

ОБЩАЯ ПСИХОЛОГИЯ GENERAL PSYCHOLOGY

«Исчезающая наследуемость» — новый парадокс в контексте старой проблемы

Марютина Т.М.,

*доктор психологических наук, профессор, зав. кафедрой дифференциальной психологии и психофизиологии
института психологии имени Л.С. Выготского, РГГУ, Москва, Россия,
t.m.mariutina@rambler.ru*

«Исчезающая наследуемость» — лингвистическая метафора, отражающая феномен рассогласования оценок влияния генотипа на функционирование психики в норме и патологии, которые фиксируются двумя разными методами: популяционным и молекулярно-генетическим. С одной стороны, в популяционных исследованиях лиц, состоящих в родстве (близнецы, сиблинги, родители—дети), при оценке их когнитивных и личностных особенностей были получены достаточно высокие значения основного статистического показателя — наследуемости. С другой стороны, в молекулярно-генетических исследованиях было установлено, что отдельные генетические полиморфизмы не могут объяснить большую часть наследуемости такого рода особенностей психики как в норме, так и при психических расстройствах. В статье рассматривается история вопроса, анализируются возможные причины возникновения данного феномена и пути выхода из сложившейся ситуации.

Ключевые слова: наследуемость, ген, геном, генетический полиморфизм, варианты аллелей, популяционные исследования.

Для цитаты:

Марютина Т.М. «Исчезающая наследуемость» — новый парадокс в контексте старой проблемы [Электронный ресурс] // Современная зарубежная психология. 2016. Т. 5. № 4. С. 5–12. doi:10.17759/jmfp.2016050401

For citation:

Mariutina T.M. «Missing heritability» — a new paradox in the context of an old problem [Elektronnyi resurs]. *Journal of Modern Foreign Psychology*, 2016. Vol. 5, no. 4, pp. 5–12. doi:10.17759/jmfp.2016050401 (In Russ., Abstr. in Engl.).

Введение

Словосочетание «старая проблема» в заглавии данной статьи подразумевает проблему соотношения генетического и средового в формировании индивидуально-психологических признаков человека в норме и патологии [4; 5; 25]. В XX в. был проведен целый ряд исследований, главным предметом изучения в которых служили показатели наследуемости этих признаков. По определению, наследуемость (heritability) — доля фенотипической изменчивости в популяции, обусловленная генетической изменчивостью (в отношении к определенному качественному или количественному признаку). Это статистический показатель, имеющий количественное выражение и получаемый эмпирическим путем при исследовании популяций (реально больших выборок) лиц, являющихся родственниками, т. е. имеющими частично общие гены. Наследуемость не следует путать с понятием «наследственность» (heredity), представляющим способность живых организмов передавать потомкам морфологические, физиологические и этологические признаки.

В ходе популяционных исследований, опирающихся на эмпирически получаемые показатели, был получен большой объем конкретных материалов. Эти работы подтвердили важную роль генетических факторов в межиндивидуальной вариативности общего интеллек-

та, отдельных способностей, темперамента, личности. Было установлено, что многие из психических расстройств также имеют наследственную основу [3; 4; 5; 16; 13]. Однако в последние годы на этом относительно уравновешенном фоне появились статьи с парадоксальным словосочетанием «исчезающая наследуемость» (missing heritability) [14; 26; 10; 21; 24]. Цель настоящей статьи — проанализировать содержание данного термина, выяснить причины и условия его возникновения и предполагаемые способы разрешения возникшего противоречия.

Основная часть

В 2003 г. официально был завершен проект по расшифровке генома человека. Термином «геном» в настоящее время обозначают полный состав ДНК клетки, т. е. совокупность всех генов и сопутствующих им компонентов. Принципы построения геномов и их структурно функциональную организацию изучает новая область знания — геномика. В отличие от традиционных задач психогенетики, задача геномики — идентификация конкретных генов и их роли в определении различных признаков человека, в том числе генов, отвечающих за вариативность высших психических функций в норме и при расстройствах психики [19].

Различия между этими двумя направлениями исследований роли генотипа и среды в происхождении психологических признаков представлены в табл. 1 [16]. Очевидно, что эти две ветви генетики различаются радикально, начиная от объекта исследования и кончая способами обработки и интерпретации данных. Модели количественной генетики характеризуют наследуемость (качество, которое нельзя оценить применительно к индивидууму), а модели генетики развития адресуются к изучению собственно наследственности как конкретному механизму передачи признаков в череде поколений.

Известно, что подавляющее большинство психологических признаков относится к категории количественных, а именно: измеряемых характеристик, которые различаются у разных индивидуумов по степени выраженности (например, коэффициент интеллекта). Такие фенотипы являются продуктом действия двух или более генов, поэтому их относят к полигенным эффектам. В отличие от моногенных, полигенные признаки не подчиняются законам Менделя. Эти признаки имеют континуально непрерывный характер и обычно варьируют с равномерным отклонением, изображаемым кривой нормального распределения.

Многие наследственные заболевания имеют полигенную природу; к таковым относятся шизофрения, аутизм, болезнь Альцгеймера и др. [3; 4; 5; 13]. Большинство фенотипических характеристик в этих случаях являются результатом взаимодействия множества генов и соответствующих локусов количественных признаков, сокращенно – ЛКП (Quantitative Trait Loci – QTLs). Последние являются участками ДНК, либо содержащими гены, либо сцепленными с генами, которые отвечают за тот или иной количественный признак.

Тем не менее, технологический прогресс, достигнутый в ходе реализации проекта «Геном человека», открыл новые возможности в плане идентификации генов, в том числе и для количественных признаков.

Одной из признанных стратегий поиска стало изучение генов-кандидатов, т. е. генов, потенциально ответственных за формирование конкретных признаков. В качестве примера эффективности такого подхода можно привести следующие данные.

Один из наиболее часто упоминаемых в этой связи генов – ген катехол-О-метилтрансферазы COMT, фермент, принимающий участие в разрушении медиаторов дофамина. Он играет ключевую роль в регуляции процесса передачи дофамина в префронтальной коре [1; 3; 7]. Ген расположен на хромосомном участке 22q11. В данном локусе обнаружен ряд полиморфизмов, среди которых *Val158Met*, ведущий к замене кодируемой аминокислоты, изучается наиболее интенсивно. В случае аллеля *Met* активность фермента в 3–4 раза ниже, чем в случае аллеля *Val*. Таким образом, носители аллеля *Met* предположительно отличаются более высокой активностью дофамина в префронтальной коре за счет его менее эффективного превращения в метаболиты под действием COMT [23]. Носители аллеля *Met*, как правило, успешнее выполняют когнитивные задачи, демонстрируют лучшие способности к чтению и пониманию прочитанного [7]. Была также установлена связь между полиморфизмом гена COMT и такой психологической характеристикой, как открытость опыту из пятифакторной модели личности [23]. Ген COMT далеко не единственный в списке генов-кандидатов, связываемых с психологическими признаками как в норме, так и в патологии [1; 3; 7; 8]. Этот перечень весьма значителен, однако в данном контексте важно другое: в исследованиях генов-кандидатов феномен исчезающей наследуемости не наблюдается.

Данный феномен был обнаружен при применении методов полногеномного анализа генетических ассоциаций сложных признаков (Genomewide association studies – GWAS) [4; 5; 11; 13]. При таком подходе для поиска локусов, контролирующих признак, использу-

Таблица 1

Характеристики двух типов генетических моделей [16]

Характеристика	Модели количественной генетики	Модели генетики развития
Объект исследования	Популяции	Индивидуумы
Изучаемый феномен	Свойства и их структура	Биологические системы и компоненты
Изучаемые аспекты развития	Индивидуальные различия	Нормативное развитие
Объяснительные структуры и механизмы	Генетические и средовые компоненты вариативности	Регуляторные механизмы, контролирующие экспрессию генов (транскрипцию, трансляцию)
Исследовательская методология	Статистический анализ индивидуальных различий	Лабораторные эксперименты, включающие генетические манипуляции
Учитывают ли модели действующие биологические процессы?	Нет	Да
Возможно ли математическое описание модели?	Да	Не обязательно

ется большое количество маркеров, охватывающих весь геном [6; 13]. Высокая наследуемость некоторых признаков психики и поведения, полученных при исследовании близнецов и приемных детей, дали основания предположить, что этот метод мог бы выявить многочисленные гены, оказывающие существенный эффект на психологические признаки.

Схема такого рода исследований носит стандартный характер. В них обычно сравнивают геномы группы лиц с психологическими особенностями (например, высокий уровень интеллекта или наличие какого-либо заболевания с геномами контрольной группы, т. е. аналогичных по возрасту, полу и другим признакам индивидуумов, не имеющих таких особенностей). Материалом для исследования являются образцы ДНК каждого участника исследования. У них измеряют интересующий параметр, секвенируют ДНК (т. е. считывают последовательность нуклеотидов в ДНК), и затем для каждого полиморфизма подсчитывается вероятность того, что этот полиморфизм статистически значимо влияет на выбранный параметр. Если удастся выявить совокупность аллелей, которые значимо чаще встречаются у людей с изучаемым признаком, то говорят, что такой вариант связан, или ассоциирован с ним. Таким образом, в отличие от методов, которые проверяют один или несколько конкретных участков генома, полногеномный поиск ассоциаций использует полную последовательность ДНК.

Предполагалось, что указанный метод позволяет обнаруживать ранее неизвестные гены, имеющие отношение к изучаемому признаку или заболеванию [1; 3; 5; 13; 14]. По этой причине Психиатрический консорциум полногеномного анализа (Psychiatric GWAS Consortium; PGC: <https://pgc.unc.edu/pgc/index.php>) поставил своей целью объединение многих исследований с целью идентификации надежных ассоциаций. С помощью *GWAS* предполагалось также установить связь между количественными признаками, в первую очередь уровнем интеллекта, и определенным *полиморфизмом* в ДНК [19; 20]. Первые результаты этих исследований казались обнадеживающими, так что к 1998 г. в некоторых газетах появились сообщения о том, что найдены «гены интеллекта» (например: *New York Times*. 1998. May 14th) [20].

Ранние предположения, однако, не нашли подтверждения в последующих исследованиях. В подавляющем большинстве случаев применительно к когнитивным способностям и психическим нарушениям выявленные ассоциации оказались малы, составляя только незначительную часть (<5%) от величины, предполагаемой на основе популяционных исследований наследуемости [4; 14; 19; 20].

Аналогичная картина фиксируется в генетической психиатрии [4; 5; 13]. Например, аутизм — заболевание с очень высоким вкладом наследственности, предположительно более 90%. Упоминается несколько десятков генов, наиболее значимо связанных с аутизмом. Но если сложить вместе эффект всех этих генов,

можно объяснить не более 5% дисперсии. 85% наследуемости не получает адекватного объяснения.

В этом и заключается феномен исчезающей наследуемости. Анализируя его истоки, исследователи указывают на мультифакторную природу данного явления [4; 14; 19] и называют в качестве причин следующие факторы.

1. Показатели наследуемости, полученные в исследованиях близнецов и приемных детей, возможно, были завышены. Причина в том, что наследуемость — статистический показатель, который оценивает генотип-средовые соотношения в популяции по принципу «здесь и сейчас». Изменения, которые претерпевает популяция (выборка) по своему составу и условиям существования обязательно влекут за собой изменение показателя наследуемости. Так, увеличение разнообразия среды должно привести к снижению наследуемости. Однако, как подчеркивает Р. Пломин [19], даже если наследуемость была искусственно завышена примерно в два раза и составляет 25% вместо 50%, все еще будет оставаться «зазор», потому что доля известных ассоциаций на сегодняшний день составляет менее 5% дисперсии и для распространенных заболеваний, и для количественных признаков.

2. Недостаточные разрешающие возможности метода полногеномного исследования. Не исключено, что существующая стандартная процедура не дает возможность вскрыть все ресурсы генома, участвующие в детерминации количественных признаков и ряда заболеваний. Допускается ряд усовершенствований метода в двух направлениях: со стороны биохимических основ и со стороны статистической обработки результатов [4; 6; 17].

Известно, что в полногеномном анализе широко используются так называемые однонуклеотидные полиморфизмы, далее ОНП (Single nucleotide polymorphism, SNP). Их особенность — отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С). Они применяются в генетическом картировании как маркеры с высоким разрешением, благодаря их количеству и стабильной преемственности в ряду поколений. Большое значение имеют ОНП в исследованиях разных групп испытуемых, поскольку их используют для сравнения участков генома между исследуемыми группами (экспериментальной и контрольной). Закономерно, что именно эта технология становится предметом усовершенствования. Модификация метода, предложенная в работе Дж. Эхрета с соавторами [6], включающая укрупнение единиц анализа в виде построения многопрофильного ОНП на основе линейной комбинации отдельных полиморфизмов, позволяет существенно улучшить результаты, повысить учитываемую долю влияния генов на изучаемые признаки и приблизиться к решению проблемы исчезновения наследуемости. Видимо, исследования в этом направлении будут продолжены.

3. Различия в частоте распространения аллелей. По степени встречаемости в популяциях полиморфные гены и аллели образуют своеобразный континуум, на одном полюсе которого широко распространенные и

известные варианты генов и аллелей, а на другом — редкие и, возможно, еще и неустановленные их варианты.

Вклад распространенных вариантов генов приводит к небольшим эффектам. В то же время редко встречающиеся варианты генов могут вносить более существенный вклад в детерминацию количественных признаков или заболеваний. Усилия большинства исследователей в основном сосредоточены на изучении общих генетических вариантов. Высказывается предположение, что какая-то часть исчезающей наследуемости связана с редкими генетическими вариантами [13; 21]. Однако исследование редких образцов представляет собой довольно сложную с методической точки зрения задачу, в первую очередь, в вопросе верификации и воспроизведения результатов и выводов, поэтому предлагается разрабатывать новые подходы к изучению таких вариантов [24].

Важно также подчеркнуть, что предположение, согласно которому низкочастотные варианты обязательно будут иметь значение в плане генетической детерминации признаков, не имеет под собой оснований. И уже есть исследования (на материале аутоиммунных заболеваний), результаты которых свидетельствуют об отсутствии связи между частотой встречаемости гена и степенью его влияния на признак [18].

4. Среди других возможных причин исчезновения наследуемости чаще всего упоминается эпистаз (взаимодействие генов, при котором активность одного гена находится под влиянием другого гена, неаллельного ему) [22; 12; 26]. Помимо этого, существенное влияние на механизм наследования оказывают условия среды, например, нарушение нормативных требований экологии в период вынашивания плода.

Возможность негенетических наследуемых влияний на фенотип вызывает большой интерес, поскольку выявляет дополнительный механизм наследственной изменчивости, а именно тот, который не обнаруживается в геномных исследованиях. Наследственные эпигенетические изменения были предложены в качестве объяснения исчезающей наследуемости. Однако необходимы молекулярно-генетические данные, чтобы окончательно определить важность эпистаза [19].

Наряду с этим определен вклад в обсуждение проблемы вносят и традиционные психогенетические исследования наследуемости. В структуре этого показателя принято выделять две составляющие: аддитивную и доминантную. Первая, определяемая как наследуемость в «узком» смысле слова, характеризует прямую передачу наследственных влияний от родителей к потомкам. Вторая составляющая — доминантная — отражает эффекты взаимодействия генов внутри генома (в том числе и эпистатические). Будучи объединены воедино, они образуют наследуемость в «широком» смысле слова. Предпринимались попытки установить, какой из двух компонентов генетической дисперсии (аддитивный или доминантный) в большей степени обнаруживает себя в исчезновении наследуемости [11;

10]. Оказалось, однако, что вклад доминантной дисперсии в общую картину полиморфизмов объясняет лишь небольшую часть фенотипической изменчивости комплексных черт и мало способствует решению проблемы исчезновения наследуемости в узком смысле [10].

Главный вывод исследований ассоциаций полногеномного анализа состоит в том, что эффект исчезновения наследуемости, вероятно, является результатом участия в генетической детерминации сложных признаков многих ДНК вариантов с небольшим эффектом действия; Возможно, существуют редкие варианты аллелей с большим эффектом действия, но они вряд ли будут главным источником наследуемости в популяции. Два практических следствия вытекают из вывода, что наследственность обусловлена многими ДНК-вариантами небольшого эффекта. Во-первых, будет трудно определить ассоциации ДНК с небольшим размером эффекта и еще труднее будет воспроизвести такие ассоциации. Во-вторых, поскольку варианты ДНК с небольшим эффектом действия установлены, их применение к исследованию развития потребует полигенных исследований, включающих в анализ сотни и тысячи генов [19; 15].

На этом фоне намечаются и принципиально новые подходы к изучению проблем генетической детерминации сложных признаков [2; 9; 21]. Исследования последнего десятилетия свидетельствуют о том, что подавляющее большинство фенотипических признаков человека (биохимических, физиологических, морфологических, поведенческих и т. д.) контролируются очень сложным образом. В основе формирования этих признаков лежат так называемые генные сети, т. е. группы координированно функционирующих генов, взаимодействующих друг с другом как через свои первичные продукты (РНК и белки), так и через разнообразные метаболиты и другие вторичные продукты функционирования самих сетей. Характерное свойство генных сетей, функционирующих в живых системах, состоит в том, что в них регуляторная компонента является ведущей, определяя режим их функционирования и, соответственно, процесс формирования признаков. Это касается как метаболической, так и генетической компоненты генных сетей и проявляется на каждом иерархическом уровне их организации [2].

Хотя общее понимание механизмов функционирования генов на основе законов биологии значительно улучшилось, постепенно становится ясно, что функции генома не могут быть полностью объяснены на основе отдельных генов и их ассоциаций. Гены и геном представляют различные уровни генетической организации со своими собственными системами кодирования; Гены — это только части кода, которые отвечают за белок и РНК, но геном кодирует структуру генетических сетей, которые определяются целым набором генов, хромосом и их топологических взаимодействий в клетке. Соответственно, генетический код ДНК предлагает ограниченное понимание функций генома [9].

С этой точки зрения, предлагается приступить к разработке теории генома, который предусматривает переход от исследований, ориентированных на изучение отдельных генов, к геномным исследованиям. Для того, чтобы совершить подобный переход необходимо признать важность создания новых технологических платформ для декодирования генома и исследования механизмов его функционирования как целого.

Заключение

Понятие «исчезающая наследуемость» фактически фиксирует кризис, возникший при изучении генетической детерминации сложных признаков около 10 лет назад. Суть кризиса в стабильно фиксируемом расхождении результатов оценки генетических влияний на изменчивость количественных признаков и источники происхождения многих заболеваний при

изучении их на двух разных уровнях анализа: молекулярно-генетическом и популяционном. Причины расхождения имеют многофакторную структуру. В этот ряд включают: искусственно возникающее превышение популяционных значений наследуемости; недостаточную точность полногеномного анализа, не позволяющую воспроизвести все тонкие механизмы генетической детерминации полигенного признака; преобладание в исследованиях часто встречающихся аллелей, вносящих незначительный вклад в генетическую детерминацию; наличие эпистатических эффектов и генотип-средового взаимодействия, а также ряд других возможных причин. В связи с вышесказанным рассматриваются новые пути для выхода из кризиса, предполагающие, в первую очередь, совершенствование существующих методов анализа и развитие новых подходов, прежде всего на уровне генома как целого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В., Голимбет В.Е. Гены и нейрофизиологические показатели когнитивных процессов: обзор исследований // Журнал высшей нервной деятельности. 2011. Т. 61. № 4. С. 389–401.
2. Генные сети [Электронный ресурс] / Н.А. Колчанов [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013. Т. 17. № 4/2. С. 833–850. URL: <http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/17-4/2/07Kolchanov.pdf> (дата обращения: 11.08.2016).
3. Григоренко Е.Л. Биологическая природа дислексии: краткий обзор литературы и примеры исследований [Электронный ресурс] // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2010. Т. 7. № 4. С. 20–44. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-priroda-disleksii-kratkiy-obzor-literatury-i-primery-issledovaniy> (дата обращения: 11.08.2016).
4. Ларцева А. От генома до поведения. Некоторые вопросы современной когнитивной генетики // Логос. 2014. Т. 97. № 1. С. 155–170.
5. Марютина Т.М. Эндофенотипы в психиатрической генетике: опыт десяти лет изучения: обзор литературы [Электронный ресурс] // Современная зарубежная психология. 2013. Т. 2. № 4. С. 45–58. URL: <http://psyjournals.ru/jmfp/2013/n4/65485.shtml> (дата обращения: 11.08.2016).
6. A Multi-SNP Locus-Association Method Reveals a Substantial Fraction of the Missing Heritability / G.B. Ehret [et al.] // The American Journal of Human Genetics. 2012. Vol. 91. № 5. P. 863–871. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.09.013
7. Barnett J.H., Scoriels L., Munafò M.R. Meta-Analysis of the Cognitive Effects of the Catechol-O-Methyltransferase Gene Val158/108Met Polymorphism // Biological Psychiatry. 2008. Vol. 64. № 2. P. 137–144. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.01.005
8. Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond / E.M. Tunbridge [et al.] // Biological Psychiatry. 2006. Vol. 60. № 2. P. 141–151. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.10.024
9. Decoding the genome beyond sequencing: The new phase of genomic research / H.H. Heng [et al.] // New Genomic Technologies and Applications. 2011. Vol. 98. № 4. P. 242–252. doi: 10.1016/j.ygeno.2011.05.008
10. Dominance Genetic Variation Contributes Little to the Missing Heritability for Human Complex Traits / Z. Zhu [et al.] // American Journal of Human Genetics. 2015. Vol. 96. № 3. P. 377–385. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.01.001
11. Dominant Genetic Variation and Missing Heritability for Human Complex Traits: Insights from Twin versus Genome-wide Common SNP Models / X. Chen [et al.] // The American Journal of Human Genetics. 2015. Vol. 97. № 5. P. 708–714. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.10.004
12. Epigenetic inheritance and the missing heritability / M. Trerotola [et al.] // Hum Genomics. 2015. Vol. 9. № 17. P. 1–12. doi: 10.1186/s40246-015-0041-3
13. Estimating Missing Heritability for Disease from Genome-wide Association Studies / S.H. Lee [et al.] // The American Journal of Human Genetics. 2011. Vol. 88. № 3. P. 294–305. doi:10.1016/j.ajhg.2011.02.002
14. Finding the missing heritability of complex diseases / T. Manolio [et al.] // Nature. 2009. Vol. 461. № 7265. P. 747–753. doi: 10.1038/nature08494
15. Five Years of GWAS Discovery / P.M. Visscher [et al.] // The American Journal of Human Genetics. 2012. Vol. 90. № 1. P. 7–24. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.029

16. *Goldsmith H.H.* Continuity of Personality. A Genetic Perspective // Continuities and Discontinuities in Development / eds. R.N. Emde, R.Y. Harmon. Boston, MA: Springer US, 1984. P. 403–414. doi: 10.1007/978-1-4613-2725-7
17. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease / E.E. Eichler [et al.] // *Nature Reviews Genetics*. 2010. Vol. 11. № 6. P. 446–450. doi:10.1038/nrg2809
18. Negligible impact of rare autoimmune-locus coding-region variants on missing heritability / K.A. Hunt [et al.] // *Nature*. 2013. Vol. 498. № 7453. P. 232–235. doi: 10.1038/nature12170
19. *Plomin R.* Child development and molecular genetics: 14 years later // *Child Development*. 2013. Vol. 84. № 1. P. 104–120. doi: 10.1111/j.1467-8624.2012.01757.x
20. *Richardson K.* The eclipse of heritability and the foundations of intelligence // *New Ideas in Psychology*. 2013. Vol. 31. № 2. P. 122–129. doi: 10.1016/j.newideapsych.2012.08.002
21. Searching for missing heritability: designing rare variant association studies / O. Zuk [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013. Vol. 111. № 4. P. 455–464. doi: 10.1073/pnas.1322563111
22. *Slatkin M.* Epigenetic Inheritance and the Missing Heritability Problem // *Genetics*. 2009. Vol. 182. № 3. P. 845–850. doi: 10.1534/genetics.109.102798
23. Sources of cognitive exploration: Genetic variation in the prefrontal dopamine system predicts Openness/Intellect / C.G. DeYoung [et al.] // *Journal of Research in Personality*. 2011. Vol. 45. № 4. P. 364–371. doi: 10.1016/j.jrp.2011.04.002
24. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability / O. Zuk [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. Vol. 109. № 4. P. 1193–1198. doi:10.1073/pnas.1119675109
25. Top 10 Replicated Findings From Behavioral Genetics / R. Plomin [et al.] // *Perspectives on Psychological Science*. 2016. Vol. 11. № 1. P. 3–23. doi: 10.1177/1745691615617439
26. *Visvikis-Siest S.* Gene-environment interactions and missing heritability // *Clinical Biochemistry*. 2013. Vol. 46. № 12. P. 1149. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.018

«Missing heritability» — a new paradox in the context of an old problem

Maryutina T.M.,

doctor of psychological sciences, professor, head of the chair of differential psychology and psychophysiology
in Psychology Institute named after L.S. Vygotsky, Russian State Humanitarian University, Moscow, Russia,
t.m.mariutina@rambler.ru

«Missing heritability» is a linguistic metaphor, reflecting the phenomenon of noncoincidence between impact assessments for the operation of the genotype of the psyche in norm and pathology, which are fixed in two different methods: population-related and molecular-genetic. On the one hand, population-based studies of kinship (twins, siblings, parents-children), when assessing their cognitive and personality traits, have received high values of the basic statistic index — heritability. On the other hand, the molecular-genetic research has shown that certain genetic polymorphisms cannot explain a large part of heritability of this kind of psyche both in normal and pathology. The article deals with the background of the problem, examines the possible causes of this phenomenon and the ways out of the situation.

Keywords: heritability, gene, genome, genetic polymorphism, allele variants, population studies.

REFERENCES

1. Alfimova M.V., Golimbet V.E. Geny i neirofiziologicheskie pokazateli kognitivnykh protsessov [Genes and neurophysiological indicators of cognitive processes]: Obzor issledovaniy. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti [Journal higher nervous activity]*, 2011. Vol. 61, no. 4, pp. 389–401. (In Russ., Abstr. in Engl.).
2. Kolchanov N.A. et al. Gennye seti [Elektronnyi resurs] [Gene Network]. *Vavilovskii zhurnal genetiki i seleksii [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]*, 2013. Vol. 17, no. 4/2, pp. 833–850. URL: <http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/17-4/2/07Kolchanov.pdf> (Accessed: 11.08.2016). (In Russ., Abstr. in Engl.).
3. Grigorenko E.L. Biologicheskaya priroda disleksii [Elektronnyi resurs] [The biological nature of dyslexia]: Kratkii obzor literatury i primery issledovaniy. *Psikhologiya. Zhurnal Vysshei shkoly ekonomiki [Psychology. Journal of Higher School of Economics]*, 2010. T. 7, no. 4, pp. 20–44. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-priroda-disleksii-kratkiy-obzor-literatury-i-primery-issledovaniy> (Accessed: 11.08.2016). (In Russ., Abstr. in Engl.).
4. Lartseva A. Ot genoma do povedeniya. Nekotorye voprosy sovremennoi kognitivnoi genetiki [From the genome to the behavior. Some of the problems of modern cognitive genetics]. *Logos [Logos]*, 2014. Vol. 97, no. 1, pp. 155–170. (In Russ., Abstr. in Engl.).
5. Maryutina T.M. Endofenotipy v psikiatricheskoi genetike: opyt desyati let izucheniya [Endophenotypes of psychiatric genetics: the experience of ten years of study]: Obzor literatury. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya [Modern foreign psychology]*. 2013. Vol. 2, no. 4, pp. 45–58. URL: <http://psyjournals.ru/jmfp/2013/n4/65485.shtml> (Accessed: 11.08.2016). (In Russ., Abstr. in Engl.).
6. Ehret G.B. et al. A Multi-SNP Locus-Association Method Reveals a Substantial Fraction of the Missing Heritability. *The American Journal of Human Genetics*, 2012. Vol. 91, no. 5, pp. 863–871. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.09.013
7. Barnett J.H., Scoriels L., Munafò M.R. Meta-Analysis of the Cognitive Effects of the Catechol-O-Methyltransferase Gene Val158/108Met Polymorphism. *Biological Psychiatry*, 2008. Vol. 64, no. 2, pp. 137–144. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.01.005
8. Tunbridge E.M. et al. Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biological Psychiatry*, 2006. Vol. 60, no. 2, pp. 141–151. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.10.024
9. Heng H.H. et al. Decoding the genome beyond sequencing: The new phase of genomic research. *New Genomic Technologies and Applications*, 2011. Vol. 98, no. 4, pp. 242–252. doi: 10.1016/j.ygeno.2011.05.008
10. Zhu Z. et al. Dominance Genetic Variation Contributes Little to the Missing Heritability for Human Complex Traits. *American Journal of Human Genetics*, 2015. Vol. 96, no. 3, pp. 377–385. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.01.001
11. Chen X. et al. Dominant Genetic Variation and Missing Heritability for Human Complex Traits: Insights from Twin versus Genome-wide Common SNP Models. *The American Journal of Human Genetics*, 2015. Vol. 97, no. 5, pp. 708–714. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.10.004
12. Trerotola M. et al. Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Hum Genomics*, 2015. Vol. 9, no. 17, pp. 1–12. doi: 10.1186/s40246-015-0041-3
13. Lee S.H. et al. Estimating Missing Heritability for Disease from Genome-wide Association Studies. *The American Journal of Human Genetics*, 2011. Vol. 88, no. 3, pp. 294–305. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.02.002
14. Manolio T. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 2009. Vol. 461, no 7265, pp. 747–753. doi: 10.1038/nature08494
15. Visscher P.M. et al. Five Years of GWAS Discovery. *The American Journal of Human Genetics*, 2012. Vol. 90, no. 1, pp. 7–24. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.029

16. Goldsmith H.H. Continuity of Personality. A Genetic Perspective. *Continuities and Discontinuities in Development*. R.N. Emde, R.Y. Harmon (eds). Boston, MA: Springer US, 1984, pp. 403–414. doi: 10.1007/978-1-4613-2725-7
17. Eichler E.E. et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nature Reviews Genetics*, 2010. Vol. 11, no. 6, pp. 446–450. doi:10.1038/nrg2809
18. Hunt K.A. et al. Negligible impact of rare autoimmune-locus coding-region variants on missing heritability. *Nature*, 2013. Vol. 498. no. 7453, pp. 232–235. doi: 10.1038/nature12170
19. Plomin R. Child development and molecular genetics: 14 years later. *Child Development*, 2013. Vol. 84, no. 1, pp. 104–120. doi: 10.1111/j.1467-8624.2012.01757.x
20. Richardson K. The eclipse of heritability and the foundations of intelligence. *New Ideas in Psychology*, 2013. Vol. 31, no. 2, pp. 122–129. doi: 10.1016/j.newideapsych.2012.08.002
21. Zuk O. et al. Searching for missing heritability: designing rare variant association studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013. Vol. 111, no. 4, pp. 455–464. doi: 10.1073/pnas.1322563111
22. Slatkin M. Epigenetic Inheritance and the Missing Heritability Problem. *Genetics*, 2009. Vol. 182, no. 3, pp. 845–850. doi:10.1534/genetics.109.102798
23. DeYoung C.G. et al. Sources of cognitive exploration: Genetic variation in the prefrontal dopamine system predicts Openness/Intellect. *Journal of Research in Personality*, 2011. Vol. 45, no. 4, pp. 364–371. doi: 10.1016/j.jrp.2011.04.002
24. Zuk O. et al. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011. Vol. 109, no. 4, pp. 1193–1198. doi:10.1073/pnas.1119675109
25. R. Plomin, et al. Top 10 Replicated Findings From Behavioral Genetics. *Perspectives on Psychological Science*, 2016. Vol. 11, no. 1, pp. 3–23. doi: 10.1177/1745691615617439
26. Visvikis-Siest S. Gene-environment interactions and missing heritability. *Clinical Biochemistry*, 2013. Vol. 46, no. 12, pp. 1149. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.018