001; 31(6):615–624.
 10. Baddeley AD & Hitch GJ. Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology* 1994; 8:485–493.
 11. Bull R, Espy KA, Wiebe SA. Short-term memory, working memory, and executive functioning in preschoolers: Longitudinal predictors of mathematical achievement at age 7 years. *Developmental Neuropsychology* 2008; 33:205–228.
 12. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(1):1–24.
 13. Clair-Thompson H, Sykes S. Scoring methods and the predictive ability of working memory tasks. *Behav Res Methods* 2010; 42(4):969–975.
 14. Conway AR, Kane MJ, Engle RW. Working memory capacity and its relation to general intelligence. *Trends Cogn Sci* 2003; 7(12):547–552.
 15. Douet V, Chang L, Pritchett A, Lee K, Keating B, Bartsch H, et al. Schizophrenia-risk variant rs6994992 in the neuregulin-1 gene on brain developmental trajectories in typically-developing children. *Transl Psychiatry* 2014; 4(5):1–9.
 16. Hall J, Whalley HC, Job DE, Baig BJ, McIntosh AM, Evans KL, ... & Lawrie SM. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nature Neuroscience* 2006; 9(12):1477–1478.
 17. Jaušovec N & Jaušovec K. Sex differences in mental rotation and cortical activation patterns: Can training change them? *Intelligence* 2012; 40:151–162.
 18. Kirov G, Rujescu D, Ingason A, et al. Neurexin 1 (NRXN1) deletions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009. 35(5):851–854.
 19. Kremen WS, Jacobsen KC, Xian H, Eisen SA, Eaves LJ, Tsuang MT, & Lyons MJ. Genetics of verbal working memory processes: A twin study of middle-aged men. *Neuropsychology* 2007; 21(5):569–580.
 20. Küpers LK, Xu X, Jankipersadsing SA, et al. DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring. *Int J Epidemiol* 2015; 44(4):1224–1237.
 21. Liu X, Bates R, Yin DM, Shen C, Wang F, Su N, Kirov SA, Luo Y, Wang JZ, Xiong WC, Mei L. Specific regulation of NRG1 isoform expression by neuronal activity. *J Neurosci* 2011; 31(23):8491–8501.
 22. Mathew CC. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. *Methods in Molecular Biology* 1984; 2:31–34.
 23. Need AC, Ge D, Weale ME, et al. A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet* 2009; 5(2): e1000373.
 24. Owens M, Stevenson J, Norgate R, Hadwin JA. Processing efficiency theory in children: Working memory as a mediator between trait anxiety and academic performance. *Anxiety, Stress, & Coping* 2008; 21(4):417–430.
 25. Pagulayan KF, Busch RM, Medina KL et al. Developmental normative data for the Corsi Block-Tapping task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2006; 28(6):1043–1052.
 26. Roff DA, Bentzen P. The statistical analysis of mitochondrial DNA: 2 and problem of small samples. *Molecular Biology and Evolution* 1989; 6:539–545.
 27. Swanson L, Harris KR, Graham S. *Handbook of learning disabilities* (Second Edition). New York, NY: Guilford 2013: 716.
 28. Taylor AR, Taylor SB, Koenig JI. The involvement of Type II Neuregulin 1 in rat visuospatial learning and memory. *Neurosci Lett* 2012; 531(2):131–135.
 29. Tikhomirova TN. Spatial thinking and memory in Russian high school students

- with different levels of mathematical fluency. *Procedia – Social and Behavioral Sciences* 2017; 237:1260–1264.
30. Todarello G, Feng N, Kolachana BS, et al. Incomplete penetrance of NRXN1 deletions in families with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 155(1–3):1–7.
31. Tosto MG, Tikhomirova T, Galajinsky E, Akimova K, Kovas Y. Development and Validation of a Mathematics-number sense Web-based Test Battery. *Procedia – Social and Behavioral Sciences* 2013; 86:423–428.
32. Uttal DH, Meadow NG, Tipton E, Hand LL, Alden AR, Warren C & Newcombe NS. The malleability of spatial skills: a meta-analysis of training studies. *Psychological Bulletin* 2013; 139(2):352–402.
33. van der Sluis S, van der Leij A, & de Jong PF. Working memory in Dutch children with reading- and arithmetic-related LD. *Journal of Learning Disabilities* 2005; 38:207–221.
34. Voineskos AN, Lett TA, Lerch JP, et al. Neurexin-1 and frontal lobe white matter: an overlapping intermediate phenotype for schizophrenia and autism spectrum disorders. *PLoS One* 2011; 6(6):e20982.
35. Wai J, Lubinski D, Benbow CP. Spatial ability for STEM domains: Aligning over 50 years of cumulative psychological knowledge solidifies its importance. *Journal of Educational Psychology* 2008; 101:817–835.
36. Wang Z, Deater-Deckard K, Cutting L, Thompson LA, & Petrill SA. Working memory and parent-rated components of attention in middle childhood: A behavioral genetic study. *Behavioral Genetics* 2012; 42(2):199–208.
37. Yokley JL, Prasad KM, Chowdari KV et al. Genetic associations between neuregulin-1 SNPs and neurocognitive function in multigenerational, multiplex schizophrenia families. *Psychiatr. Genet* 2012; 22(2):70–81.

THE ROLE OF SYNAPTIC PLASTICITY GENES IN INDIVIDUAL DIFFERENCES IN WORKING MEMORY

R.F. ENIKEEVA¹, M.M. LOBASKOVA², A.V. KAZANTSEVA¹, A.R. ROMANOVA³,
A.S. CARUNAS^{1,3}, S.B. MALYKH², E.K. KHUSNUTDINOVA^{1,3} & T.N. TIKHOMIROVA²

¹ *Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of Russian Academy of Sciences, Ufa,*

² *Psychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow,*

³ *Bashkir State University, Ufa*

The article presents the analysis of associations of the neurexin genes involved in the regulation of synaptic plasticity with the volume of working memory. The present study aimed to estimate the main effect of *NRG1* (*rs6994992*) and *NRXN1* (*rs1045881* and *rs4971648*) gene polymorphisms on working memory in 288 healthy individuals. The results of linear regression analysis indicate the association of the minor allele of the locus *rs1045881* of the *NRXN1* gene with a high volume of working memory in the male group ($P=0,02$; $\beta=1,34$; $r^2=8,39$) and the association of the *rs6994992** *T* allele of the *NRG1* gene with a low volume of working memory in the female group ($P=0,005$; $\beta=-0,92$; $r^2=3,62$).

Keywords: working memory, synaptic plasticity genes, *NRXN1*, *NRG1*, sex differences, candidate gene analysis.

Address:

Tikhomirova T.N., Doctor of Psychology, Corresponding Member of RAE,
Psychological Institute of RAE
9–4 Mokhovaya str., Moscow, 125009, Russia
E-mail: tikho@mail.ru