

М

Ежемесячный научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Подписные индексы:
по каталогу
агентства
«Роспечать» —
81290,
по каталогу
«Пресса России» —
42963

Телефоны
для справок:
(499) 612-81-07,
(495) 518-14-51

Адрес для писем
и бандеролей:
125315,
Москва, а/я 9

E-mail:
genius-media@mail.ru

3

2008

Читайте в номере:

Казанцева А.В., Гайсина Д.А.,
Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К.

Роль генетических факторов
в формировании свойств личности и темперамента

Рекомендации Е.С.А.

по обеспечению качества и надежности
цитогенетических исследований

Политыко А.Д., Лазюк Г.И., Лир Т.

Высокоразрешающие методы молекулярной цитогенетики
в изучении маркерных хромосом

Почешхова Э.А.

Сравнение региональной изменчивости Евразии
по ДНК- и классическим маркерам

Ильина Е.И.

Клинико-генетическая характеристика
и вклад ранней умственной отсталости
в клинические проявления
рецессивно наследуемых синдромов
множественных врожденных пороков развития

Роль генетических факторов в формировании свойств личности и темперамента*

Казанцева А.В.¹, Гайсина Д.А.¹, Малых С.Б.², Хуснутдинова Э.К.¹

¹ — Институт биохимии и генетики УНЦ РАН

Россия, 450054, г.Уфа, пр. Октября, 71. Тел./факс: (3472) 35-60-88, e-mail: Kazantsa@mail.ru

² — Психологический институт РАО

Россия, 125009, г.Москва, ул.Моховая, д. 9, стр. 4. Тел./факс: (495) 202-81-28

Согласно близнецовым и семейным исследованиям, все вариации черт темперамента обусловлены на 40–60% различиями в факторах наследственности. Существующие психобиологические модели предполагают, что формирование свойств личности и темперамента опосредовано функционированием нейромедиаторных систем мозга. В последнее время в результате молекулярно-генетических исследований ученые идентифицировали ряд специфических генов нейромедиаторных систем, представляющих «локусы количественных черт» и отвечающих за формирование определенных свойств темперамента; были показаны многочисленные ассоциации генов серотонинергической системы с нейротизмом и чертами тревожного ряда; генов дофаминергической системы — с экстраверсией, стремлением к новизне; генов норадренергической системы — с раздражительностью и гиперактивностью. Лимитирующим фактором в поисках специфических генов являются отсутствие повторяемости результатов и их противоречивость.

Введение

Начало изучения динамических характеристик поведения человека — свойств личности и темперамента — принадлежит Гиппократу (V–IV вв. до н.э.) и Галену (II в. до н.э.), которые охарактеризовали основные типы поведения человека. К настоящему времени существует большое число различных теорий и концепций темперамента и личности, некоторые из них связывают личностные свойства с биологическими характеристиками индивида, в частности с особенностями функционирования центральной нервной системы. К темпераменту традиционно относят характеристики индивида со стороны динамических особенностей его психической деятельности, т.е. темпа, быстроты, ритма, интенсивности составляющих эту деятельность психических процессов и состояний. Психологи различают свойства темперамента и характера, при этом темперамент определяют как совокупность наследственных свойств, рано проявляющихся в жизни, в то время как свойства характера представляют ценности и цели, формируемые в процессе индивидуального развития и социокультурного обучения [21].

В результате открытия генов моногенных заболеваний интерес ученых был направлен на исследование генетических основ многих комплексных признаков, включая исследование личности и темперамента. Одним из аспектов, объясняющих повышенный интерес ученых к исследованию генетических основ темперамента, является гипотеза о роли личностных черт как промежуточных фенотипов, опосредующих развитие различных психопатологий [21]. К тому же индивидуальные свойства личности определяют эффективность лечения психических расстройств [5]. Вли-

яние факторов наследственности на динамические характеристики поведения обнаруживается уже на первом году жизни человека. Темперамент в детском возрасте отражается у взрослого человека в виде приспособленности к разным сферам деятельности — обучению, социальной, семейной сфере. Выбор стиля жизни, в частности желание заниматься спортом, принимать нездоровую пищу или курить, определяется в существенной мере индивидуальными свойствами личности. Причем ученые рассматривают предпочтительный выбор «неправильного образа жизни» как мягкую форму личностного расстройства.

Используя разнообразные молекулярно-генетические методы, исследователи показали, что свойства личности наследуемы, повторяются в разных этнических группах, стабильны в течение всей жизни и связаны со специфическими гормонами, нейротрансмиттерами и системами активации мозга [17]. Настоящий обзор сфокусирован на результатах зарубежных исследований генетических аспектов, оказывающих влияние на формирование свойств личности и темперамента. Поскольку данные многих авторов противоречивы и неоднозначны, необходимо их оценивать с осторожностью.

Психобиологические модели личности

Исторически существовало два подхода к оценке свойств личности. Первый — эмпирический, основан на факторном анализе, предполагает выделение нескольких независимых черт темперамента, которые можно разделить на подшкалы. Одной из таких моделей является 5-факторная модель личности (NEO-FFI) [18], выделяющая экстраверсию, сопротивление, добросовестность, нейротизм, от-

* Работа выполнена при поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда (№ 06-06-00163а) и индивидуальных грантов Фонда содействия отечественной науке (А.В. Казанцева и Д.А. Гайсина)

крытость. Второй подход объединяет модели, основанные на теоретических принципах. К ним относится модель Wiggins и Pincus, рассматривающая личность как сочетание двух свойств: согласия и силы (для обзора см. [39]).

Для описания психобиологической модели личности человека Клонинджер предложил свой вариант психологического опросника (TRQ), изначально выделявший только измерения темперамента. Модифицированная модель (ТС1) основывается на генетических и нейрохимических данных и оценивает 4 измерения темперамента: поиск новизны (ПН), избегание ущерба (ИУ), зависимость от вознаграждения (ЗВ), настойчивость (Н) — и 3 измерения характера: самонаправленность (Сн), сотрудничество (Ст) и трансцендентность «Я» (Т) [8].

Согласно биологической теории, ИУ в первую очередь связано с серотонинергической системой мозга, опосредующей систему ингибирования поведения в ответ на наказание. Крайние значения по этому фактору имеют сходство с нейротизмом и депрессией. ПН ассоциирован с дофаминергической системой, основной функцией которой является передача возбуждающих импульсов. ЗВ в первую очередь связана с норадренергической системой, вовлеченной в когнитивные процессы, и отражает настойчивое поведение, которое должно быть периодически вознаграждено [17]. Индивиды с высокими оценками ЗВ отличаются сентиментальностью, социальной чувствительностью, зависимостью от мнения других людей [18].

Несмотря на большое число исследований, использующих психобиологическую модель личности Клонинджера, опубликованные результаты противоречивы. Для того, чтобы добиться повторяемости результатов, некоторые ученые предлагают использовать модифицированную модель Клонинджера, учитывающую наибольший вклад генов какой-либо из нейромедиаторных систем мозга в вариации соответствующей черты личности [10]. На основании модифицированной теории было показано, что ЗВ более чем на 25% определяется функционированием норадренергической системы мозга; ПН обусловлен на 22% генами серотонинергической системы и на 12,5% — генами дофаминергической системы. В вариации ИУ все три группы генов вносят примерно одинаковый вклад. В результате полученных данных Comings с соавторами выдвинули гипотезу, согласно которой группы генов разных нейромедиаторных систем положительно коррелируют с одной чертой темперамента и в то же время отрицательно с другой [10].

Предложенная Derue и Lenzenweger общая модель личности и личностных расстройств предполагает, что в основе личности лежат 4 свойства высшего порядка: экстраверсия, нейротизм, напряженность и согласие. При этом авторы выделяют биологическую основу только в отношении экстраверсии (положительной эмоциональности) и нейротизма (отрицательной эмоциональности), связывая их проявление с функционированием дофаминергической и норадренергической систем мозга соответственно (для обзора см. [39]).

Одной из первых моделей личности является теория Айзенка, рассматривающая личность человека как совокупность трех факторов: экстраверсии, нейротизма и психотизма? — которые можно оценить с помощью опросника EPQ [21]. Rammsayer с соавторами дополнили теорию Айзенка, связав формирование черт темперамента с влиянием нейромедиаторных систем мозга, в частности они показали, что дофаминергическая система мозга является биологическим субстратом для экстраверсии [39].

Некоторые исследователи предполагают, что все разнообразие черт темперамента можно привести к двум метафакторам: стабильности и пластичности. Digman считает, что нейротизм, согласие и добросовестность формируют стабильность, а открытость и экстраверсия — пластичность [15]. DeYoung с соавторами предложили биологическую модель, связывающую индивидуальные различия в стабильности с вариациями функционирования серотонинергической системы, а различия в пластичности — с вариациями функционирования дофаминергической системы мозга [14].

Несмотря на существование различных психобиологических моделей, наиболее используемыми в отношении генетических аспектов темперамента являются 5-факторная модель личности (NEO-FFI) и модель Клонинджера (ТС1, TRQ), поскольку они основаны на полученных ранее генетических и нейрохимических данных, а показатели этих моделей коррелируют между собой [18].

Роль генетических факторов в формировании черт темперамента и личности у человека

Исследования генетических основ свойств личности у взрослых

Близнецовые, семейные исследования и метод приемных детей указывают на важность генетического компонента в развитии черт темперамента. Исследования 137 близнецовых пар показали, что для монозиготных близнецов средняя корреляция 11 свойств личности составляла 0,55, а для дизиготных — 0,07 [21]. Приведенные существенные различия между монозиготными и дизиготными близнецами были объяснены склонностью родителей, которые проводили оценку темперамента своих детей, преувеличивать различия между дизиготными близнецами [18, 41]. Невысокие значения корреляций свойств личности у дизиготных и монозиготных близнецов объясняются тем, что биологический механизм формирования свойств личности является сложным и зависит от условий окружающей среды. В ряде исследований были получены данные, показывающие умеренную наследуемость для черт темперамента (40—60% в близнецовых и 30% в семейных исследованиях), в частности показатели наследуемости для экстраверсии и нейротизма составляют 50 и 40% соответственно [20].

Поскольку экспрессия генов может варьировать на разных этапах развития, продолжительное исследование

свойств темперамента предоставляет возможность выявить гены, отвечающие за их формирование в разные периоды жизни индивида. Однако такие черты темперамента, как экстраверсия и нейротизм, оказываются весьма стабильными в онтогенезе и по своей структуре, и по индивидуальной выраженности. В продолжительном исследовании здоровых индивидов в течение 45 лет проводились оценки темперамента, согласно теории Айзенка, при этом было получено, что межвозрастные корреляции для нейротизма и экстраверсии составляют 0,3 и 0,6 соответственно. В исследовании детей монозиготных близнецов корреляции по экстраверсии и нейротизму были низки (0,18 и 0,02 соответственно), однако все же по экстраверсии выше, чем по нейротизму (для обзора см. [5]). В проводимом Cloninger с соавторами продолжительном исследовании с участием 631 взрослого индивида показано, что черты темперамента были довольно стабильными в течение 1 года по сравнению с чертами характера, выделяемыми опросником ТСИ [9].

Существует гипотеза, что проявление некоторых черт темперамента и личности ослабевает с возрастом. В частности, в исследовании влияния гена рецептора D4 дофамина (*DRD4*) на свойства личности была получена положительная ассоциация этого гена с ПН у здоровых индивидов в возрасте 12–35 лет, в то время как у индивидов 18–62 лет — отрицательная [18]. Вероятно, что у лиц старшего возраста уровень ПН был меньше, чем у индивидов более молодого возраста [18].

Определенные черты темперамента и поведение родителей могут влиять на темперамент ребенка. В продолжительном исследовании детей, родители которых имели склонность к употреблению алкоголя и курению, было обнаружено, что при достижении 14 лет дети имели более высокие значения ПН по сравнению с другими индивидами [40].

Одним из методов поиска генов количественных признаков является выбор генов-кандидатов на основании их функциональной значимости. Существующие психобиологические теории предполагают, что вариации свойств личности и темперамента опосредованы индивидуальными различиями специфичных нейротрансмиттеров, что, в свою очередь, определило исследование генов-кандидатов, вовлеченных в нейротрансмиттерные метаболические пути.

Гены серотонинергической системы мозга

Большое число исследований указывает на участие серотонинергической системы в развитии мозга и влиянии на синаптическую пластичность [41]. Центральная серотонинергическая система мозга функционирует как система ингибирования поведения и участвует в регуляции настроения, агрессии, моторной активности [22]. Гены, кодирующие белки, участвующие в метаболизме серотонина, являются кандидатами для участия в определении свойств личности и темперамента.

Переносчик серотонина, осуществляющий захват нейромедиатора, кодируется геном *5-HTT*, расположенным в

регионе 17q11.2. Транскрипционная активность гена *5-HTT* определяется полиморфизмом регуляторного региона гена (*5-HTTLPR*), который представляет собой VNTR-полиморфизм последовательности в 22 п.н. При трансфекции клеточных линий лимфобластов было показано, что экзогенный уровень мРНК был увеличен в 3 раза при наличии в конструкции аллеля *5-HTTLPR*L* [38].

Несмотря на то, что биологический механизм формирования свойств личности является сложным, молекулярно-генетические и функциональные исследования подтверждают роль *5-HTTLPR* в регуляции настроения и темперамента. Исследование, проведенное Nagi с соавторами, было основано на применении метода функционального магнитного резонанса для измерения физиологического ответа определенных отделов мозга в ответ на угрозу [24]. При исследовании двух независимых групп здоровых индивидов выявлено, что носители аллеля *5-HTTLPR*S* имели значительно больший ответ мозжечковой миндалины на стимул, чем носители генотипа *5-HTTLPR*L/*L* [24].

Известны исследования, подтверждающие ассоциацию полиморфизма *5-HTTLPR* с личностными расстройствами. Caspi с соавторами обнаружили, что наличие аллеля *5-HTTLPR*S* значительно повышает риск возникновения депрессивного и суицидального поведения среди индивидов Новой Зеландии, находящихся в стрессовых условиях [7].

Однако данные исследований ассоциаций полиморфного маркера *5-HTTLPR* с личностными чертами противоречивы. Первое исследование в этой области, проведенное Lesch с соавторами, выявило, что влияние *5-HTTLPR*-полиморфизма на такую черту темперамента, как нейротизм, составляет лишь 3–4% [32]. Эти данные стимулировали бесчисленные, но тщетные попытки подтвердить полученную ассоциацию. Однако другая группа исследователей получила противоположный результат: носители аллеля *5-HTTLPR*S* имели значительно меньшие значения одной из подшкал ИУ по сравнению с носителями генотипа *5-HTTLPR*L/*L* [46]. Van Gestel с соавторами получили данные, свидетельствующие о том, что частота аллеля *5-HTTLPR*S* значительно выше у индивидов с крайне низкими значениями ИУ по сравнению с индивидами, имеющими крайне высокие значения [21].

Противоречивость результатов может быть объяснена с точки зрения недавнего открытия: однонуклеотидная замена A/G присутствует исключительно в инсерционной форме *5-HTTLPR*, создавая сайт связывания фактора транскрипции AP2 и влияя на уровень экспрессии мРНК [38, 18]. Показано, что наличие гаплотипа *5-HTTLPR*L*G* приводит к снижению уровня экспрессии мРНК гена *5-HTT* в клеточной линии лимфобластов, что примерно соответствует уровню экспрессии гена при наличии делеционной формы *5-HTTLPR*S* [38].

Одним из методов, позволяющих определить, насколько различия эффекта гена в разных исследованиях определяются различием в выборках или в методах оцен-

ки черт темперамента, является метаанализ, поскольку он объединяет результаты независимых исследований. Schinka и Sen с соавторами использовали в метаанализе данные, полученные на основании исследований, включавших в себя психически больных и контроль [18, 41]. Они выявили ассоциацию 5-HTTLPR-полиморфизма с нейротизмом (NEO-PI-R), но не обнаружили ее с ИУ (ТСИ). В результате метаанализа Munafo с соавторами получили подтверждение ассоциации 5-HTTLPR-полиморфизма с ИУ (ТСИ), но не с нейротизмом (NEO-PI-R) [18, 41].

Триптофангидроксилаза (ТРН) — фермент, участвующий в биосинтезе и регулирующий уровень серотонина, что и определяет вовлечение ТРН в регуляцию серотонинергической нейротрансмиссии [45]. Ген *TPH1* ассоциирован с замедлением контроля над импульсами, попытками суицида, нарушением регуляции активности или гиперактивностью [45]. В ходе исследований Manuck с соавторами сделали вывод, что в этнически гетерогенной выборке носители аллеля *TPH1*U* полиморфного маркера *A779C* имели более высокий уровень внешненаправленной формы агрессии и тенденцию к возникновению непровоцируемой злости [34]. Некоторые исследования указывают на наличие ассоциации аллелей *TPH1*L* полиморфных маркеров *A779C* и *A218C* с суицидальным поведением и агрессивностью [45].

Ген второй изоформы триптофангидроксилазы (*TPH2*) (12q21.1) играет фундаментальную роль в реакции синтеза серотонина в центральной нервной системе и экспрессируется специфично в мозге. Существует несколько функциональных полиморфизмов в гене *TPH2*, влияющих на уровень транскрипционной активности гена. Brown с соавторами методом функционального магнитного резонанса выявили, что наличие аллеля *TPH2*T* полиморфного маркера *G-844T* в 5'-регуляторном регионе гена *TPH2* связано с повышенной активностью мозжечковой миндалины — отдела мозга, ответственного за формирование эмоционального поведения [6]. Несмотря на повышенный интерес к гену *TPH2* в связи с возможным влиянием его полиморфных вариантов на возникновение психических заболеваний, к настоящему времени не проводилось исследований ассоциации полиморфизмов этого гена со свойствами личности и темперамента человека. Однако у крыс было обнаружено, что повышенная экспрессия мРНК гена *TPH2* в определенных отделах мозга ассоциирована с более низким уровнем тревожности [26].

Семейство 20 рецепторов серотонина, обнаруженных в мозге человека, относится к группе G-связанных белков, за исключением семейства рецепторов третьего типа (*5HT3*), относящихся к белкам ионного канала. Ионный канал 5HT кодируется двумя генами — *5HT3A* и *5HT3B*, — расположенными в регионах 11q23.1 и 11q23.2 соответственно. Полиморфизм *C178T* в промоторном регионе гена *5HT3A* имеет функциональную значимость. Группа ученых показала в результате исследований, проводимых в двух независимых выборках, что женщины—носители аллеля *5HT3A*T* имели более низкие значения ИУ, чем но-

сители аллеля *5HT3A*C* [37]. Полученные данные объясняются тем, что редкий аллель *5HT3A*T* ассоциирован с усилением экспрессии белка *in vitro*.

Два других гена, кодирующих рецепторы серотонина — ген рецептора 2A (*5HT2A*) и ген рецептора 2C (*5HT2C*), — также представляют интерес при генетическом исследовании черт темперамента и личности. В корейской популяции было обнаружено, что полиморфизм *A-1438G* гена *5HT2A* ассоциирован с такими чертами характера, как Сн и Т (ТСИ) [23]. Однако другой группой ученых при исследовании здоровых индивидов русской этнической принадлежности было выявлено, что носители генотипа *5HT2A*T/*C* полиморфного маркера *T102C* и генотипа *5HT2A*A/*G* маркера *A1428G* имели более низкие значения социальной интроверсии и черт тревожного ряда, что указывает на большую активность и социальность гетерозиготных индивидов [1]. Поскольку неизвестна функциональная значимость полиморфных маркеров *T102C* и *A1428G*, они могут быть сцеплены с другим маркером, влияющим на экспрессию гена. Изменение нуклеотидной последовательности в экзоне 4 гена *5HT2C* (*Cys23Ser*) коррелирует с ЗВ и Н, причем наблюдается эпистатическое взаимодействие генов *DRD4* и *5HT2C* [16].

Гены дофаминергической системы мозга

Известно, что дофаминергическая система мозга вовлечена в регуляцию моторных функций, настроения и систему вознаграждения мозга, в частности усиление действия наркотических веществ [22]. Дофамин синтезируется в скоростилимитирующей реакции, катализируемой тирозингидроксилазой (ТН), и взаимодействует с пятью разными типами рецепторов (D1–D5): рецепторы семейства D1 (D1 и D5) стимулируют образование цАМФ, в то время как рецепторы семейства D2 (D2, D3 и D4) ингибируют его образование.

Поскольку существуют данные о положительной ассоциации гена *DRD2* с маниакально-депрессивным синдромом и аддиктивным поведением, вероятно, что этот ген также вовлечен в формирование таких свойств темперамента, как поиск новизны, импульсивность, агрессия. Методом функционального магнитного резонанса было показано, что плотность рецепторов D2 в мозге коррелирует с ПН и с «отчужденной личностью» (для обзора см. [5]). Некоторые ассоциативные исследования посвящены функциональному полиморфизму *Ser311Cys* в гене *DRD2*. Cravchik с соавторами выявили, что для ингибирования синтеза цАМФ наибольший эффект оказывает присутствие в белке аминокислоты серина, что свидетельствует о функциональном дефиците аллеля *DRD2*Cys* [11]. Другой полиморфизм, в промоторной области гена (*-141C Ins/Del*), влияет на люциферазную активность *DRD2 in vitro* [41]. Jonsson с соавторами показали, что делеционный вариант этого полиморфного маркера был ассоциирован с «отчужденной личностью», в то время как группа японских исследователей обнаружила, что уровень тревожности, наоборот, выше при на-

личии инсерционного аллеля *DRD2*С* этого полиморфизма у здоровых индивидов (для обзора см. [41]). Другая группа исследователей выявила, что аллель *DRD2*А1* полиморфизма *Taq1А* гена *DRD2* ассоциирован с уменьшением количества дофамина в центральной нервной системе [21]. Были проведены исследования корреляции этого полиморфизма с личностными расстройствами и чертами темперамента [41]. Compton с соавторами показали ассоциацию аллеля *DRD2*А1* с ПН у индивидов с кокаиновой зависимостью. В группе здоровых мальчиков Noble с соавторами также обнаружили более высокие значения ПН у индивидов с гаплотипом *DRD2*А1*В1* полиморфных маркеров *Taq1А* и *Taq1В* гена *DRD2* по сравнению с носителями других гаплотипов (для обзора см. [5]).

Функциональный полиморфизм *Ser9Gly* гена *DRD3* влияет на аффинность рецептора. Czermak с соавторами обнаружили, что уровень экспрессии мРНК гена *DRD3* в лимфоцитах периферической крови ассоциирован с устойчивостью [12]. У пациентов с биполярными расстройствами была показана ассоциация данного полиморфизма с ПН (для обзора см. [5]). Эпистатическое взаимодействие генов *DRD3*, *DRD4* и *5HT2С* и их влияние на ЗВ описаны Ebstein с соавторами [16]. В то же время другой группой исследователей была выявлена ассоциация полиморфного маркера гена *DRD3* с такими чертами темперамента, как поиск приключений (SSP, шкала личности Шведского университета), одной из подшкал открытости и кооперации (NEO-PI-R) [28].

Ген рецептора D4 дофамина (*DRD4*) экспрессируется в лимбических отделах мозга, отвечающих за эмоции и внимание. Ген *DRD4* находится в регионе 11p15.5 и имеет огромное число полиморфных маркеров. Широко исследуемым является VNTR-полиморфизм (2–11 повторов) участка размером 48 п.н. в экзоне 3, кодирующем третью цитоплазматическую петлю этого рецептора — функционально значимый регион для G-связывания [50]. Было предположено, что VNTR-варианты гена *DRD4* могут различаться по связыванию вторичных переносчиков или сигнальной трансдукции [50]. Наиболее частыми являются аллели, содержащие 2, 4 или 7 повторов, причем вариант гена с семью повторами имеет меньшую способность снижать уровень цАМФ по сравнению с вариантом гена с четырьмя повторами. Некоторые ученые полагают, что аллель *DRD4*7R* возник как редкая мутация, которая привела к селекции исследовательского поведения в некоторых условиях окружающей среды (около 40–50 тыс. лет назад) [50]. В свою очередь, возникновение аллеля *DRD4*2R* стало результатом рекомбинации между аллелями *DRD4*4R* и **7R*; в частности в азиатских популяциях аллель *DRD4*2R* выполняет функции аллеля *DRD4*7R*, поскольку они являются функционально и генетически родственными [50]. На основании биохимических и физиологических данных было предпринято большое количество исследований полиморфизмов гена *DRD4*, посвященных изучению свойств темперамента. В одном из исследований была обнаружена

ассоциация короткого аллеля гена *DRD4* с высокими значениями нейротизма по всем его подшкалам (тревожности, депрессии и чувствительности) среди здоровых индивидов японской этнической принадлежности [18]. К настоящему времени проведено несколько исследований с использованием анализа сцепления для поиска генов, вовлеченных в формирование черт тревожного ряда и зависимости от психоактивных веществ [20], выявляющих регион 11p, в котором находится ген *DRD4*.

В то же время множество исследований свидетельствует об ассоциации VNTR-полиморфизма гена *DRD4* с такой чертой темперамента, как ПН у людей [18, 41]. Так, Strobel с соавторами выявили, что аллель с семью повторами ассоциирован скорее с исследовательскими чертами и экстраверсией, чем с импульсивностью [48]. К тому же недавно было обнаружено, что мыши-нокауты по гену *DRD4* (*DRD4*^{-/-}) проявляют пониженное исследовательское поведение. Полученные результаты подтверждают гипотезу Cloninger, предполагающую, что уменьшение функционирования одного из генов дофаминергической системы мозга (в частности, гена *DRD4*) может привести к уменьшению ПН у людей (для обзора см. [5]).

Полиморфизм числа tandemных повторов участка размером 120 п.н. в промоторном регионе (1.24 т.п.н. выше точки начала транскрипции) гена *DRD4* содержит последовательности связывания для нескольких транскрипционных факторов. Вероятно, число повторов в гене влияет на уровень экспрессии: наличие длинного аллеля (240 п.н.) приводит к более низкой транскрипционной активности гена по сравнению с наличием короткого аллеля (120 п.н.) [18]. Одно из психогенетических исследований указывает на ассоциацию гомозиготного генотипа по короткому аллелю с более высокими значениями ПН (TPQ) [43].

Существуют данные об ассоциации полиморфизма *C-521T* в гене *DRD4* с ПН [18]. Этот полиморфизм представляет собой однонуклеотидную замену в CpG-островке клеточноспецифичного регуляторного элемента. Методом транзientной трансфекции было показано, что аллель *DRD4*T* на 40% менее транскрипционно активен, чем аллель *DRD4*C* в клеточной линии ретинобластомы человека (для обзора см. [5]), что указывает на функциональную значимость данного полиморфизма. Несмотря на полученные данные о наличии ассоциации генотипа *DRD4*C/*C* с повышенным значением ПН в венгерской популяции [44], дальнейшие попытки подтвердить их не имели успеха.

Переносчик дофамина (DAT) является единственным белком, осуществляющим захват дофамина. Многие работы, использующие метод анализа ассоциаций и анализа сцепления, включают в себя исследование VNTR-полиморфизма (7–11 повторов) участка 40 п.н. в 3'-регионе гена *DAT1* (5p15.3). Хотя функциональная значимость этого полиморфизма неизвестна, возможно, что изменение нуклеотидной последовательности в 3'-регионе может приве-

сти к возникновению сайтов узнавания специфическими микроРНК, регулирующими экспрессию гена. При изучении больных алкоголизмом с абстинентным синдромом было показано, что у индивидов с генотипом *DAT*10R/*10R* наблюдается увеличение на 22% числа связывающих сайтов по сравнению с контрольной группой [25]. В одном из исследований темперамента было обнаружено, что здоровые индивиды, имеющие генотип *DAT*9R/*9R*, отличались значительно более низкими значениями одной из подшкал ЗВ по сравнению со здоровыми носителями генотипа *DAT*10R/*10R* [46]. У индивидов с никотиновой зависимостью низкие значения ПН были ассоциированы с наличием аллеля *DAT*9R* [21].

Гены норадренергической системы мозга

Норадреналиновый метаболический путь менее изучен по сравнению с серотонинергическим и дофаминергическим в отношении свойств личности и темперамента. Норадреналин играет важную роль в регулировании внимания, обучения и памяти. Группа ученых обнаружила, что уровень переносчика норадреналина (NET) снижен в мозге пациентов с униполярной депрессией [22]. Однако к настоящему времени нет работ, посвященных анализу ассоциации гена *NET* с чертами темперамента [22]. Гены адренергических рецепторов, в частности *ADRA2A*, вовлечены в развитие ADHD [41] и в формирование таких личностных черт, как раздражительность, негативная эмоциональность, враждебность [10]. Для более глубокой и достоверной оценки роли генов норадренергической системы мозга в формировании личностных черт необходимы дальнейшие молекулярно-генетические исследования.

Гены ферментов метаболических путей и другие группы генов

Гены моноаминоксидазы А и Б (*MAOA*, *MAOB*), расположенные на коротком плече X хромосомы (Xp11.3 и Xp11.23 соответственно), кодируют ферменты, катализирующие реакцию дезаминирования биогенных аминов, включая такие нейротрансмиттеры, как норадреналин, серотонин и дофамин. Наиболее значимым полиморфизмом гена *MAOA* считают SNP в экзоне 8, приводящим к нонсенс-мутации, результатом которой является полная потеря функции этого гена у мужчин, а следовательно, — резкое увеличение импульсивности, агрессии [17]. К тому же было показано, что мыши-нокауты по гену *MAOA* имели более высокий уровень агрессии по сравнению с мышами «дикого типа» [5]. Изменение транскрипционной активности гена *MAOA*, в частности, обусловлено числом копий тандемных повторов в 5'-нетранслируемой области гена (1,2 т.п.н. выше точки начала транскрипции). Так, длинный аллель, содержащий 3,5; 4 или 5 копий повтора, связан с более высоким уровнем экспрессии гена [5]. В одном из исследований была выявлена ассоциация длинного аллеля гена *MAOA* с более низкими значениями по шкале «настойчивость» у женщин [47].

Ген, кодирующий катехол-орто-метилтрансферазу (*COMT*), локализован в регионе 22q11.21 и катализирует деградацию катехоламинов совместно с моноаминоксидазой. Наиболее широко исследованным полиморфизмом этого гена является *Val158Met*: фермент, содержащий в своей последовательности валин, имеет более высокую активность и термостабильность. Аллели являются кодоминантными, т.е. индивиды с генотипом *COMT*Val/*Met* имеют промежуточный уровень активности фермента по сравнению с гомозиготами [19]. Результаты исследований влияния полиморфизма гена *COMT* на свойства личности противоречивы. Например, было обнаружено наличие ассоциации генотипа *COMT*Met/*Met* с высокими значениями ИУ и нейротизма [19], в то время как Tsai с соавторами выявили ассоциацию полиморфизма *Val158Met* с ПН и ЗВ [49]. Результаты, полученные другой группой исследователей, свидетельствуют о том, что носители аллеля *COMT*Val* имеют более высокие значения экстраверсии и одной из подшкал ПН [5].

Огромную роль в патогенезе нейропсихических заболеваний играет окислительный стресс, поэтому исследование гена глутатионпероксидазы (*GPX-1*), расположенного в регионе 3p21, представляет особый интерес. Функциональный полиморфизм *C594T* вызывает замену *Pro198Leu* в белке [36]. Группой ученых было показано, что носители аллеля *GPX-1*T* проявляют более низкую *GPX-1* активность по сравнению с носителями аллеля *GPX-1*C*, что указывает на более слабую защитную антиокислительную систему первых. Одно из исследований данного полиморфизма свидетельствует о том, что носители аллеля *GPX-1*T* в группе здоровых индивидов японской этнической принадлежности имеют склонность к уменьшению открытости (*NEO-PI-R*) [36].

Недавно было показано, что полиморфизм гена связывающего рецептора X-box (*XBPI*), играющего основную роль в ответе эндоплазматического ретикулума (ЭПР) на стресс, влияет на возникновение биполярных расстройств. Полиморфизм *C116G* гена *XBPI* является функциональным: транскрипционная активность аллеля *XBPI*G* ниже, чем у носителей аллеля *XBPI*C*, а индукция экспрессии этого гена после ЭПР-стресса была заметно снижена в клетках с аллелем *XBPI*G*. Kusumi с соавторами показали ассоциацию полиморфизма гена *XBPI* с согласием и нейротизмом (*NEO-FFI*) у женщин [30].

Нейротрофины — семейство полипептидов, отвечающих за дифференциацию и выживание нейронов в период развития. Ген *BDNF* кодирует нейротрофический фактор, экспрессирующийся в гипоталамусовом ядре, регулирует поведение в процессе питания и модулирует синаптическую эффективность и нейронную пластичность с помощью нейротрансмиттерных систем мозга [42]. Наличие модуляторного эффекта гена *BDNF* на серотонинергическую систему мозга предполагает его возможное влияние на черты тревожного ряда, в частности на ИУ. Так, Ribases с соавторами обнаружили, что пациенты с диагнозом *булимия*, являющиеся носителями гаплотипа высокого риска гена

NTRK2 (нейротрофический рецептор тирозинкиназы типа 2, рецептор BDNF) этого заболевания (*C*A*insC), имели более высокие значения ИУ [42].

Функциональный SNP-полиморфизм в кодирующем регионе (*G196A*) гена *BDNF* приводит к аминокислотной замене *Val66Met*. Одно из исследований этого полиморфизма в отношении личностных черт показало, что носители генотипа *BDNF*Val/*Val* имели повышенную тревожность по сравнению с носителями других генотипов [31]. В группе здоровых женщин японской этнической принадлежности было обнаружено, что носители генотипа *BDNF*Met/*Met* проявляли более высокие значения ЗВ (ТС1) и экстраверсии (NEO-PI) по сравнению с носителями других генотипов [27].

Многочисленные ассоциации полиморфных маркеров кандидатных генов с различными чертами темперамента и противоречивость результатов, возможно, объясняются с точки зрения модифицированной модели Клонинджера, предложенной Comings с соавторами. Согласно этой модели, каждая черта темперамента опосредована взаимодействием генов разных нейромедиаторных систем [10].

Исследование черт темперамента у детей первых лет жизни

Необходимо отметить, что черты темперамента в чистом виде могут быть диагностированы только у младенцев, в то время как у взрослых свойства личности формируются в результате социального опыта. Многие ученые пытаются найти ответ на вопрос, каковы роль и влияние наследственного фактора на свойства темперамента и личности в течение жизни. Индивидуальные различия темперамента, т.е. эмоциональной, двигательной и когнитивной активности, проявляются с первых дней жизни, что свидетельствует о значительном влиянии наследственности. Кроме наследственного фактора 40–60% в формирование черт темперамента вносит окружающая среда, причем основное влияние оказывает индивидуальная среда, т.е. средовые различия внутри одной семьи. Близнецовые исследования не выявили никакого влияния наследственных факторов на темперамент в первые месяцы после рождения, однако уже в младенчестве и раннем детском возрасте это влияние заметно возрастает, что, в свою очередь, говорит о важной роли генетических факторов в формировании темперамента в младенчестве [35]. Однако при исследовании детского темперамента необходимо иметь в виду существующую тенденцию усиливать сходство темперамента у монозиготных близнецов и различия у дизиготных близнецов родителями. В частности, в продолжительном исследовании при оценке родителями активности, быстроты ориентирования в задании, скромности у детей в возрасте до трех лет были получены отрицательные корреляции черт темперамента у дизиготных близнецов. Однако при оценке свойств личности у тех же дизиготных близнецов независимыми наблюдателями была получена положительная корреляция (для обзора см. [3]).

Считается, что детский темперамент является предиктором возможных поведенческих проблем. Например, черты, ассоциированные с трудным темпераментом (излишняя эмоциональность, плохая адаптация, избегающие черты, импульсивность), являются предшественниками внутри- и внешненаправленных проблем поведения [35].

Несмотря на то, что наибольшее проявление наследственного фактора в формировании личностных черт происходит именно в детском возрасте, число молекулярно-генетических исследований с участием детей невелико, что обусловлено сложностью определения психологических черт в детском возрасте. Кроме того, большинство таких исследований проводится после обнаружения ассоциаций полиморфных маркеров генов-кандидатов с чертами личности у взрослых. В связи с тем, что была показана ассоциация *5-HTTLPR*-полиморфизма с чертами тревожного ряда у взрослых индивидов [5], были предприняты исследования ассоциации данного полиморфизма с темпераментом у детей. При оценке темперамента у детей в возрасте 2 мес. Auerbach с соавторами с помощью опросника IBQ (Опросник поведения младенцев Ротбарта) обнаружили ассоциацию генотипа *5-HTTLPR*L/*L* с повышенным уровнем негативной эмоциональности и страданием от ограничений [2]. Joffe с соавторами в продолжительном исследовании детей получили различные результаты для детей в возрасте от 4 мес. до 16 лет: ассоциация генотипа *5-HTTLPR*L/*L* с повышенным уровнем тревожности была обнаружена лишь для детей 13–16 лет [29].

Некоторые исследователи полагают, что степень моторной активности и скорость реагирования новорожденного на новые стимулы отражаются в проявлении уже в раннем школьном возрасте таких свойств темперамента, как скромность или смелость (для обзора см. [5]). Причем дети, имеющие в генотипе аллель *DRD4*7R*, проявляют излишнюю смелость и агрессию по сравнению с носителями короткого аллеля, а следовательно, имеют больший риск возникновения внешненаправленных проблем поведения уже в 7–9 лет. Другие исследования указывают на ассоциацию аллеля *DRD4*7R* с пониженной адаптацией ребенка в возрасте 1 мес., а наличие длинного аллеля VNTR-полиморфизма гена *DRD4* совместно с аллелем *5-HTTLPR*L* гена *5-HTT* приводит к более высокому уровню тревожности у детей в том же возрасте [13].

Взаимодействие ген — ген, ген — среда

Развитие таких сложных черт, как свойства личности, опосредовано взаимодействием факторов окружающей среды и наследственности [41]. Близнецовые исследования свидетельствуют о том, что средовые факторы объясняют около 50% вариаций индивидуальных свойств личности [21]. Влияние таких факторов, как стиль родительского воспитания, сезон рождения, насилие в детстве, было показано в ряде исследований. Ozkaragoz и Noble в своем исследовании выявили, что дети, выросшие в семьях больных алкоголизмом, при наличии более редких аллелей поли-

морфных маркеров *Taq1A*, *Taq1B* гена *DRD2* имели значительно более высокие значения экстраверсии по сравнению с выросшими в нормальной среде детьми [5].

Влияние окружающей среды на поведение было показано у высших приматов. Известно, что концентрация 5-гидроксииндолилуксусной кислоты (5-ГИУК) в спинномозговой жидкости отражает метаболизм серотонина, отвечающего за проявление черт тревожного ряда и нейротизма у человека. У высших обезьян, воспитанных человеком, была обнаружена корреляция аллеля *5-HTTLPR*S* с пониженными значениями 5-ГИУК по сравнению с обезьянами, воспитанными биологической матерью (для обзора см. [5]).

Другим аспектом, который необходимо учитывать при анализе такого сложного признака, как темперамент, является взаимодействие многих генов [18]. Исследования показали, что эффект каждого гена определяет менее 1,5% в вариации черт темперамента и поведения [20]. До недавнего времени считалось, что наиболее эффективным методом исследования полигенных свойств и заболеваний является исследование аддитивного эффекта функционально-родственных групп генов [10]. Однако интерес для ученых в настоящее время представляют эпистатические взаимодействия генов [18].

Большое количество доказательств говорит о возможном эпистатическом взаимодействии дофаминергической и серотонинергической систем мозга [47]. Auerbach с соавторами при изучении детей в возрасте двух месяцев обнаружили, что младенцы с генотипом *5-HTTLPR*S/S*, не имеющие аллеля *DRD4*7R*, проявляли большую негативную эмоциональность (тенденцию к страху, злости), которая может привести к нейротизму в старшем возрасте [2]. Однако при исследовании темперамента взрослых индивидов другой группой ученых было выявлено, что носители аллеля *DRD4*7R* при отсутствии генотипа *5-HTTLPR*S/S* больше склонны к поиску новых впечатлений (для обзора см. [5]). Другой ген серотонинергической системы — *5HT2C* в сочетании с VNTR-полиморфизмом гена *DRD4* определяет 30% вариации такой черты темперамента, как настойчивость, и 13% — ЗВ [16].

Эпистатическое взаимодействие генов *COMT*, *DRD4* и *5-HTT* было обнаружено при изучении свойств темперамента в группе 577 здоровых индивидов; в частности, гомозиготы по аллелю *COMT*Val* или *COMT*Met* при наличии аллеля *5-HTTLPR*S* имели более высокие значения одной из подшкал ИУ. При отсутствии короткого аллеля полиморфизма *5-HTTLPR* и при наличии генотипа *COMT*Val/*Val* индивиды, имеющие в генотипе аллель *DRD4*7R*, проявляли большие значения ПН [4].

Другая группа ученых исследовала полиморфные маркеры *T102C* гена *5HT2A* и *Val158Met* гена *COMT*, которые в случае эпистатического взаимодействия могут влиять на такое свойство личности, как сосредоточенность [5].

Существуют единичные исследования участия в формировании такой черты темперамента, как ЗВ,

VNTR-полиморфизма гена рецептора 1A вазопрессина (*AVPR1a*) и *STin2* гена *5-HTT* [3].

Результаты исследований эпистатических взаимодействий генов нейромедиаторных систем также в большинстве неоднозначны. Для избегания ложноположительных результатов необходимо использование функциональных полиморфизмов родственных групп генов, когда вероятно их взаимодействие.

Заключение

В последнее время возрастает количество зарубежных публикаций, посвященных молекулярно-генетическому изучению свойств личности и темперамента, однако в России такие исследования единичны. Усиливающийся интерес объясняется актуальностью такого рода исследований, поскольку понимание генетических механизмов проявления определенных свойств темперамента может стать ключом в попытке обнаружить гены, ответственные за возникновение различных психических заболеваний, таких, как аффективные расстройства, расстройства дефицита внимания и зависимость от психоактивных веществ. Поскольку свойства личности являются сложным признаком, находясь под влиянием как генетического фактора, так и окружающей среды, невысокие показатели наследуемости (40–60%) вполне объяснимы. Одной из основных проблем в области изучения генов личностных характеристик человека является противоречивость результатов разных групп ученых. Это объясняется, во-первых, различиями в размере выборки, возрасте, этнической и половой принадлежности индивидов; во-вторых, различиями в методах определения фенотипа, поскольку используются психобиологические модели, выделяющие неидентичные личностные свойства. Одним из лимитирующих факторов является изучение нефункциональных полиморфных маркеров без учета ген-генных и ген-средовых взаимодействий. В связи с неоднозначностью и неполноценностью опубликованных результатов необходимы дальнейшие исследования в этой области, включающие в себя большие выборки этнически гомогенных здоровых индивидов, использование одной наиболее релевантной психобиологической модели, оценка эпистатического эффекта большого числа функциональных и позиционных кандидатных маркеров и влияния факторов окружающей среды. Неполный учет всех факторов может привести к получению ложноположительных результатов, что еще более осложняет и откладывает идентификацию генов, отвечающих за формирование свойств личности и темперамента.

Список литературы

1. Голимбет В.Е., Алфимова М.В., Митюшина Н.Г. Полиморфные варианты гена рецептора серотонина (5HT_{2A}) и особенности личности // Молекулярная биология. — 2004. — №38(3). — С. 404–412.
2. Auerbach J., Geller V., Lezer S. et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old infants // Mol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 4. — P. 369–373.

3. Bachner-Melman R., Dina C., Zohar A.H. et al. AVPR1a and SLC6A4 gene polymorphisms are associated with creative dance performance // *Plos Genetics*. — 2005. — Vol. 1(3). — P. 394–403.
4. Benjamin J., Osher Y., Kotler M. et al. Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT) // *Mol. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 5(1). — P. 96–100.
5. Benjamin J., Ebstein R., Belmaker H. Molecular genetics and human personality. — Washington: American Psychiatric Publishing Inc., 2002. — 356 p.
6. Brown S.M., Peet E., Manuck S.B. et al. A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity // *Molec. Psychiat.* — 2005. — Vol. 10. — P. 884–888.
7. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. — 2003. — Vol. 301. — P. 386–389.
8. Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. A psychobiological model of temperament and character // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1993. — Vol. 50. — P. 975–990.
9. Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects // *J. Affect. Disord.* — 2006. — Vol. 92(1). — P. 35–44.
10. Comings D.E., Gade-Andavolu R., Gonzalez N. et al. A multivariate analysis of 59 candidate genes in personality traits: the temperament and character inventory // *Clin. Genet.* — 2000. — Vol. 58(5). — P. 375–385.
11. Cravchik A., Sibley D.R., Gejman P.V. Functional analysis of the human D2 dopamine receptor missense variants // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 26013–26017.
12. Czermak C., Lehofer M., Renger H. et al. Dopamine receptor D3 mRNA expression in human lymphocytes is negatively correlated with the personality trait of persistence // *J. Neuroimmunology*. — 2004. — Vol. 150. — P. 145–149.
13. De Luca A., Rizzardi M., Torrente I. et al. Dopamine D4 receptor (DRD4) polymorphism and adaptability trait during infancy: a longitudinal study in 1- to 5-month-old neonates // *Neurogenet.* — 2001. — Vol. 3. — P. 79–82.
14. De Young C.G., Peterson J.B., Higgins D.M. Sources of openness/intellect: cognitive and neuropsychological correlates of the fifth factor of personality // *J. Pers.* — 2005. — Vol. 73(4). — P. 825–858.
15. Digman J. M. Higher-order factors of the Big Five // *Journal of Personality and Social Psychology*. — 1997. — Vol. 73. — P. 1246–1256.
16. Ebstein R.P., Segman R., Benjamin J. et al. 5-HT2C (HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence: interaction with dopamine D4 receptor (D4DR) and dopamine D3 receptor (D3DR) polymorphisms // *Am. J. Med. Genet.* — 1997. — Vol. 74(1). — P. 65–72.
17. Ebstein R.P., Benjamin J., Belmaker R.H. Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic neurotransmission // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 410(2–3). — P. 205–214.
18. Ebstein R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires // *Mol. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 11(5). — P. 427–445.
19. Eley T.C., Tahir E., Angleitner A. et al. Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers // *Am. J. Med. Genet.* — 2003. — Vol. 120B. — P. 90–96.
20. Fullerton J., Cubin M., Tiwari H. et al. Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 72(4). — P. 879–890.
21. Gestel S.V., Broeckhoven C.V. Genetics of personality: are we making progress? // *Molecular Psychiatry*. — 2003. — Vol. 8. — P. 840–852.
22. Hahn M.K., Blakely R.D. The Functional Impact of SLC6 Transporter Genetic Variation // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2007. — Vol. 47. — P. 401–441.
23. Ham B.J., Kim Y.H., Choi M.J., Cha J.H., Choi Y.K., Lee M.S. Serotonergic genes and personality traits in the Korean population // *Neuroscience Lett.* — 2004. — Vol. 354(1). — P. 2–5.
24. Hariri A.R., Drabant E.M., Munoz K.E. et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 62(2). — P. 146–152.
25. Heinz A., Goldman D., Jones D.W. et al. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum // *Neuropsychopharmacology*. — 2000. — Vol. 22. — P. 133–139.
26. Hiroi R., McDevitt R.A., Neumaier J.F. Estrogen Selectively Increases Tryptophan Hydroxylase-2 mRNA Expression in Distinct Subregions of Rat Midbrain Raphe Nucleus: Association between Gene Expression and Anxiety Behavior in the Open Field // *Biol. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 60. — P. 288–295.
27. Itoh K., Hashimoto K., Kumakiri C., Shimizu E., Iyo M. Association between brain-derived neurotrophic factor 196 G/A polymorphism and personality traits in healthy subjects // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2004. — Vol. 124(1). — P. 61–63.
28. Jonsson E.G., Burgert E., Crocq M.A. et al. Association study between dopamine D3 receptor gene variant and personality traits // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2003. — Vol. 117(1). — P. 61–65.
29. Jorm A.F., Prior M., Sanson A. et al. Association of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with anxiety-related temperament and behavior problems in children: a longitudinal study from infancy to the mid-teens // *Mol. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 5(5). — P. 542–547.
30. Kusumi I., Masui T., Kakiuchi C. et al. Relationship between XBPI genotype and personality traits assessed by TCI and NEO-FFI // *Neurosc. Lett.* — 2005. — Vol. 391(1–2). — P. 7–10.
31. Lang U.E., Hellweg R., Kalus P. et al. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2005. — Vol. 180(1). — P. 95–99.
32. Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. — 1996. — Vol. 274. — P. 1527–1531.
33. Lotta T., Vidgren J., Tilgmann C. et al. Kinetics of human soluble and membrane bound catechol-O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme // *Biochemistry*. — 1995. — Vol. 34. — P. 4202–4210.
34. Manuck S.B., Flory J.D., Ferrell R.E. et al. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene // *Biol. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 45. — P. 603–614.
35. Matheny A.P.Jr. Developmental research of twin's temperament // *Acta Genet. Med. Gemellol.* — 1987. — Vol. 36. — P. 135–143.
36. Matsuzawa D., Hashimoto K., Shimizu E., Fujisaki M., Iyo M. Functional polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene is associated with personality traits in healthy subjects // *Neuropsychobiology*. — 2005. — Vol. 52(2). — P. 68–70.
37. Melke J., Westberg L., Nilsson S. et al. A polymorphism in the serotonin receptor 3A (HTR3A) gene and its association with harm avoidance in women // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 60(10). — P. 1017–1023.
38. Nakamura M., Ueno S., Sano A., Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants // *Mol. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 5. — P. 32–38.
39. Paris J. Neurobiological dimensional models of personality: a review of the models of Cloninger, Depue and Siever // *Journal of Personality Disorders*. — 2005. — Vol. 19(2). — P. 156–170.
40. Ravaja N., Keltikangas-Jarvinen K. Cloninger's temperament and character dimensions in young adulthood and their relation to characteristics of parental alcohol use and smoking // *J. Stud. Alcohol*. — 2001. — Vol. 62(1). — P. 98–104.

41. Reif A, Lesch KP. Toward a molecular architecture of personality // *Behav. Brain Res.* — 2003. — Vol. 139(1–2). — P. 1–20.
42. Ribases M., Gratacos M., Badia A. et al. Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index // *Mol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 10(9). — P. 851–860.
43. Rogers G., Joyce P., Mulder R. et al. Association of a duplicated repeat polymorphism in the 50-untranslated region of the DRD4 gene with novelty seeking // *Am. J. Med. Genet.* — 2004. — Vol. 126B. — P. 95–98.
44. Ronai Z., Szekely A., Nemoda Z. et al. Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene // *Mol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 6(1). — P. 35–38.
45. Rujescu D., Giegling I., Bondy B. et al. Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene // *Mol. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 7(9). — P. 1023–1029.
46. Samochowiec J., Rybakowski F., Czerni P. et al. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers // *Neuropsychobiology.* — 2001. — Vol. 43(4). — P. 248–253.
47. Serretti A., Mandelli L., Lorenzi C. et al. Temperament and character in mood disorders: influence of DRD4, SERTPR, TPH and MAO-A polymorphisms // *Neuropsychobiology.* — 2006. — Vol. 53(1). — P. 9–16.
48. Strobel A., Wehr A., Michel A., Brocke B. Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population // *Molecular Psychiatry.* — 1999. — Vol. 4(4). — P. 378–384.
49. Tsai S.J., Yu Y.W., Chen T.J. et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and cognitive function in healthy females // *Neuroscience Lett.* — 2003. — Vol. 338. — P. 123–126.
50. Wang E., Ding Y.C., Flodman P. et al. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 74(5). — P. 931–944.

Psychobiological models of personality and search for candidate genes

Kazantseva A.V.¹, Gaysina D.A.¹, Malykh S.B.², Khusnutdinova E.K.¹

¹ — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Russia, 450054, Ufa, Prospekt Oktyabrya, 71. Phone/fax: (3472) 35-61-00, e-mail: Kazantsa@mail.ru

² — Psychological Institute of Russian Academy of Education, Russia, 125009, Moscow, Mokhovaya St., 9, building 4. Phone/fax: (495) 202-81-28

According to twin and family studies all variation in human personality traits is determined for 40 to 60% by genetic factors. Existing psychobiological models of personality suggest that the personality and temperament traits are influenced by neurotransmitter systems. Recently, molecular-genetic studies identified some quantitative trait loci (QTL) for personality traits, that are thought to be certain specific genes involved in neurotransmitter metabolism. Moreover, those studies reported the associations between serotonergic system genes and neuroticism or anxiety-related traits, dopaminergic system genes and extraversion or novelty seeking traits, noradrenergic system genes, irritability and hyperactivity. The limitation of molecular-genetic search of specific genes could be explained by the presence of contradictory results and failure to reproduce them by different research groups.