УДК 159.9

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РАЗЛИЧИЙ В СВЯЗАННОСТИ МОЗГОВОЙ АКТИВНОСТИ

И.М. ЗАХАРОВ*

Психологический институт РАО, Москва

Представленный обзор демонстрирует значительный вклад генетических факторов в индивидуальные различия в структурной и функциональной коннективности мозга. При этом молекулярно-генетические исследования указывают на полигенную природу мозговой связанности, а также на различия в генетической архитектуре как анатомических и функциональных сетей мозга, так и отдельных функциональных подсетей. Также подчеркивается, что генетические варианты, ассоциирующиеся с характеристиками мозговой связанности, связаны и с другими поведенческими фенотипами, прежде всего, с особенностями когнитивной сферы. На основании всех рассмотренных данных обсуждается гипотеза о роли изменений в коннективности мозга в эволюции человека.

Ключевые слова: мозговая активность, структурная связанность мозга, функциональная связанность мозга, индивидуальные различия, генетические механизмы.

Введение

Анализ генетических механизмов формирования индивидуальных различий в анатомии и физиологии мозга является одной из главных задач нейро- и психогенетики. На протяжении длительного времени нейронаука пыталась найти такой способ анализа, который мог бы вместить в себя все многообразие характеристик такой сложной и многокомпонентной системы, как мозг. В последние годы в нейронауке развивается подход, который, объединив достижения в области регистрации большого количества современных способов регистрации данных с классическим, но при этом и активно развивающимся математическим подходом – теорией графов, позволил компактно анализировать характеристики мозга как целостной системы. Данный подход получил название «сетевая нейронаука» в связи со своей основной идеей – рассматривать структурные характеристики мозга или его функциональную активность как граф, то есть сеть взаимосвязанных между собой элементов. Необходимость понимания механизмов формирования мозговой связанности в последние годы привела к появлению беспрецедентных крупномасштабных инициатив и совместных проектов по картированию сетей мозга более всесторонне и детально, чем когда-либо прежде (самый масштабный из них – проект «Коннектом человека» суммарно на данный момент включает в себя данные более пяти тысяч человек [67]).

Сетевая нейронаука позволила разработать новые инструменты для анализа вклада генетических характеристик в мозговую активность. Создав адекватный уровень описания, стало проще искать как ассоциации конкретных генов с работой и строением мозга, так и вклад общих генетических факторов. Ключевым понятием для сетевой нейронауки служит «мозговая связанность» (коннективность). Выделяют три основных вида связанности – струк-

© Захаров И.М., 2020

* **Для корреспонденции:**
Захаров Илья Михайлович
старший научный сотрудник лаборатории возрастной психогенетики ПИ РАО
E-mail: iliazaharov@gmail.com

турную связанность, функциональную связанность и эффективную связанность. Под структурной коннективностью мозга понимается набор характеристик мозга, описывающих наличие или отсутствие анатомических связей в мозге на разном уровне, начиная от связей между отдельными нейронами и заканчивая волокнами, связывающими между собой отдельные крупные участки мозга. Функциональная связанность отражает наличие статистических взаимодействий между различными источниками связанности. Эффективная связанность также учитывает причинно-следственные взаимосвязи между участками мозга и направленную передачу информации между ними.

Настоящий обзор посвящен анализу современного состояния исследований на стыке количественной и молекулярной генетики и сетевой нейронауки. Обзор состоит из двух основных частей: 1) анализа вклада генетических факторов в индивидуальные различия в структурных характеристиках мозговой связанности и 2) анализа генетических механизмов функциональной связанности мозга. Также рассматривается роль коннективности мозга в эволюции человека.

1. Вклад генетических факторов в формирование структурной связанности мозга

Классические методы психогенетики основаны на сравнении фенотипического сходства и лиц с различающимся и известным уровнем генетического родства (близнецовый метод, метод приемных семей и др., подробнее см. [4]). Результатом психогенетического исследования является оценка наследуемости признака – вклада генетических факторов в индивидуальные различия по этому признаку в популяции. Методы молекулярной генетики основаны на оценке взаимосвязи между признаком и конкретными особенностями ДНК (генетические полиморфизмы, однонуклеотидные полиморфизмы, и др.). Кроме того, развиваются методы на стыке между психогенетическими и молекулярно-генетическими методами – например, GCTA (Genome-wide complex trait analysis – анализ сложных признаков на основе полногеномных данных).

1.1. Классические психогенетические исследования характеристик структурной связанности мозга

Один из основных методов для оценки структурной связанности на сегодня – это диффузно-тензорная томография (ДТТ), хотя существуют и другие методы (в первую очередь, МРТ). Известно, что в целом вклад генетических факторов в индивидуальные различия в структурных характеристиках мозга для большинства показателей превышает 50% [62]. При этом характеристики структурной связанности мозга в среднем связаны с более низкими показателями генетического вклада [43]. Так, на основе близнецовых психогенетических исследований с применением метода ДТТ были получены данные о заметной роли наследуемости в изменчивости характеристик белого вещества мозга: асимметрии нижнего лобно-теменного пучка (33%), передней таламической лучистости (37%) и крючковидного пучка (20%) [42]. Подобные низкие значения были получены также и для других анатомических структур мозга (например, для проводящих путей кортикоспинального тракта, мозолистого тела, правого височного белого вещества и др.; более подробный анализ см. в недавнем обзоре [3]. При этом межполушарные связи имели тенденцию демонстрировать более высокий вклад генетики по сравнению с внутриполушарными и кортикоспинальными связями [53]. Было обнаружено, что наиболее высокий генетический вклад наблюдается для трактов, которые соединяют определенные области коры, такие как медиальная лобная кора, постцентральная, парацентральная извилины и правый гиппокамп.

Наиболее масштабные данные о наследуемости структурной коннективности мозга к настоящему времени были полу-

чены на основании близнецовых данных проекта «Коннектом человека», включающие в себя результаты оценки структурных характеристик белого вещества мозга у 930 здоровых участников [57]. Авторами были измерены наследуемость длины и количества волокон в трактах мозга, а также набор сетевых метрик структурной коннективности. Согласно полученным результатам, только 5% всех волокон демонстрируют высокие показатели наследуемости, при этом для обобщенных характеристик структурной коннективности мозга наблюдаются значительные аддитивные генетические эффекты. Так, проанализированные сетевые метрики, отражающие целостность сети, сегрегацию и ее устойчивость, демонстрируют наследуемость в диапазоне от 59 до 77%.

1.2. Молекулярно-генетические исследования вклада генетических факторов в индивидуальные различия в структурной связанности мозга

В целом, существующие молекулярно-генетические исследования подтверждают результаты о важной роли генетических факторов в индивидуальных различиях в структурной коннективности мозга. При этом на сегодняшний день известно, что как в случае и с другими комплексными признаками, генетические механизмы формирования как анатомических, так и функциональных связей в мозге значительно полигенны – то есть связаны с совместным действием большого количества генов одновременно. Более того, современные оценки размера эффектов отдельных генов показывают, что вклад каждого конкретного гена обычно не превышает долей процента [4]. В связи с этим, учитывая необходимость оценки вклада сразу большого количества генов, значительной сложностью для молекулярно-генетических исследований является проведение исследований с достаточной статистической мощностью. В настоящее время для достоверной оценки генетических эффектов в молекулярной генетике растет популярность организации исследований на основе формирования «консорциумов» (группы независимых лабораторий или организаций, которые заключают договор о совместной работе над какой-то тематикой) или формирования биобанков (часто национального масштаба) – специальных репозиториев, в которых хранятся биологические образцы для использования в исследованиях. Так, одним из таких крупных биобанков является «Биобанк Соединенного королевства» (UK Biobank). Биобанк Великобритании – богатый эпидемиологический ресурс, который включает в себя анкеты образа жизни, физические и когнитивные измерения, биологические образцы (в том числе генотипирование) и медицинские записи в когорте из 500000 человек.

На основании МРТ-данных, собранных у 9707 участников биобанка (и на основе репликационной подвыборки из 8426 человек), Элиотт с коллегами [23] выявили наличие 1262 ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с различными характеристиками структурной коннективности мозга. Было показано, что структурные характеристики связей между областями мозга ассоциируются с набором генов, связанных с транспортом и хранением железа (гены TF36, HFE37, SLC25A3738, FTH139). Была также обнаружена связь между обобщенными микроструктурными характеристиками белого вещества (в первую очередь, мозолистого тела, связывающего два полушария) и тремя различными генами, кодирующими белки внеклеточного матрикса (BCAN, EFEMP1, VCAN). Кроме того, были найдены ассоциации показателей структурной коннективности с рядом генов, участвующих в развитии сигнальных путей и пластичности мозга, а также в транспортировке питательных веществ и минералов (гены SLC44A541, SLC39A8 / ZIP842, SLC20A243 и SLC39A12 / ZIP1244). Была также идентифицирована связь между характеристиками белого вещества и геном TRIM47, который, предположи-

тельно, играет важную роль в сосудистых поражениях мозга.

Наиболее существенный вклад в понимание генетических основ структурной коннективности сейчас вносят исследования международного консорциума ENIGMA (Enhancing Imaging Genetics through Meta-Analysis [47]). Исследования этой группы позволили идентифицировать 199 локусов, связанных с корковой структурой, в выборке из 33992 участников европейского происхождения (187 влияют на площадь поверхности мозговых структур и 12 – на толщину). На основании данных консорциума были также проанализированы траектории изменений в показателях структурной связанности мозга (Brouwer et al., 2020) [12]. Так, было констатировано, что по сравнению с другими структурными и функциональными характеристиками мозга именно показатели связанности (наряду с рядом подкорковых структур) обладают наибольшей генетической стабильностью на протяжении жизни. При этом вариабельность наблюдалась для трех генетических локусов: на изменение объема белого вещества мозжечка влиял интронный локус rs10674957 в гене фермента, расщепляющего тиротропин-высвобождающий гормон (TRHDE), на изменение объема белого вещества головного мозга влияли локусы rs573983368 в гене фактора транскрипции 1 семейства такс (DACH1) и rs6864758 (межгенная и локализованная в длинной межгенной небелковой кодирующей РНК LINC02227). Оба локуса в генах TRHDE и DACH1 ассоциируются с функциями хроматина в клетках: TRHDE кодирует член семейства пептидаз M1 (кодируемый белок представляет собой внеклеточную пептидазу, которая специфически расщепляет и инактивирует нейропептидный гормон, высвобождающий тиротропин [7]). Наряду с этим, нокдаун TRHDE в сенсорных нейронах дрозофилы приводит к измененной клеточной морфологии, нарушению ноцицепции и сенсорной реакции на (потенциально) вредные стимулы [48]. В исследовании Bowler et al. у носителей минорного аллеля гена наблюдалось более медленное увеличение белого вещества мозжечка с последующим снижением в более старшем возрасте. Ген DACH1 кодирует связанный с хроматином белок, который ассоциируется с ДНК-связывающими факторами транскрипции, чтобы регулировать экспрессию генов и определение судьбы клеток во время развития. DACH1 экспрессируется в пролиферирующих нейропрогениторных клетках развивающихся кортикальных желудочковых и субвентрикулярных областей, а также в полосатом теле [13].

Высокая полигенность комплексных черт (таких как коннективность мозга) затрудняет переход от перечисления значимых однонуклеотидных полиморфизмов и аллелей генов к механистическим биологическим моделям. Попытка такого перехода недавно была сделана на основании выделения латентных геномных компонентов [60]. Согласно авторам, на основе ковариации эффектов отдельных ОНП по многим функциям мозга могут быть выделены обобщенные компоненты, отражающие согласованные множественные геномные эффекты через известные молекулярные пути и белок-белковые взаимодействия. На основании данных по 3143 фенотипам, полученным с помощью изображений мозга из британского биобанка [24], был проведен анализ независимых компонентов (ICA), позволивший извлечь около двухсот независимых геномных компонентов из матрицы размеров эффектов ОНП (200 компонентов объясняют 80% дисперсии в размерах эффектов ОНП). Из 200 геномных компонентов 157 явно управлялись одним локусом, а 39 были высоко полигенными. Из 39 высоко полигенных компонентов два компонента были связаны с характеристиками структурной связанности мозга. Один из них (компонент 54) был связан с механизмами регенерации аксонов, у него наблюдалась обогащенная экспрессия генов в клетках-предшествен-

никах олигодендроцитов, микроглии и астроцитов. Другой (компонент 181) имел высокую нагрузку на генетический локус рядом с областью 5q31, где расположен плотный кластер генов-протокадгеринов. Эти гены кодируют несколько членов генов нейронного кадгерин-подобного семейства и играют важную роль в адгезии и синаптических контактах.

2. Вклад генетических факторов в формирование функциональной связанности мозга

2.1. Классические психогенетические исследования характеристик функциональной связанности мозга

Для оценки стабильных характеристик функциональной связанности мозга в настоящее время стандартом является использование активности мозга в состоянии спокойного бодрствования. Предполагается, что наблюдаемые в спокойном бодрствовании связи лучше всего отражают внутреннюю архитектуру взаимодействия между различными областями мозга и демонстрируют высокую тест-ретестовую надежность [71]. Первоначальные исследования функциональной связанности от умеренных до выраженных генетических влияний (наследуемость, h^2=42% для показателей глобальной эффективности мозговой связанности и h^2=60% для показателей «стоимости» передачи информации внутри сети (cost-efficiency), соответственно [28, 36]). Однако в обоих этих исследованиях размеры выборок были небольшими, при этом изучались разные возрастные группы (n=58 и 86; возраст 40 и 12; [28] и [36], соответственно). Более поздние исследования на больших выборках продемонстрировали, что вклад генетических факторов варьирует в более широких пределах. Так, на выборке из 346 парных близнецов (84 монозиготных пары (61 женщина, 23 мужчины) и 89 пар дизиготных пар (34 женщины, 13 мужчин, 42 противоположного пола)) как минимум для выраженности коэффициента «богатого клуба» (rich-club coefficient) наблюдаются значительно более низкие показатели наследуемости (0–29%). Коэффициент «богатого клуба» количественно определяет степень, в которой высоко связанные и/или центральные узлы в сети связаны друг с другом. Коэффициент «богатого клуба» сети полезен как эвристическое измерение надежности сети. Высокий коэффициент богатого клуба означает, что глобальная связь устойчива к удалению любого узла с большим количеством связей. При этом для остальных сетевых характеристик мозговой связанности данные [57] подтверждают более ранние результаты (коэффициент кластеризации сети = 47–59%; модулярность сети = 38–59%, глобальная эффективность = 52–64%, индекс тесного мира = 51–59%; подробнее про сетевые характеристики мозговой активности см. [1, 2]).

В другом масштабном исследовании [18], используя функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) и магнито-энцефалографические записи (MEG) 820 участников проекта Human Connectome Project, была оценена наследуемость функциональной связанности между 39 участками мозга. В среднем вклад генетических факторов объяснял около 15% наблюдаемой дисперсии в показателях связанности фМРТ и около 10% – в альфа-диапазоне и 20% в синхронизации колебательной мощности в бета-диапазоне МЭГ активности. Высокая разрешающая способность данных МЭГ в этом исследовании, а также более высокая устойчивость этих данных к источникам шума в оценке связанности [51] позволили повысить не только надежность полученных результатов, но и их интерпретируемость. Так, авторами было выявлено, что связанные с генетическими факторами функциональные сети, которые были идентифицированы в бета-диапазоне, в основном находятся в моторных и задних областях мозга, что соответствует предыдущим результатам [22, 37, 38]. Полученные данные также согласуются с данными об оценке наследуемости для показателей функциональной связан-

ности мозга, полученные в рамках консорциума ENIGMA (Enhancing Neuroimaging Genetics [5]). В этой работе наблюдали значительную наследуемость (h^2=20–40%) для характеристик функциональной связанности семи выделенных мозговых сетей в двух разных когортах испытуемых, со значительной положительной корреляцией между оценками наследуемости в двух когортах. Сходство оценок наследуемости для измерений связанности в состоянии покоя предполагает, что аддитивный генетический вклад в функциональную связанность надежно обнаруживается в разных популяциях и для разных способов регистрации активности мозга.

Однако для надежной оценки вклада наследуемости в функциональную связанность необходимо также учитывать методические особенности проведения исследований. Так, в работе [57] важным следствием исследования является то, что наследуемость показателей графа существенно снижается при регрессии глобального сигнала (GSR, global signal regression) при оценке показателей связанности. Данная процедура предназначена для устранения физиологических, ненейрональных вкладов в BOLD-сигнал фМРТ, который сам представляет собой сложную комбинацию нейрональных, сосудистых и метаболических факторов [46]. Таким образом, вероятность того, что высокая наследуемость сетевых характеристик мозговой связанности, наблюдаемая здесь и в предыдущих исследованиях [28, 36], может, в первую очередь, отражать сосудистые характеристики мозговых сетей, а не нейрональную активность. В исследовании [25] было также найдено, что для более точной оценки наследуемости характеристик функциональной связанности может быть использован метод обобщенной функциональной связанности (general functional connectivity, GFC). Метод обобщенной функциональной связанности предполагает переход от данных мозговой активности в состоянии спокойного бодрствования ко всем имеющимся данным об активности мозга, в том числе к оценке связанности в момент выполнения различных задач. Авторы демонстрируют, что глобальные характеристики функциональной связанности в состоянии покоя и при решении задач во многом не отличаются, что позволяет учитывать их при оценке наследуемости совместно. На основе данных проекта «Коннектом человека» и лонгитюдного Данидинского исследования (Dunedin Study) авторами было установлено, что оценка обобщенной функциональной связанности приводит к значительному повышению тест-ретестовой надежности оценок вклада генетических факторов. Кроме того, при эквивалентной длительности регистрации мозговой активности метод обобщенной связанности демонстрирует более высокие значения оценок наследуемости, чем функциональная связанность в состоянии покоя. Было также обнаружено, что метод обобщенной связанности дает возможность точнее предсказывать взаимосвязь между мозговой активностью и поведенческими характеристиками, прежде всего, характеристиками когнитивных способностей участников исследования.

2.2. Молекулярно-генетические исследования вклада генетических факторов в индивидуальные различия в функциональной связанности мозга

На настоящий момент вклад конкретных молекулярно-генетических механизмов в индивидуальные различия в функциональной связанности мозговой активности был исследован только в небольшом количестве работ. Так, в уже упомянутой работе [23] были найдены ассоциации ряда генетических вариантов с характеристиками связанности на основании данных о фМРТ активности мозга в состоянии покоя. Так, ген EPHA3 был ассоциирован с показателями связанности между средней височной бороздой и префронтальной и теменной областями мозга. Активность EPHA3 обеспечивает регуляцию миграции клеток в мозге [54], а также направление

роста аксонов и передачу сигналов через аксоны [30]. Кроме того, среди генов, ассоциированных с функциональной связанностью, согласно данным Элиотта с коллегами, необходимо отметить EFEMP1 (связан с внеклеточным матриксом), WDR75 (связан с экспрессией транскрипционного фактора, участвующего в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток), ZIC4 (экзон, ассоциирован с поражениями мозжечка), ZIP8 (играет роль в развитии мозга), HBEGF (стимулирует нейрогенез в зонах пролиферации мозга взрослого человека).

В другой работе, используя уникальную выборку из 1704 неродственных, молодых и здоровых китайских ханьцев [26], авторы выявили значительную наследуемость функциональных паттернов как глобальных характеристик мозговой связанности, так и в ряде отдельных подсетей мозга. Исследователи использовали метод анализа комплексных признаков на уровне всего генома (genome-wide complex trait analysis – GCTA), разработанный для оценки наследственности на основе однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) определенного признака в крупномасштабной неродственной популяции [68]. Относительно новым подходом в рамках GCTA можно считать «анализ разделения» (partition analysis), который позволяет изучить генетическую архитектуру признаков на основании разделения всего набора анализируемых генов на кластеры и поиска отдельных ассоциаций между этими кластерами и поведенческими признаками [17]. Для анализа генетического вклада в функциональную коннективность в исследовании Фенга [26] с соавторами были определены пять наборов генов, в отношении которых ранее была показана связь с когнитивными функциями, уровнем образования, психическими заболеваниями (шизофрения и синдром дефицита внимания и гиперактивности, СДВГ) и общей экспрессией в мозговых структурах. Исследователи обнаружили, что для кластера генов, которые преимущественно экспрессируются в центральной нервной системе, а также для генов, ассоциированных с интеллектом, значимые ассоциации наблюдаются почти для всех изученных сетей мозга, включая лобно-теменную сеть, зрительную сеть, сеть пассивного режима работы мозга, а также глобальную сеть мозга. Ранее была выявлена корреляция между активностью в этих сетях и индивидуальными различиями в интеллекте [19]. Кроме того, сеть пассивного режима работы мозга играет важную роль в реализации функций рабочей памяти и языковых способностях [52, 59]. Задняя поясная извилина, ключевой узел в сети пассивного режима работы мозга, является центром межсетевых взаимодействий [50]. Кластер генов, связанных с уровнем образования, показал наличие ассоциаций со зрительной сетью мозга и лобно-теменной сетью. Интересно, что, несмотря на наличие значимых ассоциаций, этот кластер генов демонстрировал менее выраженную связь с мозговыми сетями, чем кластер генов, ассоциированных с интеллектом. Этот результат согласуется с данными о том, что уровень образования является комплексной характеристикой, на которую влияет интеллект, а также другие факторы, такие как личностные характеристики, семейный доход, качество обучения и т.д. [45]. Молекулярно-генетические механизмы функциональной связанности мозга были также исследованы на основании данных электрокортикограммы [9]. Наиболее выраженная взаимосвязь между генетическими данными и колебаниями мозговой активности наблюдались для самых медленных частот (дельта-диапазон, 1–4 Гц, и тета-диапазон, 4–8 Гц). Анализ биологических функций найденных генетических вариантов позволил констатировать, что большинство из них включено в механизмы ионного транспорта в клетках мозга, а также в регуляцию активности клеточных мембран и формирования потенциала действия и постсинаптических потенциалов в нейронах.

Сетевой анализ, активно применяющийся для оценки глобальных и локальных характеристик мозговой связанности, может быть продуктивно использован также для анализа взаимоотношений «генотип-фенотип» между генетическими вариантами и поведенческими признаками. Данный подход позволил определить, что характеристики ко-экспрессии генов в различных областях мозга демонстрирует более выраженную связь с функциональной, а не структурной коннективностью мозга [8]. Более того, разные наборы ко-экспрессирующихся генов определяют взаимосвязь между разными областями мозга. «Генетическая подпись» каждой области мозга отражает ее принадлежность к определенному «сообществу» и отдельную роль внутри мозговых сетей. Так, области-хабы имеют «генетические подписи», которые аналогичны другим узлам с большим количеством связей. Сходный результат был получен в работе [69]. Был построен двусторонний граф «геном-коннектом» на основании данных фМРТ-активности мозга в состоянии покоя и набора генетических вариантов, ассоциированных с рисками развития шизофрении. Ребра двустороннего графа, соединяющие пары генетических узлов и узлов фМРТ-активности, были определены на основе ассоциаций между ОНП и локальными характеристиками мозговой связанности с помощью общей линейной модели. Результаты свидетельствуют, что ОНП-узлы в двустороннем графе, имеющие значимые ассоциации с функциональной коннективностью, могут быть сильнее связаны с риском развития шизофрении. Би-кластерный анализ обнаружил кластер из 15 таких ОНП, взаимодействующих с 38 узлами, отражающими локальную функциональную связанность мозга, большинство из которых находилось внутри или между соматомоторными и зрительными областями мозга. Авторы предполагают, что именно активность этих областей представляет более значимые данные о генетической патологии, связанной с шизофренией.

Применение сетевого подхода не только к данным мозговой активности, но и к генетическим данным позволяет по-новому взглянуть на центральную догму генетики: согласно ей, один ген кодирует один белок, который сам кодирует один фенотип на уровне организма, тем самым влияя на сложные функции. Вместо этого обнаруживается, что «генные сети» кодируют нейронные сети и другие комплексные поведенческие фенотипы, мобилизируя множество транскрипционных и посттранскрипционных событий в клетках. Такая точка зрения приводит к радикальному изменению редукционистского подхода от суммы генетических механизмов к комплексной активности мозга [14]. Так, согласно концепции «омнигенности» [11], наследственность сложных признаков (например, коннектома) широко «разнесена» по всему геному, что означает, что значительная часть всех генов организма играет в данном случае значимую роль. Таким образом, сети генов будут включать в себя, помимо специфичных для мозга «основных» генов, многочисленные «периферические» гены, вклад которых переплетается, образуя общее целое.

3. Роль изменений характеристик коннективности мозга в эволюции

Успехи на стыке современного сетевого подхода в нейронауке и молекулярно-генетических исследований механизмов мозговой связанности позволили в последние годы выдвинуть гипотезу о доминирующей роли изменений коннективности мозга в эволюции Homo sapiens как вида [15]. Менее чем за несколько миллионов лет серьезные изменения в нейронной организации мозга от самых недавних предков человека до Homo sapiens привели к огромному расширению когнитивных способностей, включая, среди прочего, значительное увеличение объема долговременной памяти, сознательной обработки информации и самосознания, рационального мышления

и языковых способностей. Гипотеза об эволюционной роли связанности мозговой активности была выдвинута на основании следующих предпосылок:

- Человеческий мозг содержит гораздо больше нейронов, чем у других приматов [35]. Это увеличение особенно заметно для коры больших полушарий головного мозга, где оно является результатом увеличения количества корковых колонок [50].
- Соответственно увеличению объема коры больших полушарий головного мозга увеличивается число корковых областей [33].
- Количество вложенных уровней организации нейрональной архитектуры мозга и коннектома мозга увеличивается [6], в частности, с нелинейным увеличением белого вещества (то есть дальнодействующей связанностью аксонов).
- Сетевая архитектура «ядро-периферия» мозга приматов развивается у людей, формируя «глобальное нейронное рабочее пространство» [21].
- Уникальной особенностью человеческого мозга является продление его постнатального развития до 15 лет и даже дольше, в течение которых размер мозга увеличивается более чем в 5 раз. В этот период происходят значительные эпигенетические процессы «отбора» синапсов и коннектомной реорганизации. Как следствие, в конце детства происходит потеря общего числа сформированных синапсов [41].
- Между различными социальными группами происходит значительная культурная диверсификация связей мозга [29].

Все перечисленные изменения возникают в мозге как следствие, по-видимому, всего лишь нескольких генетических регуляторных событий, различающих людей и других приматов [32, 65]. Предполагается, что эти изменения происходят на основе уже сформированного набора генетических механизмов – «генетической оболочки», разделяемой между приматами-предками современного человека и современным Homo sapiens [50]. Следовательно, наиболее вероятное эволюционное событие, приведшее к резкому росту когнитивных способностей человека, это – изменение в регуляции генов. В соответствии с этим было установлено, что в человеческом геноме происходит дупликации ряда генов, часть из которых имеет решающее влияние на развитие коры больших полушарий головного мозга. Среди них NOTCH2NL, ARHGAP11B или SRGAP2, которые связывают с развитием коры больших полушарий [16, 27, 44, 63]. Среди других кандидатов на роль ключевых для эволюции генов можно отметить MCPH1 и MCPH5, которые регулируют количество симметричных делений нейробластов и контролируют размер мозга [20]. Примечательно, что сверхэкспрессия человеческого MCPH1 у трансгенных макак-резусов приводила к явной задержке созревания нейронов и миелинизации, а также к увеличению относительного объема серого вещества и рабочей памяти [56]. На основании этих данных увеличение количества повторов генов рассматривается как наиболее вероятная мишень положительного отбора, связанного с изменениями мозга по человеческому образцу [40].

Существенное увеличение количества нейронов человеческого мозга имеет несколько последствий для связанности коры больших полушарий человека. На фундаментальном уровне сравнительные исследования связанности демонстрируют, что синаптическая связанность нейронов не масштабируется пропорционально общему количеству нейронов, а вместо этого остается в значительной степени постоянной в мозге разного размера из-за ограничений объема [61]. Следовательно, общая плотность сети уменьшается в больших по размеру мозгах [35]. Это означает, что средняя клеточная связанность (количество синапсов по отношению к количеству нейронов) в человеческом мозге намного меньше, чем в мозге меньшего размера [10]. Более того, длина проекций нейронов, увеличиваясь в абсолютном выражении, становится относительно короче в более крупном мозге [39]. Таким образом, общая

тенденция по сравнению с другими мозгами состоит в том, что сеть человеческого мозга является более разреженной и более локально связанной и, следовательно, менее прочной в глобальном масштабе.

Гипотеза о роли изменений коннектома мозга как основного эволюционного события, отличающего человека от других приматов, предполагает, что именно изменения в архитектуре мозговой связанности мозга могут объяснить взрывной рост когнитивных способностей человека. Так, высокая степень разреженности человеческого коннектома имеет функциональные преимущества, приводя к увеличению функциональной специализации различных областей и разделению и стабилизации локальных репрезентаций паттернов в мозге. Частный случай такой специализации – относительная разреженность межполушарных связей из-за ограничений объема белого вещества, приведшая к полушарной специализации корковых областей, особенно в отношении языка [31]. Относительно низкая плотность связей в человеческом мозге также ассоциируется с более высокими характеристиками модулярности сетей, в том числе на разных иерархических уровнях организации мозга, от отдельных нейронов до крупных нейронных колонок и гиперколонок коры больших полушарий [59]. Как правило, высокая степень модулярности является фундаментальным аспектом распределенных, но эффективно интегрированных вычислений, уравновешивая локальную интеграцию (внутри модулей) с глобальной сегрегацией (по модулям). Тем не менее, несмотря на продуктивность гипотезы о роли изменений в коннектоме мозга человека как основного эволюционного события, конкретные генетические «регуляторные события», которые на самом деле определили эти изменения, еще предстоит однозначно идентифицировать.

Заключение

В целом, проведенный нами обзор свидетельствует о значительном вкладе генетических факторов в индивидуальные различия в структурной и функциональной коннективности мозга. При этом молекулярно-генетические исследования указывают на полигенную природу мозговой связанности, а также на различия в генетической архитектуре как анатомических и функциональных сетей мозга, так и отдельных функциональных подсетей. В обзоре подчеркивается, что генетические варианты, ассоциирующиеся с характеристиками мозговой связанности, имеют отношение также и к другим поведенческим фенотипам, в первую очередь, к особенностям когнитивной сферы. На основании всех рассмотренных данных обсуждается гипотеза о роли изменений в коннективности мозга в человеческой эволюции.

Литература

1. *Адамович Т.В.* Интеграция и сегрегация в функциональных сетях головного мозга. // Теоретическая и экспериментальная психология. – 2020. – Т. 13. – № 3. – С. 86–110.
2. *Фекличева И.В., Чипеева Н.А., Захаров И.М., Исматуллина В.И., Масленникова Е.П., Табуева А.О., Солдатова Е.Л., Малых С.Б.* Взаимосвязь интеллекта и функциональной связанности мозга в состоянии покоя // Теоретическая и экспериментальная психология. – 2020. – Т. 13. – № 3. – С. 65–78.
3. *Захаров И.М., Малых С.Б.* Исследования структурных характеристик мозга в психогенетике // Российский психологический журнал. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 17–35.
4. *Малых С.Б., Егорова М.С., Мешкова Т.А.* Основы психогенетики. – М.: Эпидавр, 1998. – 744 с.
5. *Adhikari B.M., Jahanshad N., Shukla D., Glahn D.C., Blangero J., Fox P.T., Reynolds R.C., Cox R.W., Fieremans E., Veraart J., Novikov D.S., Nichols T.E., Hong L.E., Thompson P.M., Kochunov P.* Comparison of heritability estimates on resting state fMRI connectivity phenotypes using the ENIGMA analysis pipeline // Human Brain Mapping. – 2018. – Vol. 39. – No. 12. – P. 4893–4902.
6. *Bassett D.S., Greenfield D.L., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R., Moore S.W., Bullmore E.T.* Efficient physical embedding of to-

pologically complex information processing networks in brains and computer circuits // PLOS Computational Biology. – 2010. – Vol. 6. – No. 4. – e1000748.

7. *Bauer K., Schomburg L., Heuer H., Schäfer M.K.-H.* Thyrotropin releasing hormone (TRH), the TRH-receptor and the TRH-degrading ectoenzyme; three elements of a peptidergic signalling system // Results Probl. Cell Differ. – 1999. – Vol. 26. – P. 13–42. doi:10.1007/978-3-540-49421-8_2.
8. *Bertolero M.A., Blevins A.S., Baum G.L., Gur R.C., Gur R.E., Roalf D.R., Satterthwaite T.D., Bassett D.S.* The network architecture of the human brain is modularly encoded in the genome // arXiv: Neurons and Cognition? 2019.
9. *Betzel R.F., Medaglia J.D., Kahn A.E., Soffer J., Schonhaut D.R., Bassett D.S.* Structural, geometric and genetic factors predict interregional brain connectivity patterns probed by electrocorticography // Nature Biomedical Engineering. – 2019. – Vol. 3. – No. 11. – P. 902–916.
10. *Bourgeois J.P.* Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex // Acta Paediatrica. – 1997. – Vol. 86. – No. S422. – P. 27–33.
11. *Boyle E.A., Li Y.I., Pritchard J.K.* An expanded view of complex traits: From polygenic to omnigenic // Cell. – 2017. – Vol. 169. – No. 7. – P. 1177–1186.
12. *Brouwer R.M., Klein M., Grasby K.L., Schnack H.G., Jahanshad N., Pol H.E.H., et al.* Dynamics of brain structure and its genetic architecture over the ifespan // bioRxiv, 2020. doi: 10.1101/2020.04.24.031138.
13. *Castiglioni V., Faedo A., Onorati M., Bocchi V.D., Li Z., Iennaco R., Vuono R., Bulfamante G.P., Muzio L., Martino G., Sestan N., Barker R.A., Cattaneo E.* Dynamic and cell-specific DACH1 expression in human neocortical and striatal development // Cerebral Cortex. – 2019. – Vol. 29. – No. 5. – P. 2115–2124.
14. *Changeux J.-P.* Climbing brain levels of organisation from genes to consciousness // Trends in Cognitive Sciences. – 2017. – Vol. 21. – No. 3. – P. 168–181.
15. *Changeux J.-P., Goulas A., Hilgetag C.C.* Feature article: A connectomic hypothesis for the hominization of the brain // Cerebral Cortex. – 2020. – bhaa365. doi: 10.1093/cercor/bhaa365.
16. *Charrier C., Joshi K., Coutinho-Budd J., Kim J.-E., Lambert N., de Marchena J., Jin W.-L., Vanderhaeghen P., Ghosh A., Sassa T., Polleux F.* Inhibition of SRGAP2 function by its human-specific paralogs induces neoteny during spine maturation // Cell. – 2012. – Vol. 149. – No. 4. – P. 923–935.
17. *Chen C.-H., Peng Q., Schork A.J., Lo M.-T., Fan C.-C., Wang Y., Desikan R.S., Bettella F., Hagler D.J., Westlye L.T., Kremen W.S., Jernigan T.L., Hellard S.L., Steen V.M., Espeseth T., Huentelman M., Håberg A.K., Agartz I., Djurovic S., Andreassen O.A., Schork N., Dale A.M.* Large-scale genomics unveil polygenic architecture of human cortical surface area // Nature Communications. – 2015. – Vol. 6. – No. 1. – Art. 7549. 7549. doi: 10.1038/ncomms8549.
18. *Colclough G.L., Smith S.M., Nichols T.E., Winkler A.M., Sotiropoulos S.N., Glasser M.F., Van Essen D.C., Woolrich M.W.* The heritability of multi-modal connectivity in human brain activity // eLife. – 2017. – Vol. 6. – e20178.
19. *Deary I.J., Penke L., Johnson W.* The neuroscience of human intelligence differences // Nature Reviews Neuroscience. – 2010. – Vol. 11. – No. 3. – P. 201–211.
20. *Dediu D., Ladd D.R.* Linguistic tone is related to the population frequency of the adaptive haplogroups of two brain size genes, ASPM and Microcephalin // PNAS. – 2007. – Vol. 104. – No. 26. – P. 10944–10949.
21. *Dehaene S., Changeux J.-P.* Experimental and theoretical approaches to conscious processing // Neuron. – 2011. – Vol. 70. – No. 2. – P. 200–227.
22. *de Pasquale F., Della Penna S., Snyder A.Z., Marzetti L., Pizzella V., Romani G.L., Corbetta M.* A cortical core for dynamic integration of functional networks in the resting human brain // Neuron. – 2012. – Vol. 74. – No. 4. – P. 753–764.
23. *Elliott L.T., Sharp K., Alfaro-Almagro F., Douaud G., Miller K., Marchini J., Smith S.* The genetic basis of human brain structure and function: 1,262 genome-wide associations found from 3,144 GWAS of multimodal brain imaging phenotypes from 9,707 UK Biobank participants // bioRxiv, 2017. – 178806. doi: https://doi.org/10.1101/178806.
24. *Elliott L.T., Sharp K., Alfaro-Almagro F., Shi S., Miller K.L., Douaud G., Marchini J., Smith*

S.M. Genome-wide association studies of brain imaging phenotypes in UK Biobank // Nature. – 2018. – Vol. 562(7726). – P. 210–216.

25. *Elliott M.L., Knodt A.R., Cooke M., Kim M.J., Melzer T.R., Keenan R., Ireland D., Ramrakha S., Poulton R., Caspi A., Moffitt T.E., Hariri A.R.* General functional connectivity: Shared features of resting-state and task fMRI drive reliable and heritable individual differences in functional brain networks // NeuroImage. – 2019. – Vol. 189. – P. 516–532.
26. *Feng J., Chen C., Cai Y., Ye Z., Feng K., Liu J., Zhang L., Yang Q., Li A., Sheng J., Zhu B., Yu Z., Chen C., Dong Q., Xue G.* Partitioning heritability analyses unveil the genetic architecture of human brain multidimensional functional connectivity patterns // Human Brain Mapping. – 2020. – Vol. 41. – No. 12. – P. 3305–3317.
27. *Fiddes I.T., Lodewijk G.A., Mooring M., Bosworth C.M., Ewing A.D., Mantalas G.L., Novak A.M., Bout A. van den, Bishara A., Rosenkrantz J.L., Lorig-Roach R., Field A.R., Haeussler M., Russo L., Bhaduri A., Nowakowski T.J., Pollen A.A., Dougherty M.L., Nuttle X., Addor M.-C., Zwolinski S., Katzman S., Kriegstein A., Eichler E.E., Salama S.R., Jacobs F.M.J., Haussler D.* Human-specific NOTCH2NL genes affect Notch signaling and cortical neurogenesis // Cell. – 2018. – Vol. 173. – No. 6. – P. 1356–1369.e22. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.051.
28. *Fornito A., Zalesky A., Bassett D.S., Meunier D., Ellison-Wright I., Yücel M., Wood S.J., Shaw K., O'Connor J., Nertney D., Mowry B.J., Pantelis C., Bullmore E.T.* Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks // J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31. – No. 9. – P. 3261–3270.
29. *Friederici A.D.* Evolution of the neural language network // Psychon Bull. Rev. – 2017. – Vol. 24. – No. 1. – P. 41–47.
30. *Gallarda B.W., Bonanomi D., Müller D., Brown A., Alaynick W.A., Andrews S.E., Lemke G., Pfaff S.L., Marquardt T.* Segregation of axial motor and sensory pathways via heterotypic trans-axonal signaling // Science. – 2008. – Vol. 320. – No. 5873. – P. 233–236.
31. *Galuske R.A.W., Schlote W., Bratzke H., Singer W.* Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex // Science. – 2000. – Vol. 289. – No. 5486. – P. 1946–1949.
32. *Geschwind D.H., Rakic P.* Cortical evolution: Judge the brain by its cover // Neuron. – 2013. – Vol. 80. – No. 3. – P. 633–647.
33. *Glasser M.F., Coalson T.S., Robinson E.C., Hacker C.D., Harwell J., Yacoub E., Ugurbil K., Andersson J., Beckmann C.F., Jenkinson M., Smith S.M., Van Essen D.C.* A multi-modal parcellation of human cerebral cortex // Nature. – 2016. – Vol. 536. – No. 7615. – P. 171–178.
34. *Grasby K.L., Jahanshad N., Painter J.N., Colodro-Conde L., Bralten J., Group E.N.G. through M.-A.C. (ENIGMA) – Genetics working, et al.* The genetic architecture of the human cerebral cortex // Science. – 2020. – Vol. 367. – No. 6484. – eaay6690. doi: 10.1126/science.aay6690.
35. *Herculano-Houzel S.* The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain // Front. Hum. Neurosci. – 2009. – Vol. 3. – Art. 31. doi: 10.3389/neuro.09.031.2009.
36. *Heuvel M.P. van den, Soelen I.L.C. van, Stam C.J., Kahn R.S., Boomsma D.I., Hulshoff Pol H.E.* Genetic control of functional brain network efficiency in children // European Neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 23. – No. 1. – P. 19–23.
37. *Hillebrand A., Barnes G.R., Bosboom J.L., Berendse H.W., Stam C.J.* Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks: An atlas-based MEG beamformer solution // NeuroImage. – 2012. – Vol. 59. – No. 4. – P. 3909–3921.
38. *Hipp J.F., Hawellek D.J., Corbetta M., Siegel M., Engel A.K.* Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity // Nature Neuroscience. – 2012. – Vol. 15. – No. 6. – P. 884–890.
39. *Horvát S., Gămănuț R., Ercsey-Ravasz M., Magrou L., Gămănuț B., Essen D.C.V., Burkhalter A., Knoblauch K., Toroczkai Z., Kennedy H.* Spatial embedding and wiring cost constrain the functional layout of the cortical network of rodents and primates // PLOS Biology. – 2016. – Vol. 14. – No. 7. e1002512.
40. *Hsieh P., Vollger M.R., Dang V., Porubsky D., Baker C., Cantsilieris S., Hoekzema K., Lewis A.P., Munson K.M., Sorensen M., Kronenberg Z.N., Murali S., Nelson B.J., Chiatante G., Maggiolini F.A.M., Blanché H., Underwood J.G.,*

Antonacci F., Deleuze J.-F., Eichler E.E. Adaptive archaic introgression of copy number variants and the discovery of previously unknown human genes // Science. – 2019. – Vol. 366. – No. 6463. – eaax2083. doi: 10.1126/science.aax2083.
41. *Huttenlocher P.R., Dabholkar A.S.* Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex // Journal of Comparative Neurology. – 1997. – Vol. 387. – No. 2. – P. 167–178.
42. *Jahanshad N., Zhan L., Bernstein M.A., Borowski B.J., Jack C.R., Toga A.W., Thompson P.M.* Diffusion tensor imaging in seven minutes: Determining trade-offs between spatial and directional resolution / In 2010 7th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. ISBI 2010 – Proceedings, 2010. – P. 1161–1164. https://doi.org/10.1109/ISBI.2010.5490200.
43. *Jansen A.G., Mous S.E., White T., Posthuma D., Polderman T.J.C.* What twin studies tell us about the heritability of brain development, morphology, and function: A review // Neuropsychology Review. – 2015. – Vol. 1. – No. 25. – P. 27–46.
44. *Kalebic N., Gilardi C., Albert M., Namba T., Long K.R., Kostic M., Langen B., Huttner W.B.* Human-specific ARHGAP11B induces hallmarks of neocortical expansion in developing ferret neocortex // eLife. – 2018. – Vol. 7. – e41241. doi: 10.7554/eLife.41241.
45. *Krapohl E., Plomin R.* Genetic link between family socioeconomic status and children's educational achievement estimated from genome-wide SNPs // Molecular Psychiatry. – 2016. – Vol. 21. – No. 3. – P. 437–443.
46. *Liu T.T., Nalci A., Falahpour M.* The global signal in fMRI: Nuisance or Information? // NeuroImage. – 2017. – Vol. 150. – P. 213–229.
47. *Medland S., Grasby K.L., Jahanshad N., Painter J.N., Colodro-Conde L., Bralten J., Hibar D.P., Lind P.A., Pizzagalli F., Thomopoulos S.I., Stein J.L., Franke B., Martin N.G., Thompson P.* Ten years of enhancing neuro-imaging genetics through meta-analysis: An overview from the ENIGMA Genetics Working Group [published online ahead of print] // Hum. Brain Mapp. – 2020. doi: 10.1002/hbm.25311.
48. *Nagy V., Cole T., Campenhout C.V., Khoung T.M., Leung C., Vermeiren S., Novatchkova M., Wenzel D., Cikes D., Polyansky A.A., Kozieradzki I., Meixner A., Bellefroid E.J., Neely G.G., Penninger J.M.* The evolutionarily conserved transcription factor PRDM12 controls sensory neuron development and pain perception // Cell Cycle. – 2015. – Vol. 14. – No. 12. – P. 1799–1808.
49. *Pasquale F. de, Della Penna S., Sporns O., Romani G.L., Corbetta M.* A dynamic core network and global efficiency in the resting human brain // Cerebral Cortex. – 2016. – Vol. 26. – No. 10. – P. 4015–4033.
50. *Rakic P.* Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology // Nature Reviews Neuroscience. – 2009. – Vol. 10. – No. 10. – P. 724–735.
51. *Schoffelen J.-M., Gross J.* Source connectivity analysis with MEG and EEG // Human Brain Mapping. – 2009. – Vol. 30. – No. 6. – P. 1857–1865.
52. *Schultz D.H., Cole M.W.* Higher intelligence is associated with less task-related brain network reconfiguration // J. Neurosci. – 2016. – Vol. 36. – No. 33. – P. 8551–8561.
53. *Shen K.-K., Rose S., Fripp J., McMahon K.L., Zubicaray G.I. de, Martin N.G., Thompson P.M., Wright M.J., Salvado O.* Investigating brain connectivity heritability in a twin study using diffusion imaging data // NeuroImage. – 2014. – Vol. 100. – P. 628–641.
54. *Shi G., Yue G., Zhou R.* EphA3 functions are regulated by collaborating phosphotyrosine residues // Cell Research. – 2010. – Vol. 20. – No. 11. – P. 1263–1275.
55. *Shi L., Luo X., Jiang J., Chen Y., Liu C., Hu T., Li M., Lin Q., Li Y., Huang J., Wang H., Niu Y., Shi Y., Styner M., Wang J., Lu Y., Sun X., Yu H., Ji W., Su B.* Transgenic rhesus monkeys carrying the human MCPH1 gene copies show human-like neoteny of brain development // National Science Review. – 2019. – Vol. 6. – No. 3. – P. 480–493.
56. *Shi L., Su B.* A transgenic monkey model for the study of human brain evolution // Zool. Res. – 2019. – Vol. 40. – No. 3. – P. 236–238.
57. *Sinclair B., Hansell N.K., Blokland G.A.M., Martin N.G., Thompson P.M., Breakspear M., Zubicaray G.I. de, Wright M.J., McMahon K.L.* Heritability of the network architecture of intrinsic brain functional connectivity // NeuroImage. – 2015. – Vol. 121. – P. 243–252.
58. *Smith K., Bastin M.E., Cox S.R., Valdés Hernández M.C., Wiseman S., Escudero J., Sudlow C.* Hierarchical complexity of the adult

human structural connectome // NeuroImage. – 2019. – Vol. 191. – P. 205–215.
59. *Smith V., Mitchell D.J., Duncan J.* Role of the default mode network in cognitive transitions // Cerebral Cortex. – 2018. – Vol. 28. – No. 10. – P. 3685–3696.
60. *Soheili-Nezhad S., Beckmann C.F., Sprooten E.* Independent genomic sources of brain structure and function // bioRxiv. – 2021. doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.06.425535.
61. *Striedter G.F.* Principles of brain evolution. – Sunderland, MA, US: Sinauer Associates, 2005. xii, 436 c.
62. *Strike L.T., Couvy-Duchesne B., Hansell N.K., Cuellar-Partida G., Medland S.E., Wright M.J.* Genetics and Brain Morphology // Neuropsychology Review. – 2015. – Vol. 25. – No. 1. – P. 63–96.
63. *Suzuki I.K., Gacquer D., Van Heurck R., Kumar D., Wojno M., Bilheu A., Herpoel A., Lambert N., Cheron J., Polleux F., Detours V., Vanderhaeghen P.* Human-Specific NOTCH2NL Genes Expand Cortical Neurogenesis through Delta/Notch Regulation // Cell. – 2018. – Vol. 173. – No. 6. – P. 1370–1384.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.067.
64. *Vallender E.J.* How brains are built: Genetics and evolution // Brain Behav. Evol. – 2013. – Vol. 81. – No. 2. – P. 71–73.
65. *Vallender E.J.* Chapter 1 – Genetics of human brain evolution / Progress in Brain Research Evolution of the Human Brain: From Matter to Mind. Ed. By M.A. Hofman. – Elsevier, 2019. – P. 3–39.
66. *Van Essen D.C., Smith S.M., Barch D.M., Behrens T.E.J., Yacoub E., Ugurbil K.* The WU-Minn Human Connectome Project: An overview // NeuroImage. – 2013. – Vol. 80. – P. 62–79.
67. *Xie L., Amico E., Salama P., Wu Y., Fang S., Sporns O., Saykin A.J., Goñi J., Yan J., Shen L.* Heritability Estimation of Reliable Connectomic Features / Connectomics in NeuroImaging Lecture Notes in Computer Science. G. Wu, I. Rekik, M.D. Schirmer, A.W. Chung, B. Munsell (Eds.). – Cham: Springer International Publishing, 2018. – P. 58–66.
68. *Yang J., Lee S.H., Goddard M.E., Visscher P.M.* GCTA: A tool for genome-wide complex trait analysis // The American Journal of Human Genetics. – 2011. – Vol. 88. – No. 1. – P. 76–82.
69. *Yu Q., Chen J., Du Y., Sui J., Damaraju E., Turner J.A., Erp T.G.M. van, Macciardi F., Belger A., Ford J.M., McEwen S., Mathalon D.H., Mueller B.A., Preda A., Vaidya J., Pearlson G.D., Calhoun V.D.* A method for building a genome-connectome bipartite graph model // Journal of Neuroscience Methods. – 2019. – Vol. 320. – P. 64–71.
70. *Zhong S., Wei L., Zhao C., Yang L., Di Z., Francks C., Gong G.* Interhemispheric relationship of genetic influence on human brain connectivity // Cerebral Cortex. – 2021. – Vol. 31. – No. 1. – P. 77–88.
71. *Zuo X.-N., Kelly C., Adelstein J.S., Klein D.F., Castellanos F.X., Milham M.P.* Reliable intrinsic connectivity networks: Test-retest evaluation using ICA and dual regression approach // NeuroImage. – 2010. – Vol. 49. – No. 3. – P. 2163–2177.

References

1. Adamovich TV. Integratsiya i segregatsiya v funktsional'nykh setyakh golovnogo mozga.. Teoreticheskaya i eksperimental'naya psikhologiya 2020; 13(3):86–110 (in Russian).
2. Feklicheva IV, Chipeyeva NA, Zakharov IM, Ismatullina VI, Maslennikova YeP, Tabuyeva AO, Soldatova YeL, Malykh SB. Vzaimosvyaz' intellekta i funktsional'noy svyazannosti mozga v sostoyanii pokoya. Teoreticheskaya i eksperimental'naya psikhologiya 2020; 13(3):65–78 (in Russian).
3. Zakharov IM, Malykh SB. Issledovaniya strukturnykh kharakteristik mozga v psikhogenetike. Rossiyskiy psikhologicheskiy zhurnal 2020; 17(2):17–35 (in Russian).
4. Malykh SB, Yegorova MS, Meshkova TA. Osnovy psikhogenetiki. Moscow: Epidavr, 1998: 744 (in Russian).
5. Adhikari BM, Jahanshad N, Shukla D, Glahn DC, Blangero J, Fox PT, Reynolds RC, Cox RW, Fieremans E, Veraart J, Novikov DS, Nichols TE, Hong LE, Thompson PM, Kochunov P. Comparison of heritability estimates on resting state fMRI connectivity phenotypes using the ENIGMA analysis pipeline. Human Brain Mapping 2018; 39(12):4893–4902.
6. Bassett DS, Greenfield DL, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Moore SW, Bullmore ET. Efficient physical embedding of topologically

complex information processing networks in brains and computer circuits. PLOS Computational Biology 2010; 6(4):e1000748.
7. Bauer K, Schomburg L, Heuer H, Schäfer MK-H. Thyrotropin releasing hormone (TRH), the TRH-receptor and the TRH-degrading ectoenzyme; three elements of a peptidergic signalling system. Results Probl Cell Differ 1999; 26:13–42. doi:10.1007/978-3-540-49421-8_2.
8. Bertolero MA, Blevins AS, Baum GL, Gur RC, Gur RE, Roalf DR, Satterthwaite TD, Bassett DS. The network architecture of the human brain is modularly encoded in the genome. arXiv: Neurons and Cognition? 2019.
9. Betzel RF, Medaglia JD, Kahn AE, Soffer J, Schonhaut DR, Bassett DS. Structural, geometric and genetic factors predict interregional brain connectivity patterns probed by electrocorticography. Nature Biomedical Engineering 2019; 3(11):902–916.
10. Bourgeois JP. Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex. Acta Paediatrica 1997; 86(S422):27–33.
11. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK. An expanded view of complex traits: From polygenic to omnigenic. Cell 2017; 169(7):1177–1186.
12. Brouwer RM, Klein M, Grasby KL, Schnack HG, Jahanshad N, Pol HEH, et al. Dynamics of brain structure and its genetic architecture over the ifespan. bioRxiv, 2020. doi: 10.1101/2020.04.24.031138.
13. Castiglioni V, Faedo A, Onorati M, Bocchi VD, Li Z, Iennaco R, Vuono R, Bulfamante GP, Muzio L, Martino G, Sestan N, Barker RA, Cattaneo E. Dynamic and cell-specific DACH1 expression in human neocortical and striatal development. Cerebral Cortex 2019; 29(5):2115–2124.
14. Changeux J-P. Climbing brain levels of organisation from genes to consciousness. Trends in Cognitive Sciences 2017; 21(3):168–181.
15. Changeux J-P, Goulas A, Hilgetag CC. Feature article: A connectomic hypothesis for the hominization of the brain. Cerebral Cortex 2020: bhaa365. doi: 10.1093/cercor/bhaa365.
16. Charrier C, Joshi K, Coutinho-Budd J, Kim J-E, Lambert N, de Marchena J, Jin W-L, Vanderhaeghen P, Ghosh A, Sassa T, Polleux F. Inhibition of SRGAP2 function by its human-specific paralogs induces neoteny during spine maturation. Cell 2012; 149(4):923–935.
17. Chen C-H, Peng Q, Schork AJ, Lo M-T, Fan C-C, Wang Y, Desikan RS, Bettella F, Hagler DJ, Westlye LT, Kremen WS, Jernigan TL, Hellard SL, Steen VM, Espeseth T, Huentelman M, Håberg AK, Agartz I, Djurovic S, Andreassen OA, Schork N, Dale AM. Large-scale genomics unveil polygenic architecture of human cortical surface area. Nature Communications 2015; 6(1): 7549. 7549. doi: 10.1038/ncomms8549.
18. Colclough GL, Smith SM, Nichols TE, Winkler AM, Sotiropoulos SN, Glasser MF, Van Essen DC, Woolrich MW. The heritability of multi-modal connectivity in human brain activity. eLife 2017; 6: e20178.
19. Deary IJ, Penke L, Johnson W. The neuroscience of human intelligence differences. Nature Reviews Neuroscience 2010; 11(3):201–211.
20. Dediu D, Ladd DR. Linguistic tone is related to the population frequency of the adaptive haplogroups of two brain size genes, ASPM and Microcephalin. PNAS 2007; 104(26):10944–10949.
21. Dehaene S, Changeux J-P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. Neuron 2011; 70(2):200–227.
22. de Pasquale F, Della Penna S, Snyder AZ, Marzetti L, Pizzella V, Romani GL, Corbetta M. A cortical core for dynamic integration of functional networks in the resting human brain. Neuron 2012; 74(4):753–764.
23. Elliott LT, Sharp K, Alfaro-Almagro F, Douaud G, Miller K, Marchini J, Smith S. The genetic basis of human brain structure and function: 1,262 genome-wide associations found from 3,144 GWAS of multimodal brain imaging phenotypes from 9,707 UK Biobank participants. bioRxiv, 2017; 178806. doi: https://doi.org/10.1101/178806.
24. Elliott LT, Sharp K, Alfaro-Almagro F, Shi S, Miller KL, Douaud G, Marchini J, Smith SM. Genome-wide association studies of brain imaging phenotypes in UK Biobank. Nature 2018; 562(7726):210–216.
25. Elliott ML, Knodt AR, Cooke M, Kim MJ, Melzer TR, Keenan R, Ireland D, Ramrakha S, Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Hariri AR. General functional connectivity: Shared features of resting-state and task fMRI drive reliable and heritable individual differences in functional brain networks. NeuroImage 2019; 189:516–532.

26. Feng J, Chen C, Cai Y, Ye Z, Feng K, Liu J, Zhang L, Yang Q, Li A, Sheng J, Zhu B, Yu Z, Chen C, Dong Q, Xue G. Partitioning heritability analyses unveil the genetic architecture of human brain multidimensional functional connectivity patterns. Human Brain Mapping 2020; 41(12):3305–3317.
27. Fiddes IT, Lodewijk GA, Mooring M, Bosworth CM, Ewing AD, Mantalas GL, Novak AM, Bout A van den, Bishara A, Rosenkrantz JL, Lorig-Roach R, Field AR, Haeussler M, Russo L, Bhaduri A, Nowakowski TJ, Pollen AA, Dougherty ML, Nuttle X, Addor M-C, Zwolinski S, Katzman S, Kriegstein A, Eichler EE, Salama SR, Jacobs FMJ, Haussler D. Human-specific NOTCH2NL genes affect Notch signaling and cortical neurogenesis. Cell 2018; 173(6):1356–1369.e22. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.051.
28. Fornito A, Zalesky A, Bassett DS, Meunier D, Ellison-Wright I, Yücel M, Wood SJ, Shaw K, O'Connor J, Nertney D, Mowry BJ, Pantelis C, Bullmore ET. Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks. J Neurosci 2011; 31(9):3261–3270.
29. Friederici AD. Evolution of the neural language network. Psychon Bull Rev 2017; 24(1):41–47.
30. Gallarda BW, Bonanomi D, Müller D, Brown A, Alaynick WA, Andrews SE, Lemke G, Pfaff SL, Marquardt T. Segregation of axial motor and sensory pathways via heterotypic trans-axonal signaling. Science 2008; 320(5873):233–236.
31. Galuske RAW, Schlote W, Bratzke H, Singer W. Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. Science 2000; 289(5486):1946–1949.
32. Geschwind DH, Rakic P. Cortical evolution: Judge the brain by its cover. Neuron 2013; 80(3):633–647.
33. Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, Hacker CD, Harwell J, Yacoub E, Ugurbil K, Andersson J, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM, Van Essen DC. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. Nature 2016; 536(7615):171–178.
34. Grasby KL, Jahanshad N, Painter JN, Colodro-Conde L, Bralten J, Group ENG through M-AC (ENIGMA) – Genetics working, et al. The genetic architecture of the human cerebral cortex. Science 2020; 367(6484): eaay6690. doi: 10.1126/science.aay6690.
35. Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. Front. Hum. Neurosci 2009; 3:31. doi: 10.3389/neuro.09.031.2009.
36. Heuvel MP van den, Soelen ILC van, Stam CJ, Kahn RS, Boomsma DI, Hulshoff Pol HE. Genetic control of functional brain network efficiency in children. European Neuropsychopharmacology 2013; 23(1):19–23.
37. Hillebrand A, Barnes GR, Bosboom JL, Berendse HW, Stam CJ. Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks: An atlas-based MEG beamformer solution. NeuroImage 2012; 59(4):3909–3921.
38. Hipp JF, Hawellek DJ, Corbetta M, Siegel M, Engel AK. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. Nature Neuroscience 2012; 15(6):884–890.
39. Horvát S, Gămănuț R, Ercsey-Ravasz M, Magrou L, Gămănuț B, Essen DCV, Burkhalter A, Knoblauch K, Toroczkai Z, Kennedy H. Spatial embedding and wiring cost constrain the functional layout of the cortical network of rodents and primates. PLOS Biology 2016; 14(7):e1002512.
40. Hsieh P, Vollger MR, Dang V, Porubsky D, Baker C, Cantsilieris S, Hoekzema K, Lewis AP, Munson KM, Sorensen M, Kronenberg ZN, Murali S, Nelson BJ, Chiatante G, Maggiolini FAM, Blanché H, Underwood JG, Antonacci F, Deleuze J-F, Eichler EE. Adaptive archaic introgression of copy number variants and the discovery of previously unknown human genes. Science 2019; 366(6463):eaax2083. doi: 10.1126/science.aax2083.
41. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. Journal of Comparative Neurology 1997; 387(2):167–178.
42. Jahanshad N, Zhan L, Bernstein MA, Borowski BJ, Jack CR, Toga AW, Thompson PM. Diffusion tensor imaging in seven minutes: Determining trade-offs between spatial and directional resolution. In 2010 7th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. ISBI 2010 – Proceedings, 2010:1161–1164. https://doi.org/10.1109/ISBI.2010.5490200.
43. Jansen AG, Mous SE, White T, Posthuma D, Polderman TJC. What twin studies tell us

about the heritability of brain development, morphology, and function: A review. Neuropsychology Review 2015; 1(25):27–46.
44. Kalebic N, Gilardi C, Albert M, Namba T, Long KR, Kostic M, Langen B, Huttner WB. Human-specific ARHGAP11B induces hallmarks of neocortical expansion in developing ferret neocortex. eLife 2018; 7:e41241. doi: 10.7554/eLife.41241.
45. Krapohl E, Plomin R. Genetic link between family socioeconomic status and children's educational achievement estimated from genome-wide SNPs. Molecular Psychiatry 2016; 21(3):437–443.
46. Liu TT, Nalci A, Falahpour M. The global signal in fMRI: Nuisance or Information? NeuroImage 2017; 150:213–229.
47. Medland S, Grasby KL, Jahanshad N, Painter JN, Colodro-Conde L, Bralten J, Hibar DP, Lind PA, Pizzagalli F, Thomopoulos SI, Stein JL, Franke B, Martin NG, Thompson P. Ten years of enhancing neuro-imaging genetics through meta-analysis: An overview from the ENIGMA Genetics Working Group [published online ahead of print]. Hum Brain Mapp 2020; doi: 10.1002/hbm.25311.
48. Nagy V, Cole T, Campenhout CV, Khoung TM, Leung C, Vermeiren S, Novatchkova M, Wenzel D, Cikes D, Polyansky AA, Kozieradzki I, Meixner A, Bellefroid EJ, Neely GG, Penninger JM. The evolutionarily conserved transcription factor PRDM12 controls sensory neuron development and pain perception. Cell Cycle 2015; 14(12):1799–1808.
49. Pasquale F de, Della Penna S, Sporns O, Romani GL, Corbetta M. A dynamic core network and global efficiency in the resting human brain. Cerebral Cortex 2016; 26(10):4015–4033.
50. Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. Nature Reviews Neuroscience 2009; 10(10):724–735.
51. Schoffelen J-M, Gross J. Source connectivity analysis with MEG and EEG. Human Brain Mapping 2009; 30(6):1857–1865.
52. Schultz DH, Cole MW. Higher intelligence is associated with less task-related brain network reconfiguration. J Neurosci 2016; 36(33):8551–8561.
53. Shen K-K, Rose S, Fripp J, McMahon KL, Zubicaray GI de, Martin NG, Thompson PM, Wright MJ, Salvado O. Investigating brain connectivity heritability in a twin study using diffusion imaging data. NeuroImage 2014; 100:628–641.
54. Shi G, Yue G, Zhou R. EphA3 functions are regulated by collaborating phosphotyrosine residues. Cell Research 2010; 20(11):1263–1275.
55. Shi L, Luo X, Jiang J, Chen Y, Liu C, Hu T, Li M, Lin Q, Li Y, Huang J, Wang H, Niu Y, Shi Y, Styner M, Wang J, Lu Y, Sun X, Yu H, Ji W, Su B. Transgenic rhesus monkeys carrying the human MCPH1 gene copies show human-like neoteny of brain development. National Science Review 2019; 6(3):480–493.
56. Shi L, Su B. A transgenic monkey model for the study of human brain evolution. Zool Res 2019; 40(3):236–238.
57. Sinclair B, Hansell NK, Blokland GAM, Martin NG, Thompson PM, Breakspear M, Zubicaray GI de, Wright MJ, McMahon KL. Heritability of the network architecture of intrinsic brain functional connectivity. NeuroImage 2015; 121:243–252.
58. Smith K, Bastin ME, Cox SR, Valdés Hernández MC, Wiseman S, Escudero J, Sudlow C. Hierarchical complexity of the adult human structural connectome. NeuroImage 2019; 191:205–215.
59. Smith V, Mitchell DJ, Duncan J. Role of the default mode network in cognitive transitions. Cerebral Cortex 2018; 28(10):3685–3696.
60. Soheili-Nezhad S, Beckmann CF, Sprooten E. Independent genomic sources of brain structure and function. bioRxiv 2021; doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.06.425535.
61. Striedter GF. Principles of brain evolution. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates, 2005. xii, 436.
62. Strike LT, Couvy-Duchesne B, Hansell NK, Cuellar-Partida G, Medland SE, Wright MJ. Genetics and Brain Morphology. Neuropsychology Review 2015; 25(1):63–96.
63. Suzuki IK, Gacquer D, Van Heurck R, Kumar D, Wojno M, Bilheu A, Herpoel A, Lambert N, Cheron J, Polleux F, Detours V, Vanderhaeghen P. Human-Specific NOTCH2NL Genes Expand Cortical Neurogenesis through Delta/Notch Regulation. Cell 2018; 173(6):1370–1384.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.067.
64. Vallender EJ. How brains are built: Genetics and evolution. Brain Behav Evol 2013; 81(2):71–73.

65. Vallender EJ. Chapter 1 – Genetics of human brain evolution. Progress in Brain Research Evolution of the Human Brain: From Matter to Mind. Ed By MA Hofman. Elsevier, 2019:3–39.
66. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TEJ, Yacoub E, Ugurbil K. The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. NeuroImage 2013; 80:62–79.
67. Xie L, Amico E, Salama P, Wu Y, Fang S, Sporns O, Saykin AJ, Goñi J, Yan J, Shen L. Heritability Estimation of Reliable Connectomic Features. Connectomics in NeuroImaging Lecture Notes in Computer Science. G Wu, I Rekik, MD Schirmer, AW Chung, B Munsell (Eds.). Cham: Springer International Publishing, 2018:58–66.
68. Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: A tool for genome-wide complex trait analysis. The American Journal of Human Genetics 2011; 88(1):76–82.
69. Yu Q, Chen J, Du Y, Sui J, Damaraju E, Turner JA, Erp TGM van, Macciardi F, Belger A, Ford JM, McEwen S, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Vaidya J, Pearlson GD, Calhoun VD. A method for building a genome-connectome bipartite graph model. Journal of Neuroscience Methods 2019; 320:64–71.
70. Zhong S, Wei L, Zhao C, Yang L, Di Z, Francks C, Gong G. Interhemispheric relationship of genetic influence on human brain connectivity. Cerebral Cortex 2021; 31(1):77–88.
71. Zuo X-N, Kelly C, Adelstein JS, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP. Reliable intrinsic connectivity networks: Test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. NeuroImage 2010; 49(3):2163–2177.

GENETIC MECHANISMS OF INDIVIDUAL DIFFERENCES IN BRAIN CONNECTIVITY

I.M. ZAKHAROV

Psychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow

This review demonstrates the significant contribution of genetic factors to individual differences in structural and functional brain connectivity. At the same time, molecular genetic studies indicate the polygenic nature of brain connectivity, as well as differences in the genetic architecture of both anatomical and functional brain networks and individual functional subnets. It is also emphasized that genetic variants associated with the characteristics of brain connectivity are associated with other behavioral phenotypes, primarily with the characteristics of the cognitive sphere. Based on all the data considered, a hypothesis about the role of changes in brain connectivity in human evolution is discussed.

Keywords: brain activity, structural brain connectivity, functional brain connectivity, individual differences, genetic mechanisms.

Address:
Zakharov I.M.
senior researcher at the laboratory of age psychogenetics
of the Psychological Institute of the RAE
E-mail: iliazaharov@gmail.com