

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПАМЯТИ ЧЕЛОВЕКА

Для цитирования:

Моссэ И.Б., Докукина Т.В., Седляр Н.Г.,
Моссэ К.А., Амельянович М.Д., Янчук Е.П.,
Голубева Т.С., Гребень Н.Ф.
Молекулярно-генетические и эпигенети-
ческие детерминанты памяти человека //
Ученые записки Института психологии Рос-
сийской академии наук. 2026. Т. 6. № 1(18).
С. 69-80.

DOI: 10.38098/proceedings_2026_06_01_07

Mosse I.B., Dokukina T.V., Sedlyar N.G.,
Mosse K.A., Ameliyanovich M.D., Yanchuk E.P.,
Golubeva T.S., Greben N.F.

Molecular genetic and epigenetic determinants
of human memory. Proceedings of the Institute
of Psychology of the Russian Academy of Scien-
ces. 2026, Vol. 6, No 1(18), Pp. 69-80.

DOI: 10.38098/proceedings_2026_06_01_07

© Моссэ И.Б.

Доктор биологических наук, профессор, Институт генетики
и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
i.mosse@igc.by; ORCID: 0009-0001-0929-3810

© Докукина Т.В.

Доктор медицинских наук, профессор, Республиканский
научно-практический центр Спорта, Минск, Беларусь
polak0208@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5147-8192.

© Седляр Н.Г.

Кандидат биологических наук, доцент, Институт генетики
и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
n.osennij@gmail.com; ORCID: 0009-0008-0088-8333

© Моссэ К.А.

Кандидат биологических наук, Институт генетики и цитологии Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь,
kosmosse@yahoo.com; ORCID: 0009-0006-2237-6908

© Амельянович М.Д.

Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь,
Ameliyanovich@igc.by; ORCID: 0009-0007-1625-4717

© Янчук Е.П.

Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
evgena2121@mail.ru; ORCID: 0009-0000-7508-426X

© Голубева Т.С.

Кандидат биологических наук, доцент, Республиканский научно-практический
центр психического здоровья, Минск, Беларусь,
tatyana.gol2011@yandex.by; ORCID: 0009-0001-5159-3796

© Гребень Н.Ф.

Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь,
strekosa@tut.by, ORCID 0000-0002-4272-0108

Исследована ассоциация ряда полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем моз-
га с уровнем кратковременной и долговременной памяти представителей белорусской популя-
ции. По результатам психологического тестирования сформированы группы с высокими (High)
и низкими (Low) значениями показателей памяти и проведено молекулярно-генетическое тести-
рование групп по отобраным генам-кандидатам. Выявлены полиморфные варианты ряда генов,

частоты которых статистически различаются в группах с низкими и высокими показателями памяти. С помощью разработанной ранее компьютерной программы определены сочетания генов с высоким эффектом взаимодействия, что позволило выявить высокоинформативные комплексы генов долговременной памяти. Разработана панель генов для анализа методом секвенирования нового поколения эпигенетических локусов, ассоциированных с функционированием памяти человека. Впервые в мире установлено, что высокий уровень метилирования (>80%) энхансерной области гена *AGO2* достоверно ассоциирован с низкой долговременной памятью и низким уровнем интеллекта (IQ<80).

Ключевые слова: кратковременная и долговременная память, молекулярно-генетическое и эпигенетическое тестирование

Введение

Память является одной из ключевых составляющих когнитивных способностей человека, что делает ее распространенным объектом исследований в разных областях науки. Актуальность изучения памяти связана с ее решающей ролью в процессе обучения человека и формировании его индивидуальных отличий. Для понимания генетических механизмов памяти важна не столько количественная оценка наследуемости, сколько изучение отдельных генетических вариантов, участвующих в формировании индивидуальных особенностей.

Различия в объеме памяти, который специфичен для каждого человека и сохраняется в течение всей жизни, объясняют до половины индивидуальных различий по показателю общего интеллекта (Айзенк, 1995; Бурлачук, Блейхер, 1978).

В последние десятилетия генетике интеллекта уделяется все больше и больше внимания. Вклад генетических факторов в развитие интеллектуальных способностей по разным оценкам составляет от 30 до 80%, при этом в специализированной литературе чаще упоминается 86% (Plomin, Von Stumm, 2018). Также большое количество научных работ посвящается нарушениям памяти, таким как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др. Им было уделено много внимания, в том числе было проведено большое количество генетических исследований по обнаружению генов, ассоциированных с этими болезнями. Несмотря на это, о генетических механизмах, участвующих в формировании когнитивных характеристик, известно мало.

Окружающая среда, в частности семья, оказывают заметное влияние на развитие интеллекта ребёнка. Но чем старше становится ребёнок, тем слабее эта зависимость проявляется, практически полностью пропадая к моменту совершеннолетия.

Большую роль в реализации генетического потенциала играют также эпигенетические факторы (метилирование ДНК, посттранскрипционные модификации гистонов и эффекты микро-РНК)

которые в последнее время активно обсуждаются как своеобразные промежуточные механизмы, с помощью которых стрессовые факторы внешней среды взаимодействуют с геномом (Дружинин, 1999). В частности, метилирование промоторных участков генов сопровождается «замолканием» генов (торможением их экспрессии)

Цель исследования — определить молекулярно-генетические и эпигенетические детерминанты памяти человека.

Методы и процедура 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.

Для оценки кратковременной и долговременной памяти применялся тест «10 слов» А.Р. Лурия, который позволяет исследовать объем кратковременной памяти, темп запоминания и показатель «удержание», который описывает состояние долговременной памяти. По результатам теста методом квартилей были выделены две группы испытуемых: группа с низкими показателями памяти («Low», 0–4 балла — 93 испытуемых,) и группа с высокими показателями («High», 8–10 баллов — 193 человека). Как и следовало ожидать, наибольшее количество респондентов имеют средние показатели памяти.

Биологическим материалом для генетического анализа служила ДНК, выделенная из образцов буккального эпителия. 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). Уровень значимости определяли с помощью точного критерия Фишера. Результаты анализа считали статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Для определения эпигенетической составляющей памяти была разработана и сконструирована уникальная панель для анализа прижизненной модификации целевых эпигенетических локусов, ассоциированных с функционированием памяти, методом NGS. Сконструированная панель 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.

Метилирование геномной ДНК выполняли определяются методом бисульфитной конверсии с использованием набора реагентов EpiTect Fast DNA Bisulfite Kit (Qiagen). Высокопроизводительное секвенирование образцов выполняли на приборе Illumina Miseq.

Результаты исследования и их анализ

Молекулярно-генетическое тестирование групп было проведено по 19 полиморфным вариантам генов — кандидатов, ассоциированных с функционированием памяти (табл. 1).

Таблица 1. Молекулярно-генетические детерминанты, ассоциированные с функционированием памяти

№	Аббревиатура гена/rs	Название и функции гена	Позиция на хромосоме	Полиморфный вариант, метки
1	<i>BDNF</i> rs6265	ген нейротрофического фактора мозга, секретируется при активации нейронов	g.68690C>T; chr11:27658369 (GRCh38.p13)	C/T VIC/FAM
2	<i>FOXO3</i> rs2490272	ген транскрипционного фактора Fox O3, участвует в поддержании нейрональной функции	g.108574183C>T; chr6:108574183 (GRCh38.p13)	C/T HEX/Cy5
3	<i>EXOC4</i> ; rs4728302	ген компонента экзоцитарного комплекса 4, обеспечивает полярность эпителиальных клеток	g.697644C>T; chr7:133945710 (GRCh38.p13)	C/T FAM/ROX
4	<i>COMT</i> ; rs4680	ген фермента катехол-О-метилтрансферазы, регулирует уровень префронтального дофамина	g.27009G>A; chr22:19963748 (GRCh38.p13)	A/G VIC/FAM
5	<i>KIBRA</i> rs17070145	ген нейронального белка семейства WWC, участвует в регуляции синаптической пластичности	g.168418786C>T chr5:168418786 (GRCh38.p14)	C/T FAM/ROX
6	<i>MEF2C</i> ; rs41352752	ген энхансерного фактора транскрипции миоцитов 2С, участвует в развитии нервной системы	g.88733391T>C chr5:88733391 (GRCh38.p14)	A/G HEX/Cy5
7–8	<i>DBH</i> ; rs1108580 rs1611115	ген дофамин-β-карбоксилазы, ограничивает скорость метаболизма дофамина, катализирует его превращение в норадреналин	g.133639992A>G chr9:133639992 (GRCh38.p14)	A/G Cy5/FAM
9–11	<i>DARP32</i> ; rs3764352 rs907094 rs879606	ген регулятора эффективности дофаминергической нейротрансмиссии	g.39634686C>T chr17:39634686 (GRCh38.p14)	T/C FAM/VIC
12	<i>ADAM12</i> rs496520	ген, кодирующий заякоренную в мембране металлопептидазу	g.126012729A>G chr10:126012729 (GRCh38.p14)	C/T FAM/ROX
13	<i>PDE1C</i> rs10236197	ген PDE1C кодирует фермент, который относится к семейству фосфодиэстераз,	g.32361997A>G chr7:32361997 (GRCh38.p14)	C/T FAM/ROX
14	<i>DRD2</i> rs6277	ген, кодирующий рецептор дофамина 2 DRD2	g.113415423G>A; c.957C>T (GRCh38.p14)	A/G FAM/ROX
15	<i>SLC6A4</i> ; VNTR-17	ген переносчика серотонина типа 6А, транспортирует нейромедиатор серотонин из синаптической щели обратно в пресинаптический нейрон	17q11.2–12/Intron/2 VNTR/ 16–17 bp Chr17:30221317– 30221615 (GRCh38.p14)	9/10/12

№	Аббревиатура гена/rs	Название и функции гена	Позиция на хромосоме	Полиморфный вариант, метки
16	<i>APOE</i> ; rs429358; rs7412	ген, кодирующий аполипопротеин Е, участвует в метаболизме липидов и транспорте холестерина	g.44908684T>C chr19:44908684; g.44908822C>T chr19:44908822 (GRCh38.p14)	T/C FAM/HEX; C/T Rox/ Cy5-
17	<i>CLSTN</i> rs6439886	ген, кодирующий белок кальсинтенин-2, молекулу, участвующую в формировании синапсов и процессах обучения	g.9794928A>C chr1:9794928 (GRCh38.p14)	A/G FAM/ROX
18	<i>TOMM40</i> rs2075650	ген, кодирующий транслоказу внешней митохондриальной мембраны 40, канал-формирующую субъединицу комплекса TOM, необходимую для импорта белков в митохондрии	g.44892362A>G chr19:44892362 (GRCh38.p14)	A/G FAM/ROX
19	<i>MAOA</i> 30bp-VNTR	ген, кодирующий моноаминоксидазу А, фермент, катализирующий окислительное дезаминирование моноаминов	g.43655101–43655130 chrX:43655101– 43655130 (GRCh38. p14)	315/345/375

Генетические детерминанты кратковременной памяти

Сравнение частот генотипов и аллелей 19 вариантов генов регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности, а также нейромедиаторных систем мозга в группах людей с низкими и высокими параметрами кратковременной памяти

показало, что статистически значимые различия между группами с низкими и высокими параметрами памяти выявлены только по гену *COMT* rs4680. (Данные представлены на рис. 1).

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

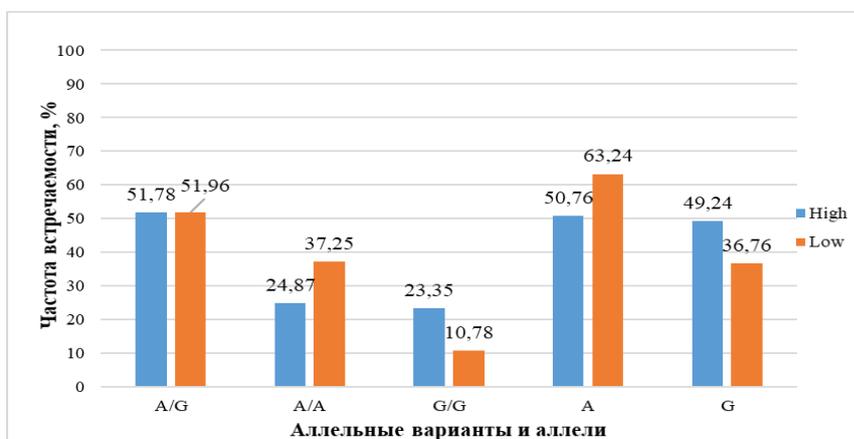


Рис. 1. Распределение аллельных вариантов и аллелей rs4680 гена *COMT* в группах с низким и высоким уровнем кратковременной памяти

Ген *COMT* rs4680 кодирует катехол-орто-метилтрансферазу, ключевой фермент дофамина. Аллель *A* гена *COMT* характеризуется более низкой ферментативной активностью, следовательно, более высоким уровнем дофамина по сравнению с аллелем *G*, который ассоциирован с более высокой ферментативной активностью *COMT*, следовательно, с нормальным уровнем дофамина. Фермент катехол-О-метилтрансфераза катализирует разрушение дофамина, норадреналина и адреналина в префронтальной коре. Данные структуры систематизируют и упорядочивают информацию от нисходящих ча-

стей мозга, поэтому с работой фермента *COMT* связывают поведенческие особенности человека, а также объём его рабочей памяти (Ху, Fu et al., 2018).

Согласно полученных нами результатов, аллель *A* и генотип *A/A* гена *COMT* (rs4680) статистически значимо чаще встречались в группе с низкими показателями кратковременной памяти (p -value 0,004; OR=0,60 и p -value=0,032; OR=0,56, соответственно), в то время как аллельный вариант *G/G* и аллель *G*, наоборот, преобладали в группе с высокими показателями кратковременной памяти (p -value=0,004; OR=1,67 и p -value=0,008; OR=2,51, соответственно).

Генетические детерминанты долговременной памяти

При сравнении частот полиморфных вариантов исследованных генов в группах испытуемых с высокими (High) и низкими (Low) показателями долговременной памяти выявлена достоверная ассоциация долговременной памяти с генами *DARPP-32* rs3764352 и rs907094, *EXOC4* rs4728302, *SLC6A4* (VNTR-17), *COMT* rs4680, и *MAOA* 30-bpVNTR, а на уровне тенденции — с геном *TOMM40* rs2075650.

Ген *DARPP32* rs907094 расположен в интроне 5 в гене *PPP1R1B* и влияет на экспрессию мРНК белка. Более высокая экспрессия гена обусловлена носительством генотипа *T/T*. У носителей аллеля-*T* увеличен объема мозга и выше когнитивные способности, они лучше поддаются обучению (Walaas, Greengard, 1984). Частоты генотипа

G/G rs907094 также достоверно чаще встречались в группе с низким уровнем долговременной памяти ($p\text{-value}=0,020$; $OR=7,34$).

Для rs3764352 гена *DARPP32* были также выявлены статистически достоверные различия в распределении аллельного варианта *C/C*, который чаще встречается в группе с высокими показателями долговременной памяти ($p\text{-value}=0,031$; $OR=6,82$). Наглядное распределение частот аллелей и аллельных вариантов rs3764352 гена *DARPP32* между группами Low и High представлено на рисунке 3.2.1.

Распределение частот аллелей и аллельных вариантов гена rs3764352 гена *DARPP32* между группами Low и High представлено на рисунке 2. Распределение частот аллелей и аллельных вариантов гена *SLC6A4* (VNTR-17) между группами Low и High представлено на рисунке 3.

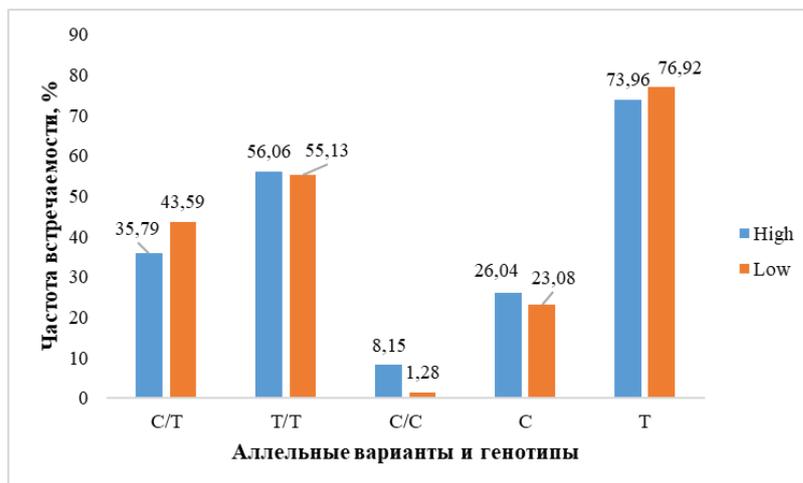


Рис. 2. Распределение аллельных вариантов и аллелей rs3764352 гена *DARPP32* в группах с низким и высоким уровнем долговременной памяти

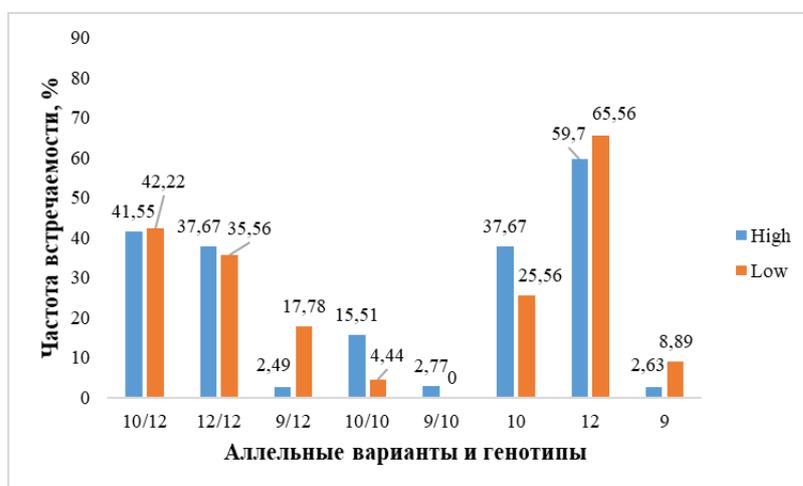


Рис. 3. Распределение аллельных вариантов и аллелей VNTR-17 гена *SLC6A4* в группах с низким и высоким уровнем долговременной памяти

Результаты определения комплексов генов, ассоциированных с высокими показателями долговременной памяти

Как видно из полученных результатов, статистически значимые различия по параметрам долговременной памяти выявлены только по пяти из 19 исследованных генных вариантов: *EXOC4* rs4728302, *SLC6A4* (VNTR-17), *COMT* rs4680, *DARPP-32* rs3764352 и *DARPP-32* rs907094, *MAOA* 30-bpVNTR. Эти результаты вполне согласуются с данными литературы. Многочисленные результаты исследований, подтвердивших связь интеллектуальных способностей с ДНК, указывают на сложность определения, какие именно гены вовлечены в формирование индивидуальных различий. Оценка наследуемости когнитивных способностей является сложным процессом, поскольку 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 (Моссэ, Седляр, 2022).

Проведенные исследования позволили выявить 14 генных комплексов, которые с высокой достоверностью ассоциированы с высокими параметрами долговременной памяти (таблица 2).

Таблица 2. Наиболее информативные парные сочетания полиморфных вариантов генов, ассоциированных с высокими параметрами долговременной памяти

Комплексы генов	Объем выборки		% в группе High	% в группе Low	p-value	OR	95% CI	
	High	Low						
1. <i>COMT</i> rs4680 (A/G)+ <i>DRD2</i> rs6277 A/A	345	66	13,04	1,51	0,0045	9,72	1,59	398,88
2. <i>EXOC4</i> rs4728302 (C/T)+ <i>COMT</i> rs4680 (A/G)	490	76	26,12	11,84	0,0060	2,63	1,26	6,17
3. <i>ADAM12</i> rs496520 (C/T)+ <i>DBH</i> rs1108580 (A/G)	501	77	11,78	2,60	0,0096	5,00	1,27	43,08
4. <i>DBH</i> rs1108580 (A/G)+ <i>TOMM40</i> rs2075650 (G/A)	319	66	15,98	4,55	0,0114	3,99	1,23	20,61
5. <i>EXOC4</i> rs4728302 (C/T)+ <i>PDE1C</i> rs10236197 (C/T)	502	77	42,83	28,57	0,0182	1,87	1,08	3,33
6. <i>ADAM12</i> rs496520 (C/T)+ <i>DBH</i> rs1611115 (C/T)	495	77	8,49	1,30	0,0198	7,03	1,16	288,24
7. <i>MAOA</i> (315/345)+ <i>APOE</i> (E3/E3)	198	29	14,14	1,30	0,0305	Inf	1,13	Inf
8. <i>DARPP32</i> rs907094 (G/G)+ <i>DARPP32</i> rs3764352 (C/C)	498	78	8,23	1,28	0,0314	6,90	1,13	282,70
9. <i>EXOC4</i> rs4728302 (C/T)+ <i>TOMM40</i> rs2075650 (G/A)	317	64	16,40	6,25	0,0343	2,94	1,02	11,61
10. <i>BDNF</i> rs6265 (C/C)+ <i>COMT</i> rs4680 (G/G)	66	78	15,24	6,41	0,0350	2,62	1,02	8,60
11. <i>FOXO3</i> rs2490272 (C/T)+ <i>SLC6A4</i> VNTR17 (10/10)	343	43	8,75	0,00	0,0359	Inf	1,00	Inf
12. <i>PDE1C</i> rs10236197 (C/T)+ <i>SLC6A4</i> VNTR17 (12/12)	358	44	19,55	6,82	0,0384	3,31	1,01	17,21
13. <i>APOE</i> (E3/E3)+ <i>TOMM40</i> rs2075650 (G/A)	293	61	19,45	8,20	0,0406	2,70	1,02	9,03
14. <i>EXOC4</i> rs4728302 (C/T)+ <i>DRD2</i> rs6277 (A/A)	345	64	11,59	3,13	0,0425	4,06	1,01	35,55

Как видно из таблицы 2, различия между частотами полиморфных сочетаний вариантов генов между группами людей с высокими и низкими показателями долговременной памяти статистически высоко достоверны (p -value составляет от 0,0045 до 0,0425).

Обращает на себя внимание факт, что наиболее часто в выявленных комплексах встречаются гены *EXOC4* rs4728302 (29%) и *COMT* rs4680 (21%). Эти же гены показали значимость при исследовании ассоциации отдельных генов с параметрами долговременной памяти, что свидетельствует о важной роли этих генов в формировании долговременной памяти высокого уровня.

Разработанные комплексы генов могут быть использованы для выявления индивидов с генетической предрасположенностью к развитию долговременной памяти высокого уровня.

Результаты сравнения эпигенетического статуса групп исследования

Для определения эпигенетической составляющей памяти человека методом NGS нами была разработана **специальная панель**, состоящая из 20 генов, ассоциированных с функционированием памяти человека (таблица 3)

Таблица 3. Локусы генов, отобранных для включения в панель

СрG-сайт	Ген	Положение на хромосоме (hg19)
<i>cg08734237</i>	<i>KLHDC4</i>	16:87744948
<i>cg17916473</i>	<i>PAPSS2</i>	10:89419373
<i>cg23988749</i>	<i>MRPS18B</i>	6:30585293
<i>cg04817034</i>	<i>USP35</i>	11:77920577
<i>cg13541769</i>	<i>PRDM15</i>	21:43221684
<i>cg23731089</i>	<i>EIF2C2</i>	8:141599208
<i>cg11465226</i>	<i>PRR7</i>	5:176882869
<i>cg04465201</i>	<i>EIF2S2</i>	20:32699025
<i>cg20497212</i>	<i>AOAH</i>	7:36672687
<i>cg20482334</i>	<i>FASN</i>	17:80048531
<i>cg00744656</i>	<i>FOXA1</i>	14:38063564
<i>cg01273125</i>	<i>COBRA1</i>	9:140149675
<i>cg20644253</i>	<i>KIAA0892</i>	19:19431407
<i>cg01182076</i>	<i>ODZ3</i>	4:183601697
<i>cg16126079</i>	<i>DNHD1</i>	11:6518322
<i>cg14100184</i>	<i>GNG13</i>	16:851298
<i>cg07683636</i>	<i>NHEJ1</i>	2:219940977
<i>cg00848394</i>	<i>WDR51A</i>	3:52188768
<i>cg09190408</i>	<i>PPPICA</i>	11:67170610
<i>cg21112485</i>	<i>AGTRAP</i>	1:11808413

Сравнение уровней метилирования отдельных СрG-сайтов в группах исследования проводилось с использованием критериев Манна-Уитни. Различия при-нимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

По результатам секвенирования выявлен достаточно высокий процент сформированных кластеров. Около 90% кластеров прошли фильтр. Q-Score запуска > 30 соответствовал 88,4%. Для запуска использовали 10 рМ конечной смеси библиотек, содержащей ампликоны целевых последовательностей.

В рамках разработанной панели и рабочего процесса анализа становятся доступны сведения о количественном соотношении метилированных и деметилированных целевых СрG сайтов выбранных локусов генов, рассматриваемых как потенциальные маркеры психоэмоционального статуса человека. При этом заметно облегчается анализ данных NGS поскольку количество анализируемых сайтов ограничено. Также возрастает количество возможных образцов, которые могут быть проанализированы в рамках одного запуска.

Таким образом, предлагаемый подход направлен на повышение эффективности работы и снижение ее стоимости для конечного потребителя при анализе профиля метилирования генов.

Для оценки различий в распределении процента метилирования образцов между двумя группами (High — высокая долговременная память, Low — низкая долговременная память) в первую очередь проведен анализ данных fasta с приме-

нением пайплайна Nextflow Methyseq (nf-core/methyseq v4.1.0). Анализ соотношения метилированных и неметилированных регионов проводили в программной среде R, где проведён расчёт процента метилирования для каждого образца, построены диаграммы Box Plot (рис. 4) для каждого из 20 целевых сайтов. Диаграмма Box Plot — это удобный способ визуального представления групп числовых данных через квантили.

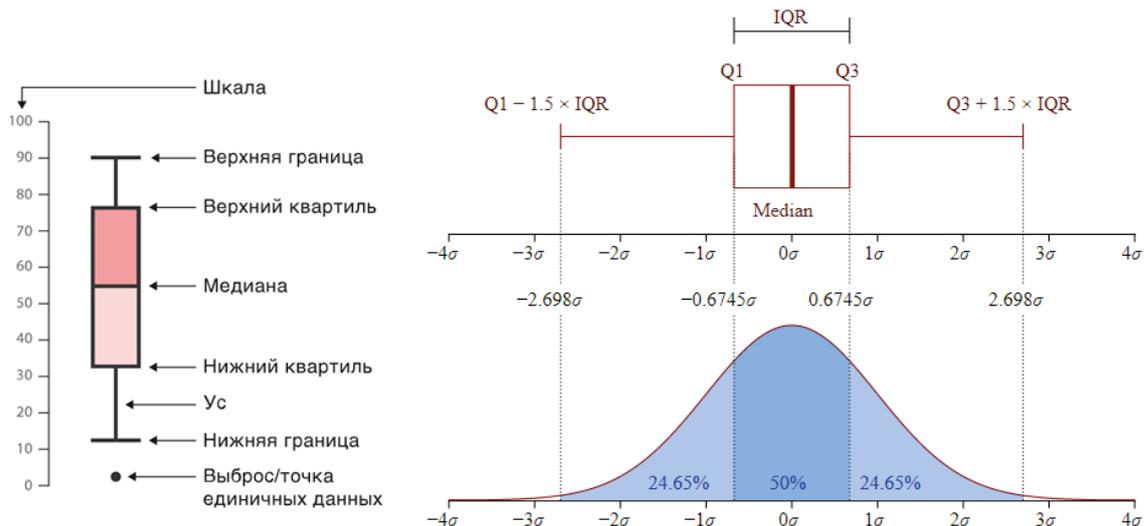


Рис. 4. Схема диаграммы Box Plot

Для автоматизации процесса построения диаграмм Box Plot нами написана компьютерная программа на языке R, которая рассчитывает процент метилирования каждого образца и строит графики. На каждом таком графике в виде маленьких точек отображается распределение каждого образца в зависимости от степени его метилирования.

В рамках проведённого анализа было выполнено попарное сравнение распределений степени метилирования между двумя группами (High и Low) отдельно для каждого сайта метилирования с целью выявления статистически значимых различий в уровнях метилирования между группами.

Для проверки нулевой гипотезы (о том, что средние значения степени метилирования в двух группах не различаются) применялся t-критерий Стьюдента в тех случаях, когда распределение значений степени метилирования в обеих группах соответствовало нормальному. Нормальность распределения оценивалась с использованием теста Шапиро-Уилка, который является одним из наиболее мощных критериев для проверки гипотезы о нормальности при небольших и средних объёмах выборки.

В тех случаях, когда хотя бы в одной из групп распределение данных значительно отклоня-

лось от нормального (p -значение теста Шапиро-Уилка $< 0,05$), использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, который не предполагает соблюдения условия нормальности и оценивает различия в распределениях на основе рангов.

Такой комбинированный подход позволяет корректно учитывать особенности распределения данных и повышает надёжность получаемых статистических выводов.

Для более детального описания распределения данных в каждой группе для каждого сайта метилирования были рассчитаны основные статистические показатели: среднее значение (mean) и стандартное отклонение (standard deviation, SD). Эти величины представлены в формате $\text{mean} \pm \text{SD}$ отдельно для групп High и Low, что позволяет не только оценить центральную тенденцию уровня метилирования, но и учесть его вариабельность внутри группы.

В результате анализа были выявлены сайты метилирования, демонстрирующие статистически значимые различия между группами. Результаты проведенного анализа данных представлены в таблице 4.

Таблица 4. Среднее значение (mean) и стандартное отклонение (standard deviation, SD) уровня метилирования в исследуемых группах

Целевые сайты, CpG	mean±SD в группах		Уровень значимости <i>p</i>
	High	Low	
chr1_11748357	95,10±5,47	95,39±2,48	0,4532
chr10_87659617	2,30±2,54	2,46±1,65	0,2646
chr11_6497093	91,14±6,53	92,30±6,05	0,3244
chr11_67403140	51,87±19,93	45,55±25,08	0,0877
chr11_78209532	96,27±1,79	96,25±2,40	0,4203
chr14_37594360	0,31±0,37	0,39±0,64	0,8551
chr16_801299	21,71±8,29	24,79±9,10	0,0819
chr16_87711343	94,90±2,72	94,88±3,68	0,6152
chr17_82090656	97,26±3,38	97,90±2,45	0,2863
chr19_19320599	0,49±0,97	0,48±0,64	0,9679
chr2_219076256	73,18±11,26	71,04±13,89	0,2674
chr20_34111220	0,33±0,32	0,34±0,22	0,4749
chr21_41801525	66,69±15,83	66,00±18,64	0,6782
chr3_52154753	0,37±0,46	0,33±0,52	0,1488
chr4_182680545	84,88±5,82	85,51±7,51	0,2814
chr5_177455869	0,36±0,59	0,56±0,57	0,0041
chr6_30617517	0,36±0,62	0,31±0,28	0,3834
chr7_36633082	93,42±3,96	94,15±3,91	0,2572
chr8_140589110	71,90±15,28	77,35±16,51	0,0506
chr9_137255224	0,22±0,25	0,35±0,49	0,3462

Обращают на себя внимание статистически значимые различия в распределении уровня метилирования для сайтов chr5_177455869 (*p*-value=0,0041) и chr8_140589110 (*p*-value=0,0506).

Наиболее значительные различия в уровне метилирования установлены для сайта chr8_140589110 гена *AGO2* кодирующего белок ARGONAUTE-2. В группе с низкой долговременной памятью наблюдается достоверно более высокий уровень метилирования, при этом у 48% (14/29) он составляет более 80%, тогда как в группе сравнения только у 13% (9/67).

Так как в целевые регионы при дизайне панели естественным образом попадают другие

CpG сайты, проведен дополнительный анализ имеющихся в нашем распоряжении данных с целью найти все возможные CpG сайта гена *AGO2*. В результате удалось получить дополнительные данные о степени метилирования для сайтов chr8_140589087 и chr8_140589127. Эти данные вместе с данными уже представленного ранее сайта chr8_140589110 (для удобства) представлены в таблице 4 и на рис. 4.

Также проведено сравнение степени метилирования CpG сайтов гена *AGO2* между группами с помощью статистических тестов. Результаты представлены на рис. 5 и в таблице 5.

Таблица 5. Среднее значение и стандартное отклонение уровней метилирования CpG сайтов гена *AGO2*

Целевые сайты, CpG	mean±SD в группах		Уровень значимости <i>p</i>
	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

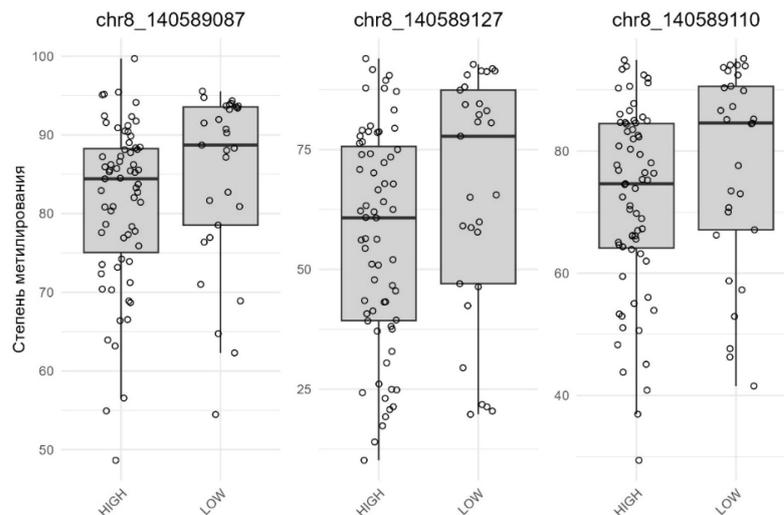


Рис. 5. Распределение уровня метилирования между группами High и Low для целевых CpG-сайтов chr8_140589087, chr8_140589127 и chr8_140589110

Для всех трех сайтов выявлено достоверное гиперметилирование в группе с низкой долговременной 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.

Самая высокая степень метилирования обнаружена у лиц с IQ менее 80, что указывает на важность нормальной экспрессии гена *AGO2* для интеллектуального развития.

Белок ARGONAUTE-2 и связанные с ним микроРНК (миРНК) образуют комплекс РНК-индуцированного подавления (RISC), который нацелен на мРНК для трансляционного подавления и деградации в рамках пути РНК-интерференции.

Несмотря на важнейшую роль этого процесса в клеточной функции, информации о роли компонентов RISC в развитии человека и функционировании органов крайне мало. В статье, опубликованной в октябре 2025 года, описаны гетерозиготные *de novo* мутации в гене *AGO2* связанные с крайне редкими проявлениями нейродегенерации (Liu, Tibbe, 2025). В качестве функциональных последствий, специфичных для мутаций, наблюдается либо нарушение образования RISC, либо повышенное связывание *AGO2* с мРНК-мишенями, что приводит к нарушению подавления экспрессии многих генов. Последнее подтверждается глобальными изменениями транскрипта в первичных фибробластах, полученных от пациентов. Эти данные подчеркивают важность нормальной работы гена *AGO2* в регуляции экспрессии генов посредством динамической ассоциации *AGO2*-РНК для развития нейронов человека.

Учитывая важнейшую роль РНК-интерференции в регуляции экспрессии генов, сигнальный путь миРНК имеет важное значение для нервной системы. Нарушение регуляции на различных этапах метаболизма миРНК может повлиять на морфологию нейронов, формирование синапсов, синаптическую пластичность и ключевые процессы, связанные с обучением и памятью (Martins, Schratz, 2021).

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

Заключение

Исследована ассоциация ряда полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем мозга с уровнем кратковременной и долговременной памяти представителей белорусской популяции. Выявлен ряд генов, частоты которых статистически различаются в группах с низкими и высокими показателями памяти.

С помощью специальной компьютерной программы определены сочетания генов с высоким эффектом взаимодействия, что позволило выявить высокоинформативные комплексы генов долговременной памяти. Информация о генетической предрасположенности к формированию долговременной памяти высокого уровня может быть важным критерием отбора кандидатов для занятия экстремальными видами деятельности.

Разработана панель генов для эпигенетического анализа методом секвенирования нового поколения локусов генов, ассоциированных с функци-

онированием памяти человека. Установлено, что высокий уровень метилирования (>80%) энхансерной области гена *AGO2* достоверно ассоциирован с низкой долговременной памятью и низким уровнем интеллекта (IQ<80).

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

Литература:

- Айзенк Г.Ю. Интеллект: новый взгляд // Вопросы психологии. 1995. № 1. С. 111–131.
- Бурлачук Л.Ф., Блейхер В.М. Структура общих способностей. Психологическая диагностика интеллекта и личности. Киев. 1978.
- Дружинин В.Н. Психология общих способностей. 2-е издание. СПб.: «Питер», 1999.
- Моссэ И.Б., Седляр Н.Г. Разработка способа количественной оценки генетической предрасположенности к развитию полигенных патологий // Наука и технологии Сибири. 2022. № 4(7). С. 28–31.
- Liu T.M., Tibbe D., Engler J.B., Hermans-Borgmeyer I., Borgmeyer U., de Maruri K.R., Lessel D., MacRae I.J., Kreienkamp H.J. Dysregulation of AGO2-miRNA dynamics underlies the AGO2-associated Lessel-Kreienkamp syndrome // Nucleic Acids Research. 2025. Vol. 53(19). Art. gkaf1002. DOI: 10.1093/nar/gkaf1002
- Martins H.C., Schrott G. MicroRNA-dependent control of neuroplasticity in affective disorders // Translational Psychiatry. 2021. Vol. 11. Art. 263. DOI: 10.1038/s41398-021-01379-7
- Plomin R., Von Stumm S. The new genetics of intelligence // Nature reviews. Genetics. 2018. Vol. 19(3). P. 148–159. DOI: 10.1038/nrg.2017.104
- Walaas S.I., Greengard P. DARPP-32, a dopamine- and adenosine 3':5'-monophosphate-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. I. Regional and cellular distribution in the rat brain // The Journal of Neuroscience. 1984. Vol. 4. № 1. P. 84–98.
- Xu Q., Fu J., Liu F., Qin W., Liu B., Jiang T., Yu C. Left Parietal Functional Connectivity Mediates the Association Between COMT rs4633 and Verbal Intelligence in Healthy Adults // Frontiers in Neuroscience. 2018. Vol. 12. P. 233. DOI: 10.3389/fnins.2018.00233

MOLECULAR GENETIC AND EPIGENETIC DETERMINANTS OF HUMAN MEMORY

© **Irma B. Mosse**

Professor, Doctor of Biological Sciences, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
i.mosse@igc.by; ORCID: 0009-0001-0929-3810

© **Tatyana V. Dokukina**

Professor, Doctor of Biological Sciences, Republican Scientific and Practical Center for Sports, Minsk, Belarus
polak0208@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5147-8192

© **Nikita G. Sedlyar**

PhD in Biology, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
n.osennij@gmail.com; ORCID: 0009-0008-0088-8333.

© **Konstantin A. Mosse**

PhD in Biology, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
kosmosse@yahoo.com; ORCID: 0009-0006-2237-6908.

© **Maxim D. Ameliyanovich**

Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus
Ameliyanovich@igc.by; ORCID: 0009-0007-1625-4717

© **Evgeniya P. Yanchuk**

Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
evgena2121@mail.ru; ORCID: 0009-0000-7508-426X

© **Tatyana S. Golubeva**

PhD (Biology), Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus,
tatyana.gol2011@yandex.by; ORCID: 0009-0001-5159-3796

© **Nataliya F. Greben**

Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus,
strekosa@tut.by; ORCID: 0000-0002-4272-0108

The association of polymorphic gene variants encoding brain neurotransmitter systems with short-term or long-term memory was studied in representatives of the Belarusian population. Groups with high and low memory level were formed, based on the results of psychological testing. Molecular genetic testing of the groups was conducted using selected candidate genes. Some polymorphic gene variants were identified, the frequencies of which statistically differed between the groups with low and high memory scores. Using a previously developed computer program, gene combinations with a high interaction effect were identified, this made it possible to identify highly informative gene complexes determined long-term memory development. High-throughput sequencing was used for epigenetic loci associated with human memory analysis. The special gene panel was developed. For the first time in the world, it was established that a high level of methylation (> 80%) of the enhancer region of the AGO2 gene is reliably associated with poor long-term memory and low intelligence (IQ < 80).

Keywords: short-term and long-term memory, molecular genetic and epigenetic testing

REFERENCES

- Eysenck G. Y.* (1995). Intelligence: a new perspective // Questions of psychology. № 1. P. 111–131.
- Burlachuk L. F., Bleikher V. M.* (1978). The structure of general abilities. Psychological diagnostics of intelligence and personality. Kyiv.
- Druzhinin V. N.* (1999). Psychology of general abilities. 2nd edition. St. Petersburg: Peter.
- Mosse I. B., Sedlyar N. G.* (2022). Development of a method for quantifying the genetic predisposition to the development of polygenic pathologies // Science and Technology of Siberia. № . 4(7). P. 28–31.
- Liu T. M., Tibbe D., Engler J. B., Hermans-Borgmeyer I., Borgmeyer W., de Maruri K. R., Lessel D., MacRae I. J., Krayenkamp H. J.* (2025). Dysregulation of AGO2 microRNA dynamics underlies Lessel-Krayenkamp syndrome associated with AGO2 // Nucleic Acid Research. Vol. 53(19). Article gkaf1002. DOI: 10.1093/nar/gkaf1002
- Martins H. S., Schrott G.* (2021). microRNA-dependent control of neuroplasticity in affective disorders // Translational psychiatry. Vol. 11. Article 263. DOI: 10.1038/s41398-021-01379-7
- Plomin R., Von Stumm S.* (2018). The new genetics of intelligence // Nature reviews. Genetics. Vol. 19(3). P. 148–159. DOI: 10.1038/nrg.2017.104
- Valaas S. I., Gringard P.* (1984). DARPP-32, a phosphoprotein regulated by dopamine and adenosine-3':5'-monophosphate, enriched in brain regions innervated by dopamine. I. Regional and cellular distribution in the rat brain // Journal of Neurology. Vol. 4. № 1. P. 84–98.
- Xu K., Fu J., Liu F., Qin W., Liu B., Jiang T., Yu S.* (2018). Functional connectivity of the left parietal region mediates the relationship between COMT rs4633 and verbal intelligence in healthy adults // Frontiers in Neurology. Vol. 12. P. 233. DOI: 10.3389/fnins.2018.00233