



Geny, mozek a intelligence: co je nového?

Autor: Emil O. W. Kirkegaard

V průběhu druhé poloviny 20. století marxističtí intelektuálové jako Stephen Jay Gould a Richard Lewontin úspěšně stigmatizovali pole **výzkumu intelligence**, zejména jejich rozdílů mezi jednotlivci i skupinami. Přestože téma zůstává do jisté míry tabuizované, přichází odsud v posledních letech natolik mocný a vytrvalý přísun nových poznatků o genetice a inteligenci, že většina lidí má problém nové poznatky vstřebávat. Ještě mnohem větší dojem tento vývoj nutně dělá, vezmeme-li v potaz zuřící **kulturní revoluci** na univerzitních kampusech a **obrození ideologie nepopsaného listu** („blank slate“) kulturními elitami.

Nemalý díl zásluh na pokrocích ve studiu intelligence patří desetiletím práce **Roberta Plomina** a **Iana Dearyho**. Tato dvojice (oba šéfuji prestižním výzkumným laboratořím) se drží v bezpečné vzdálenosti od výzkumu etnických/rasových odlišností a soustředí se výhradně na rozdílů mezi jednotlivci. Povedlo sem jim vytvořit rozsáhlé soubory dat, včetně příbuzných, zejména dvojčat (například **TEDS**). Díky tomu mohli přijít s opravdovou smršťí zjištění, která dokládají mocné působení genetiky na lidskou psychologii i výsledky v životě – od dosaženého vzdělání až třeba po stabilitu manželství.

Ian Deary s dvojicí kolegů, Simonem R. Coxem a W. Davidem Hillem (všichni působí na

University of Edinburgh) nedávno zveřejnili rozsáhlou recenzi v prestižní publikaci *Molecular Psychiatry*. Prestiž publikace má ovšem jen málo společného s vědeckou důsledností, dobře ovšem ukazuje, jaký sociální status akademici danému tématu přiznávají. Dnes je tak skoro nemožné najít v prestižních materiálech příspěvky popírající vliv genetiky, které v nedávných desetiletích převládaly. V abstraktu příspěvku to autoři říkají naplno:

Individuální rozdíly v lidské inteligenci, stanovené s využitím skóre kognitivních testů, mají dobře replikovanou hierarchickou fenotypickou **kovarianční strukturu**. Vykazují pozoruhodnou stabilitu v průběhu života a predikují dosažené vzdělání i sociální nebo zdravotní situaci. Právě z tohoto fenotypického základu a významu pro život vychází zájem o environmetální, sociální i genetické etiologie inteligence i o základy rozdílné inteligence ve struktuře a fungování mozku. V této práci shrnujeme a podrobujeme kritice posledních zhruba 10 let molekulárně genetického (DNA) studia inteligence, včetně objevu genetických center spojených s inteligencí, DNA podmíněné dědičnosti a genetické korelace inteligence s jinými vlastnostmi. Předkládáme stručný přehled nových zjištění o zobrazování inteligence (*imaging-intelligence*) mozku, včetně vztahu celého mozku i šedé a bílé hmoty jednotlivě. Sumarizujeme vztah regionálního zobrazení mozku s inteligencí a přidáváme i interpretaci ve světle teoretických výkladů. Zabýváme se výzkumem spojujícím genetiku se zobrazením mozku při studiu rozdílů v inteligenci. Byly totiž odhaleny nové, byť skromné vztahy ve všech těchto oblastech a mechanistická vysvětlení nepostačují. Pokoušíme se nalézt prostor k růstu, který by přinesl integrovanější vysvětlení „systémové biologie“ některých z těchto rozdílů v inteligenci mezi jednotlivci.

Čtenář lépe obeznámený s vývojem na tomto poli se možná ptá „A co z toho je nové?“ Vlastně ani tolik ne. Mnohá ze zásadních zjištění se od průkopnických počínů **Barbary Burkové** (a dalších) v **behaviorální genetice** ve 20. letech minulého století příliš nezměnila. Na tom ale samo o sobě ještě není nic špatného. Solidní věda by měla přinášet zjištění konzistentní i napříč desetiletími. Zároveň se ale objevila celá řada novinek o detailech genetických příčin i neurovědě.

V první řadě umožnila spolupráce ve velkém měřítku sdílení datových souborů ke zkoumání genetického základu lidských charakteristik, včetně těch psychologických. Tyto studie se ve vědeckém prostředí označují zkratkou GWAS (**Genome-wide association studies**, genomové asociační studie). Provádějí se hledáním genetických variací spojených s danou charakteristikou v celém lidském genomu. Počátkem století, zhruba do roku 2012, se zpravidla hledalo jen v oblastech považovaných za důležité, což skončilo **jednoznačným neúspěchem**.

Stále zřetelněji vysvítá nesmírný rozsah lidského genomu s jeho asi **3,1 miliardami základních párů**. Většina z nich se však mezi jednotlivými lidmi liší jen málo nebo vůbec (proto se ostatně říká, že lidé jsou z přinejmenším 99 % geneticky identičtí). Menší podíl genových loků

se ovšem mezi jednotlivci a skupinami spojenými původem (ethnicity/klustery/rasy, říkejte jim, jak chcete) liší poměrně znatelně. Bylo popsáno několik milionů loků, u nichž bylo v některé populaci zjištěno alespoň 1 % četnosti variace. Právě na ně se zaměřuje většina genomových asociačních studií.

Typická GWAS obnáší genotypizaci značného množství lidí (zpravidla prostřednictvím vzorku slin) a následné změření a záznam jejich vlastností jako výška nebo dosažené vzdělání. Ukázalo se, že ani 10 000 lidí není dostatečně velký vzorek, aby se z něj dalo zjistit něco zajímavého, hlavně kvůli početnosti genetických variant, jež jsou s danou vlastností zpravidla spojeny (říká se tomu **polygenicity**). Proto badatelé používají výsledky z více datových souborů, které následně průměrují. Výsledkem je metaanalýza souvislosti každé genetické varianty (který se říká anglickou zkratkou **SNPs**, vyslovuje se jako „snips“) se zkoumanou vlastností. SNP, které vykazují souvislost vysoce převyšující míru nahodilosti, se označují jako genomicky významné zásahy/hity, nebo jen „hity“.

Jakmile jsou rozpoznány, může započít práce na odkrývání, které geny souvisejí s jakými vlastnostmi. Gen může v genomu pokrývat mezi tisícem až třeba i **dvěma miliony** základních párů. Většina jich ale je kratších, kolem 5 000 základních párů. Jakmile je zjištěna souvislost dané genetické varianty s některou vlastností, dá se pomocí mapy genomu zjistit, které geny jsou poblíž. Nezřídka se stane, že poblíž není žádný gen, nabízí se otázka, proč konkrétní varianta s vlastností souvisí. Snad je to náhoda, projev korelace na **dlouhé vzdálenosti s kauzálními variantami** nebo odrážejí dosud neobjevenou genetickou funkčnost, z nichž některé byly dosud probádány jen částečně.

Vědci tyto funkce rozklíčují pozorováním toho, kde v těle jsou tyto **geny vyjádřeny** (tj. kde se tvoří proteiny, za něž odpovídají). U genu vyjádřeného v mozku a na několika dalších místech se tudíž předpokládá, že má i s mozkiem související funkce. Možná zodpovídá za stavbu neuronů, jejich opravu nebo odvádění toxinů z mozku. Ne vždy se dá snadno zjistit, co které geny dělají, víme ale přinejmenším to, že daná genetická sekvence aktivně působí v mozku.

Co tyto nové vědecké metody pomohly objevit? Kde jsou genetické varianty zodpovídající za inteligenci? Celkem podle očekávání geny ovlivňují inteligenci působením na stavbu a funkci našich mozků. Jak píší autoři, „genetické varianty spojené s výsledky v testech inteligence se vyskytují ve stejných oblastech jako geny spjaté s neurogenézí, synapsemi a diferenciací neuronů a oligodendrocytů“.

Genetická data se k odhadům dědivosti (míra pozorované variance, za niž zodpovídá genetika), užívají mnoha způsoby. Každá z metod má své limity, všechny se ovšem shodují na vysoké dědivosti inteligence. Odhady vytvářené genetickými analýzami však nedosahují tak vysokých čísel jako ty z rodinných studií, klasicky odhadů dědivosti inteligence na základě studia jednovaječných dvojčat, oddělených při porodu a vyrůstajících zvlášť. Vědci to nazývají tzv. „problémem chybějící dědivosti“.

Ten má celou řadu příčin, jednou z těch očividnějších je skutečnost, že stávající studie neumí zachytit všechny genetické varianty, hlavně ty vzácnější a komplexnější. Je-li inteligence

v podstatě o tom vyhnout se mutacím zhoršujícím funkčnost, pak budeme muset zohlednit tyto vzácné varianty, abychom zachytili jejich genetické dopady. Můžeme si však být jistí, že genetický vliv je značný a že desetiletí rodinných studií přinesla správné výsledky.

Můžeme jít ale ještě dál. Nalezením vztahu mezi specifickými genetickými variantami a pozorovanými vlastnostmi dokážeme předpovědět fenotypický status jako výška nebo pravděpodobnost ADHD. Provádí se to v podstatě porovnáním váženého průměru odhadovaných vztahů variant napříč genomem s danou vlastností. Těmto váženým průměrům se říká polygenní skóre. Teoreticky bychom je mohli označit za aproximaci genetického potenciálu dané vlastnosti u jednotlivce. Stávající polygenní skóre nejsou dokonalá, jelikož nezachycují všechny genetické varianty. Přesto už dosahují úrovně užitečné pro badatele a v některých případech nacházejí klinické uplatnění **také v medicíně**.

Síla těchto polygenních skóre je funkcí celé řady faktorů, mj. komplexity genetické architektury (čím jednodušší je, tím snáze ji lze pochopit), složitosti s kvantifikací dané vlastnosti (čím větší chyba měření, tím hůře), počtu dostupných lidí i genotypů, kvality genotypování nebo algoritmů užitých pro zpracování dat. Ve všech těchto oblastech zaznamenáváme pokrok, v některých i poměrně překotný.

V poslední době přišli vědci ne s jednou, ale hned trojicí genomových asociačních studií: **jedna** pracovala s daty skoro čtvrt milionu lidí (Hill), **další** (Davies et al.) skoro 300 000 a **třetí** s asi 270 000 účastníky (Savage et al.). Všechny zjistily dlouhý seznam variant souvisejících s inteligencí a navzájem potvrdily svá zjištění (replikace je známkou kvalitně prováděného výzkumu). Proběhla také **GWAS zaměřená na dosažené vzdělání** s více než milionem subjektů.

Jak kvalitní jsou tyto predikce? V současnosti vykazuje změřená inteligence korelaci s genetickým skóre asi 0.3 (tedy asi 10 % variace). To je více než **korelace mezi příjmem rodiny a výsledky testů inteligence dětí**, takže přes klinickou nepoužitelnost bychom nad tím neměli ohrnovat nos. Naneštěstí studie zaměřující se na sourozence dospěly k závěru, že asi polovinu této platnosti hatí rodinné faktory, protože mezi sourozenci nefunguje. Proto je nejspíš třeba **větších GWAS vzorků, ideálně i od sourozenců a dalších rodinných příslušníků**, aby se tento faktor dal korigovat.

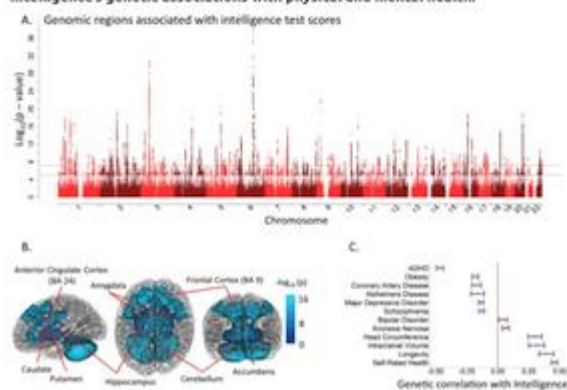
Genetické testy tak zatím nedokáží plně nahradit testy klasickou metodou tužka a papír, ale s vylepšováním polygenních skóre testování nevyhnutelně časem nahradí. V budoucnu budou data o genomu dostupná už po narození, takže člověk bude jednoduše moci poskytnout souhlas s jejich využitím pro prediktivní účely.

Jiný soubor zjištění z genetických studií je možnost výpočtu genetické korelace vlastností. V zásadě se jedná o genetický přesah vlastností v důsledku genetických variant ovlivňujících více vlastností (pleiotropie), případně těch, které jsou v genomu blízko sebe, a tak se často objevují pohromadě. I tady výzkumníci zjistili, že genetický přesah kopíruje v reálném světě pozorované souvislosti. Tak například negativní korelace mezi inteligencí a ADHD není jen výlučně důsledkem socializace, má také své společné genetické příčiny. Podobně badatelé

odhalili pevnější fyzické zdraví u chytřejších lidí – i tento vztah má z nemalé části příčiny v genetickém přesahu.

K totožným závěrům **dospěly** také tradiční rodinné studie. Jedna z nich dokonce zjistila, že toto překrývání se fenotypických a genetických spojení je platné obecně, tzv. Cheverudova hypotéza. Kdykoliv se tak doslechnete o vztahu řekněme homosexuality s duševní nemocí, právem můžete předpokládat částečný genetický základ (tento konkrétní příklad potvrdila nedávná genomická studie, tab. 4). Sekce C v přiložené tabulce ukazuje vztah různých vlastností s inteligencí.

Fig. 2: This shows genetic loci associated with intelligence test scores [46], intelligence's overlap with transcription differences in the brain, and some of intelligence's genetic associations with physical and mental health.



A Manhattan plot displaying 187 regions of the genome associated with intelligence test scores. The chromosomes are on the x-axis and the $-\log_{10} P$ value is on the y-axis. Each dot represents a single nucleotide polymorphism. The horizontal red line indicates the genome-wide significant threshold of $P = 5 \times 10^{-8}$ and the horizontal black line represents genome-wide suggestive variants at $P = 1 \times 10^{-5}$. **B** The relationship between specific gene expression profiles in the cortex and intelligence-gene associations. Illustrated here is the finding that tissue-specific expression in and across the brain is associated with intelligence; the full list of associations is in the original report [46]. **C** Some of the genetic correlations between intelligence test scores and phenotypes linked to health, mental health, and measures of brain size [46]. A positive genetic correlation indicates that the genetic variants associated with higher intelligence test scores are associated with a greater value of the trait or a higher likelihood of developing the disorder. Longevity, intracranial volume, self-rated health, and head circumference all show positive genetic correlations with intelligence. A negative genetic correlation describes instances where the genetic variants associated with higher intelligence are also those that are associated with a lower value of the trait or a lower likelihood of developing the disorder. Traits such as ADHD, obesity, coronary artery disease, major depressive disorder, and Alzheimer's disease show negative genetic correlations with intelligence.

Pro zvětšení klikněte *sem*

Tato zjištění se týkají vztahů vlastností u jednotlivců, ne průměrů etnických skupin, pokud bychom měli ale přiměřeně dedukovat, dospějeme mj. k závěru, že skupinové – nebo rasové – fenotypické odlišnosti odrážejí odlišnosti genetické. Stejně jako **Arthur Jensen** to můžeme označit za výchozí hypotézu.

Jaké jsou nové poznatky o vývoji mozku? Řada studií z poslední doby ukazuje, že s velikostí mozku vzrůstá i úspěšnost. Autoři to shrnují následovně:

Metaanalýza dat více než 148 studií s více než 8 000 účastníky odhadla vztah na $r = 0.24$. Opětovná analýza těchto dat, kdy se brali v potaz pouze zdraví dospělí, dospěla k $r = 0.31$; toto číslo se navýšilo na $r = 0.39$, když byly použity jen studie s podle vědců kvalitnějšími metodami měření inteligence. V jednom vzorku UK Biobank 18 426 lidí středního a vyššího věku (44-81 let) byl vztah mezi inteligencí a celkovou velikostí mozku odhadnut na $r = 0.276$ (95% CI = 0.252, 0.300). To je zhruba napůl cesty mezi dvěma předchozími odhady a navíc není tento údaj zatížen různorodostí jednotlivých „kohort“, jež může ovlivňovat výsledky metaanalýz.

Navzdory barikádám **lhaní a mlžení** se hlavní vědecký proud stále více přiklání na stranu zastánců role dědičnosti a mnoha jejich hlavním tezím. Podobně jako u polygenního skóre je ale korelace velikosti mozku a inteligence .3 pravděpodobně maximem. Zbytek Dearyho studie se věnuje vztahu mnoha dalších prvků mozku s inteligencí.

Mozek je vůbec nejsložitější lidský orgán, nepřekvapí tak, jak složité je popsat jeho fungování. Přesto dochází k pokroku podobně jako u genomových asoiačních studií, tj. díky kvalitnějším datům. Každoročně jsou k dispozici rozsáhlejší datové soubory, což umožňuje rychlý pokrok.

Jeden výzkumný tým se tak může zabývat komplexitou objemu struktur mozku, další vztahy mezi nimi a jiný zase pozorovat známky jeho poškození. Každý u nich nám může poskytnout kousek skládačky, jejichž složením bychom měli nakonec dokázat předpovědět lidskou inteligenci z dat o mozku lépe než z vyplněného IQ testu.

O jedné takovéto studii, jež kombinuje metody výše nastíněným způsobem, autoři píší: „Studie zahrnující kortikální charakteristiky mozku (obsah, plocha, hustota), celkový objem subkortikálních struktur i měření mikro a makrostruktury bílé hmoty zjistila, že společně zodpovídají za 18 % variance v obecné inteligenci třiasedmdesátníků.“ U mladších lidí bylo toto číslo nižší, snad protože u lidí, kteří ještě nestihli nasbírat defekty spojené s věkem, není v tomto směru tolik co měřit.

Autoři uzavírají svou recenzi pohledem na studie, které spojují trojici témat: geny, mozek a inteligenci. Tyto studie dospěly k očekávaným výsledkům, tedy že genetické varianty zodpovědné za strukturu mozku odpovídají do jisté míry také za inteligenci. Podporuje to biologické vysvětlení vztahu. Předpovědi inteligence z polygenních skóre dokáží předpovědět také rozdíly ve velikosti mozku a podle všeho tento vztah i zprostředkovávají, přesně jak bychom očekávali. V konečném účtování tak vysoká inteligence znamená mít genetické varianty zodpovídající za proteiny, které vytvářejí lépe fungující mozek - to a trochu štěstí. Čím rychleji tyto genetické varianty najdeme, tím dříve budeme moci zabránit genetickému úpadku lidstva a započít s jeho genetickým zlepšováním.

Úvaha Emila O. W. Kirkegaarda **Genes, Brains, and Intelligence: What's New?** vyšla na stránkách American Renaissance 2. března 2021.