
ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.11+574.2:616.89-008.454

ЭПИГЕНЕТИКА АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

© 2019 г. Р. Н. Мустафин^{1, 2, *}, А. В. Казанцева³, Р. Ф. Еникеева³,
Ю. Д. Давыдова³, А. С. Карунас³, С. Б. Малых⁴, Э. К. Хуснутдинова^{1, 3}

¹Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, Уфа, 450008 Россия

²Башкирский государственный университет, кафедра генетики и фундаментальной медицины, Уфа, 450074 Россия

³Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

⁴Психологический институт Российской академии образования, Москва, 125009 Россия

*e-mail: ruji79@mail.ru

Поступила в редакцию 13.08.2018 г.

После доработки 11.02.2019 г.

Принята к публикации 02.04.2019 г.

Многочисленные работы, продемонстрировавшие ассоциацию риска развития агрессивного поведения с аллельными вариантами генов нейромедиаторных систем, зачастую противоречивы, а многие из “рисковых” аллелей не связаны с нарушением экспрессии генов и функций кодируемых ими белковых продуктов. Для объяснения данных ассоциаций предложена роль дисрегуляции эпигенетических процессов, обусловленных изменением конформационных структур продуктов транскрипции генов в связи с нарушением их взаимодействий с некодирующими РНК, что вызывает изменения в работе генных сетей. Существенное значение в развитии агрессивного поведения имеют стрессовые факторы во время пре- и постнатального развития, приводящие к изменениям профиля метилирования ДНК и модификаций гистонов, что нарушает экспрессию генов нейромедиаторных систем в долгосрочной перспективе. Предполагается, что влияние среды на эпигеном опосредовано чувствительными к стрессу транспозонами, процессинг транскриптов которых вызывает образование некодирующих РНК, способных влиять на модификации гистонов и метилирование определенных локусов генома. Транспозоны служат ключевыми источниками сайтов связывания с транскрипционными факторами и регулируют работу генома, а их способность к локус-специфическим перемещениям под действием стресса и при саморегуляции некодирующими РНК может объяснить как долговременный эффект формирования нарушений в поведении, так и их передачу в ряду поколений. Для профилактики нарушений поведенческих реакций и фенотипических проявлений генетической предрасположенности к агрессивному поведению важно изучение индивидуального характера изменений эпигенетических меток с целью дальнейшего воздействия и их коррекции.

Ключевые слова: агрессивное поведение, микроРНК, метилирование, модификации гистонов, транспозоны, эпигенетические факторы.

DOI: 10.1134/S0016675819090091

Межличностное насилие является существенной причиной инвалидизации и смертности во всем мире [1], что вызывает интенсивное изучение механизмов формирования и этиологии развития агрессивного поведения (АП) специалистами различных областей [2]. Агрессивное поведение представляет собой серьезную социальную проблему, поскольку индивиды с АП характеризуются когнитивными нарушениями, гиперактивностью и склонностью к злоупотреблению психоактивных веществ, социальной дезадаптацией, осложняя возможность их трудоспособности и приводя к неудовлетворенности жизнью [3]. Согласно результатам лонгитюдных эпидемиоло-

гических исследований, агрессивное поведение, наибольшая манифестация и выявление которого приходится на подростковый возраст, на самом деле наблюдается уже в первые 12 мес. после рождения, достигает максимума в 2–4 года с последующим снижением его уровня к периоду взросления. Однако около 3–7% детей характеризуются повышенной частотой агрессивного поведения в подростковом возрасте, что в дальнейшем приводит к развитию проблемы социальной адаптации во взрослой жизни [4]. Стоит отметить, что существует гендерная специфичность в развитии АП, в частности риск развития агрессии выше у мужчин [5]. Кроме того, следует учитывать, что АП может с

различной частотой сопутствовать тяжелым психическим заболеваниям, таким как расстройства аутистического спектра (АП встречается у 68% больных), биполярное расстройство (25%), шизофрения (13.9%) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (5.7%) [6].

Согласно результатам лонгитюдных и близнецовых исследований, уровень наследуемости агрессивного поведения у людей составляет 0.37–0.72 [4, 7], причем известны гены-ортологи, участвующие в формировании агрессивного поведения у человека и животных [8]. Проведенные к настоящему времени молекулярно-генетические работы продемонстрировали ассоциации полиморфных вариантов генов, вовлеченных в регуляцию нейротрофики и функционирования нейромедиаторных систем мозга (включая ген моноаминоксидазы А (*MAOA*) [9], рецептора D2 (*DRD2*) и переносчика дофамина (*SLC6A3*) [10], переносчика серотонина (*SLC6A4*) [11]), с агрессивным поведением. Однако результаты различных исследовательских групп противоречивы, что может быть объяснено существенной значимостью влияния средовых факторов, включая стрессовые воздействия в детстве [12], действие токсических веществ и ряда гормонов в период пренатального развития [13–15], на манифестацию АП позднее в онтогенезе. Текущие гипотезы влияния средовых факторов на формирование длительных фенотипических поведенческих эффектов основаны на изменении эпигенетических характеристик, таких как структурные модификации хроматина, посттрансляционные модификации гистонов, метилирование ДНК и экспрессии некодирующих РНК (нкРНК) [12].

СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Известно, что фенотипическое разнообразие признака формируется посредством как генетических, так и эпигенетических механизмов, которые программируют тканеспецифические паттерны генной экспрессии. Клетки, включая нейроны, во время развития подвергаются массивному эпигенетическому перепрограммированию, чувствительному к средовым воздействиям, что в итоге приводит к формированию устойчивых изменений в фенотипе. Стоит отметить, что в случае манифестации агрессивного поведения у мальчиков и девочек старше 7 лет средовые факторы могут быть ответственны более чем за 20% фенотипических вариаций этого признака [16]. В свою очередь, эпигенетические модификации, связанные с развитием агрессивного поведения, находятся под действием множества средовых факторов, включая неблагоприятную обстановку в семье, низкий уровень материального состояния, прежде-

временное рождение, низкий вес ребенка при рождении, молодой возраст матери, антисоциальное поведение родителей, жестокое обращение в детстве, депрессию и курение матери, а также ряд воздействий в период пренатального развития [3, 13, 14, 17, 18]. Неблагоприятные условия, особенно в младенчестве и детстве, могут привести к изменению эпигенетической регуляции генов, участвующих в стрессовом ответе, к растормаживанию поведения, к проблемам в контроле импульсивности и нарушению социального поведения [19]. Перенесенный в детстве стресс вызывает долговременное эпигенетическое перепрограммирование, изменяющее экспрессию многих генов не только в головном мозге, но и в других системах, включая нейроэндокринную и иммунную, влияя таким образом на поведение во взрослой жизни [20].

В литературе при изучении этиологии формирования агрессивного поведения большое значение уделяется факторам, действующим на индивида в период перинатального развития и раннего детства [21]. Стрессовые воздействия на организм беременной женщины могут приводить в долгосрочной перспективе к развитию делинквентных проблем у ребенка вследствие влияния на эпигенетические механизмы регуляции развития плода, поскольку плацента является особенно уязвимой к стресс-обусловленным гормональным колебаниям [22]. Выявлена ассоциация агрессивного поведения у детей с воздействием токсических веществ в период пренатального развития, включая употребление их матерями психоактивных веществ [3, 13, 14, 17]. Курение матерей или прием некоторых фармацевтических препаратов (например, парацетамола) во время беременности ассоциированы с развитием агрессивного поведения у их детей впоследствии [13, 14, 23], что объясняется метилированием селективных областей генома; это, в частности, было обнаружено у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [24, 25]. Механизмы развития СДВГ и агрессивного поведения могут иметь сходные биологические пути, так как дети с АП характеризуются высоким уровнем гиперактивности и низким словарным запасом [3].

Пренатальный стресс может воздействовать на развитие плода посредством нарушения механизма обратной регуляции ответа организма на стресс, вызывая гиперактивацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, продуцирующей высокие уровни стрессового гормона кортизола, проникающего через фето-плацентарный барьер. Например, пренатальный стресс, вызванный насилием со стороны партнера, predisposes к большим проблемам в поведении и более высокому уровню кортизола у детей этих матерей в возрасте одного года [26]. С другой сто-

роны, регуляция нейроэндокринной системы под действием стресса обусловлена изменением экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*). Как гипер-, так и гипоактивация системы ответа на стресс, связанная с изменением экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*), может приводить к развитию агрессивного поведения [27]. В частности, было выявлено, что депрессия матерей во время беременности вызывает усиление метилирования ДНК в промоторной области гена *NR3C1* у детей [28]. Сходные данные были продемонстрированы для детей более старшего возраста (10 лет), что указывает на существование долговременного эффекта эпигенетического программирования [29]. Эксперименты на модельных животных также показали, что под воздействием стресса во время беременности в организме матери вырабатываются избыточные дозы глюкокортикоидов; это может привести к развитию агрессивного поведения у потомства за счет эпигенетических модификаций генов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Примечательно, что хронический стресс может индуцировать наследуемые изменения паттернов экспрессии генов вследствие метилирования ДНК или модификаций гистонов [15], в то время как в случае нормального развития плаценты уровни метилирования ДНК в генах стрессового ответа и других чувствительных к стрессу структур генома (мобильных генетических элементов) имеют незначительные колебания [22].

РОЛЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК И АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ГИСТОНОВ В РАЗВИТИИ АГРЕССИИ

На поведенческие реакции влияют особенности метилирования генов нейромедиаторных систем [4, 30–33] и ацетилирование гистонов, которые участвуют в регуляции экспрессии генов нейромедиаторных систем и изменяются под воздействием средовых стрессовых стимулов [34]. Одно из первых исследований, описывающих изменение метилирования ДНК в ответ на стресс в раннем возрасте, было проведено Weaver с коллегами в 2004 г. в экспериментах на крысах [35]. В результате этой работы было показано, что паттерн метилирования ДНК в промоторной области гена глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*), участвующего в регуляции стрессового ответа, может изменяться под действием заботливого поведения матери в постнатальный период. В частности, повышенный уровень метилирования ДНК и снижение ацетилирования гистонов, выражающиеся в снижении экспрессии экзона 17 (у человека экзона 1F) в гене *NR3C1*, были выявлены в гиппокампе детенышей, матери которых проявляли меньшую заботу в первую неделю их жизни [35]. Полученные данные продемонстрировали взаимосвязь между

изменением метилирования гена *NR3C1*, его экспрессией и ответом на стрессовые реакции у потомства. Причем эпигенетический паттерн гена *NR3C1* находится под влиянием поведения матери и является потенциально обратимым [35]. Изменения в метилировании гена *NR3C1* были также обнаружены в образцах гиппокампа детей, подвергшихся жестокому обращению и умерших от суицида [36]. Примечательно, что жестокое обращение в детском возрасте вызывало изменения паттерна метилирования ДНК во множестве локусов генома [37], которые сохранялись на протяжении взрослой жизни человека [36].

Согласно литературным данным, у мышей стресс отлучения от матери в период с 1-го по 14-й день после рождения приводил к изменениям в профиле метилирования ДНК в промоторах нескольких кандидатных генов, экспрессирующихся в головном мозге, в том числе в генах метил-СрG-связывающего белка 2 (*MeCP2*), рецептора кортикотропин-рилизинг фактора (*CRFR2*) и рецептора каннабиноидов (*CBI*) [30]. Воздействие стресса на крыс в первую неделю после рождения также вызывает изменения в метилировании гена *BDNF* в префронтальной коре головного мозга, причем эти эпигенетические изменения передаются следующему поколению [31].

Эпигенетическое модулирование генов серотонинергической системы под действием средовых факторов было отмечено в результате лонгитюдного анализа дискордантных по агрессивному поведению монозиготных близнецов. У близнецов с высокой агрессией одновременно с ослабленной кортизоловой реакцией на стресс было обнаружено повышенное метилирование гена *SLC6A4* (которое приводит к снижению экспрессии гена *SLC6A4*) по сравнению с сибсами, не проявляющими агрессии. Полученные результаты указывают на наличие взаимосвязи в эпигенетической регуляции серотонинергической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [38], что согласуется с эмпирическими данными, полученными на птицах [15] и млекопитающих [39, 40]. Долговременное гиперметилирование гена *SLC6A4* было выявлено у женщин, которые подвергались сексуальному насилию в детстве [33], и у мужчин, отмечавших в детском возрасте выраженное делинквентное поведение [41].

Большое количество молекулярно-генетических работ было сфокусировано на исследовании функционального VNTR-полиморфизма в промоторной области гена моноаминоксидазы А (*MAOA-uVNTR*) — фермента, вовлеченного в окислительное дезаминирование нейромедиаторов; причем низкоактивный аллель был ассоциирован с риском развития агрессивного поведения [42]. Объяснением этих ассоциаций является то, что аллельные варианты данного полиморфного локуса связаны с дифференциальным метилированием гена *MAOA*, что, в свою

очередь, обуславливает предрасположенность к развитию агрессивного поведения [43]. Дальнейший анализ последовательности промоторного региона гена *MAOA* показал, что на расстоянии около 1.5 тыс. пн от стартового сайта находится другой CpG-обогащенный VNTR-локус, содержащий tandemные повторы длиной 10 пн, метилирование которого ассоциировано с развитием агрессивного поведения у женщин [44]. Кроме взаимосвязи аллельных вариантов VNTR-локуса с изменениями метилирования гена *MAOA*, представляется возможным участие мобильных генетических элементов в такой эпигенетической регуляции, поскольку неавтономные *Alu*-элементы участвуют в возникновении и динамике VNTR-повторов [45]. Другим возможным механизмом эпигенетической регуляции экспрессии гена *MAOA* является ацетилирование гистона H3 в области промотора гена *MAOA*, обнаруженное в экспериментах на модельных животных, подвергшихся перипубертатному стрессу, вызвавшему последующую излишнюю агрессивность [32].

Масштабные лонгитюдные исследования уровня метилирования ДНК в более 20 тыс. промоторных областях генов и 400 микроРНК у взрослых людей позволили выявить ассоциации агрессивного поведения с уровнями метилирования промоторов 448 генов-кандидатов, включая гены дофаминергической (*SLC6A3*, *DAT*), серотонинергической (*HTR1D*), глутаматергической (*GRM5*), аргинин-вазопрессиновой систем (*AVPR1A*), а также путей воспалительного и иммунного ответа [4]. В недавнем эпигеномном анализе ассоциаций (EWAS) на крупной выборке близнецов была выявлена взаимосвязь риска развития агрессивного поведения с паттерном метилирования ДНК в участках генома, расположенных вблизи генов транскрипционного репрессора (*TRPS1*), антисмысловой *PARD6G* РНК1 (*PARD6G-AS1*), онкогена *RAS*-семейства (*RAB39*), семейства иммуноглобулинов (*SIGLEC10*) и пролил-эндопептидазы (*PREP*) [46]. Согласно результатам другого масштабного исследования были продемонстрированы особенности проявления агрессивного поведения в возрасте 6–12 лет, связанные с дифференциальным метилированием ДНК в 744 CpG-сайтах в геномах у мужчин и женщин [47], что может свидетельствовать о существовании специфических эпигенетических изменений, проявляющихся в определенные периоды жизни. Единичные исследования продемонстрировали ассоциацию агрессивного поведения с повышенным уровнем метилирования геномных областей, содержащих гены цитокинов (*IL-1α*, *IL-6*, *IL-4*, *IL-10*, *IL-8*) и их транскрипционных факторов (*NF-κB1*, *NFAT5*, *STAT6*) [48].

РОЛЬ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В РАЗВИТИИ АГРЕССИИ

Один из механизмов эпигенетической регуляции экспрессии генов представляет собой изменение в связывании некодирующих РНК (нкРНК) с таргетными участками мРНК и/или экспрессии генов самих нкРНК (включая микроРНК). Таким образом, микроРНК участвуют в регуляции поведения, опосредуя влияние средовых стимулов на экспрессию генов. В частности, одно из исследований, проведенных у больных шизофренией, продемонстрировало взаимосвязь экспрессии микроРНК miR-21 с уровнем агрессии в ответ на лекарственную терапию [49]. С другой стороны, изменения нуклеотидной последовательности в 3'-нетранслируемых областях мРНК приводят к ослаблению связывания определенных микроРНК с таргетной мРНК и, следовательно, к снижению или репрессии трансляции белка.

Регуляция серотонинергической нейротрансмиссии является важным компонентом в формировании агрессивного поведения [50, 51], причем известен этно-специфичный компонент серотонинергического функционирования [52]. В частности, при изучении последовательности нетранслируемого региона гена серотонинергической системы мозга (рецептора 1В серотонина, *HTR1B*) группой ученых было выявлено наличие инсерции (т.н. *A*-элемента), приводящей к появлению сайта связывания с miR-96 [53]. Интересно, что репрессорная активность *A*-элемента ослабляется наличием аллеля *G* (*G*-элемента), приводящего к снижению связывания miR-96 с мРНК *HTR1B*. Кроме того, более высокий уровень агрессии был обнаружен у гомозиготных индивидов по предковому аллелю *A* по сравнению с индивидами, содержащими аллель *G* [53]. Изучение полиморфных вариантов, расположенных в сайте связывания miR-510 с мРНК гена рецептора 3Е серотонина (*HTR3E*), также представляет интерес при исследовании лиц с агрессивным поведением. Несмотря на то что экспансия CGG-повторов, ассоциированная с клиническими симптомами синдрома ломкой X-хромосомы, коррелирует с усиленной экспрессией miR-510 [54], к настоящему времени работ, исследовавших взаимосвязь уровня агрессии с полиморфными вариантами в участке гена *HTR3E*, таргетном для связывания с miR-510, опубликовано не было. Экспрессия другого важного гена серотонинергической системы (гена переносчика серотонина, *SLC6A4*), участвующего в регуляции агрессивного и депрессивного поведения [50, 55], контролируется miR-16 и miR-545 [56].

Возможным компонентом регуляции агрессивного поведения является ген вольфрамина 1 (*WFS1*), кодирующий белок, участвующий в гомеостазе кальция эндоплазматического ретикулума (ЭПР), дерегуляция которого приводит к

развитию стресса, апоптозу и развитию синдрома Вольфрама, характеризующегося прогрессирующей нейродегенерацией и сахарным диабетом [57]. При исследовании полиморфного варианта гена *WFS1*, содержащего *rs1046322* в 3'-нетранслируемой области в сайте связывания с miR-668, была выявлена ассоциация АП с данным локусом. Примечательно, что функциональный эффект *rs1046322* был продемонстрирован в репортерном люциферазном тесте при коэкспрессии miR-668: аллель А был ассоциирован со снижением репрессии трансляции гена вольфрамина 1 по сравнению с аллелем G [58]. Кроме того, известно, что прямой мишенью miR-668 является ген *NF-κB*, кодирующий транскрипционный фактор, вовлеченный в регуляцию различных биологических функций, активация которого зависит от повышенной экспрессии miR-668 [59].

Согласно литературным данным, аллельные варианты гена *SNAP-25* (*rs3746544* и *rs1051312*), расположенные в сайте связывания с miR-641, вовлечены в формирование импульсивности [60]. Причем с помощью люциферазного репортерного теста было показано, что изменение предковых аллелей в гаплотипе приводило к увеличению трансляции белка SNAP-25. Известно, что синаптосомально-ассоциированный белок 25кДа (SNAP-25) является одним из компонентов SNARE комплекса, нарушения в формировании которого наряду со снижением активности белка SNAP-25 приводят к дефициту высвобождения нейромедиаторов, нарушениям регуляции кальциевых каналов и синаптической пластичности [61].

Кроме изучения полиморфных вариантов, находящихся в генах связывания микроРНК, интерес представляет анализ изменений нуклеотидной последовательности в генах самих микроРНК. В частности, одно из исследований было сфокусировано на ассоциации аллельного варианта *rs531564*, расположенного в гене *MIR124-1* (кодирует miR-124), с агрессивным поведением у жителей Колумбии [1]. Известно, что экспрессируемая специфично в головном мозге miR-124 представляет собой ключевой регулятор пластичности нейронов, а гены нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*) и рецептора D4 дофамина (*DRD4*) являются ее мишенями [1]. Примечательно, что опубликованные работы свидетельствуют о вовлеченности изменений в экспрессии генов *BDNF* [62] и *DRD4* [63] в манифестацию агрессивного поведения. В свою очередь, уровень агрессии находится под контролем индивидуального функционирования серотонинергической системы, которая также оказывает влияние на генерацию miR-124 и взаимодействует на белковом уровне с продуктами генов *BDNF* и *DRD4* [56].

РОЛЬ МОБИЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ АГРЕССИИ

Несмотря на наличие данных о роли эпигенетических факторов в развитии агрессивного фенотипа под действием средовых факторов, до сих пор точно не установлено, каким образом средовые воздействия могут модулировать характер метилирования, локус-специфических модификаций гистонов и экспрессии определенных нкРНК. Одним из объяснений механизмов наследования фенотипических проявлений реакций организма в ответ на средовые воздействия может являться наличие мобильных генетических элементов (МГЭ) — структур генома, ответственных за кодирование скрытых генетических вариаций, высокочувствительных к стрессовым воздействиям у человека [64]. Универсальное консервативное свойство МГЭ восприятия стресса и реагирования на него используется организмом для динамичной регуляции генных сетей в онтогенезе [65], что объясняет пластичность генома и сохранение МГЭ в геномах эукариот, где они составляют значительную часть (до 60% у животных и до 90% у растений). МГЭ являются источниками длинных нкРНК [66, 67], микроРНК [68–72], регуляторных элементов [73, 74], транскрипционных факторов [75, 76] и сайтов связывания с ними [77, 78]. Вероятными факторами влияния на особенности развития агрессивного поведения могут быть специфические в зависимости от возраста особенности активации МГЭ, регулирующие онтогенетическое функционирование головного мозга и других тканей [79].

Взаимосвязью МГЭ с эпигенетическими факторами можно объяснить феномен длительных изменений в поведении под влиянием стрессовых воздействий [64, 80–82]. Действительно, головной мозг служит центральным органом реагирования на стресс, действие которого специфически изменяет профиль ДНК-метилирования и модификаций гистонов, что влияет на изменения пластичности в префронтальной коре, миндалевидном комплексе и гиппокампе [83]. Эффекты изменения метилирования ДНК под действием стресса могут быть обусловлены как непосредственным влиянием МГЭ, способных к локус-специфическим перемещениям [84–87], так и действием нкРНК, образуемых при процессинге транскриптов транспозонов и вовлеченных в РНК-зависимое ДНК-метилирование генома [42, 88] и модификацию гистонов [9, 89].

Известно, что МГЭ используются в эмбриогенезе как для сохранения плюрипотентного состояния (LTR-содержащие ретроэлементы), так и для управления дифференцировкой клеток (LINE-элементы), причем они сохраняют свою активность в стволовых клетках взрослого человека [90]. В свою очередь, долговременный эффект изменений и передачу возникших в эмбриональном

периоде эпигенетических изменений, влияющих на развитие агрессивного поведения [39], можно объяснить также способностью МГЭ к locus-специфической транспозиции при их активации, которая ведет к стойким и наследуемым изменениям регуляции генов [84–87]. Интересно, что эпигенетические изменения в геноме плода, возникающие в ответ на стресс во время беременности матери, могут передаваться одному или двум последующим поколениям [39], что объясняет передачу поведенческих признаков (АП, в частности) в ряду поколений.

Кроме эффекта стрессовых воздействий, на locus-специфическое перемещение МГЭ оказывает влияние гормональный уровень [91–93]. Так как МГЭ являются эпигенетическими регуляторами работы генома в онтогенезе [94], можно предположить, что одним из механизмов влияния гормонов на поведенческие реакции может быть изменение эпигенетической регуляции генов нейромедиаторных систем под действием МГЭ, активированных действием определенных гормонов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Эпигенетические исследования агрессивного поведения представляют перспективу для создания диагностических алгоритмов в каждом конкретном случае с возможностью направленного воздействия, что является основой для персонализированной терапии. О перспективах такого рода исследований, направленных на выявление причин развития агрессивного поведения, свидетельствуют данные экспериментов на модельных животных. В частности, была показана эффективность фармакокоррекции нарушений в поведении крыс, обусловленных изменением эпигенетической регуляции генов, в том числе кодирующих рецепторы глюкокортикоидов, в пренатальном развитии. В другом эксперименте было продемонстрировано успешное применение ингибиторов МАОА в случае агрессивного поведения, вызванного эпигенетически-обусловленной гиперактивацией гена *MAOA*, инициируемой стрессовыми воздействиями [32]. Одной из мишеней воздействия фармацевтических препаратов являются гены иммунной системы, поскольку известно о цитокин-зависимой регуляции агрессивного поведения посредством модуляции метаболизма серотонина [95].

С другой стороны, наряду с фармацевтическими препаратами диета и особенности питания также могут оказывать непосредственное влияние на геном за счет изменения эпигенетического программирования. Ряд нутриентов и компонентов пищи в рационе человека влияют на эпигенетическую регуляцию различных органов и систем, в том числе головного мозга [96]. В частности, ве-

дение в пищу трихостатина-А и L-метионина, воздействующих на метилирование генов нейромедиаторных систем в головном мозге, взрослым особям с нарушениями в поведении приводило к его нормализации, что свидетельствует об эффективности коррекции питания в регуляции эпигенома. Подобные механизмы регуляции поведения путем изменения эпигенетического программирования при помощи диеты могут существовать и у человека, выявление которых представляется особенно актуальным для использования в разработке эффективной диетотерапии как одного из компонентов лечения агрессивного поведения [97]. Так, в 2017 г. был проведен анализ ассоциаций качества диеты и агрессивного поведения в межнациональной выборке подростков. У молодых людей с низким качеством диеты определялся повышенный риск АП по сравнению с подростками с высоким качеством диеты [98]. При исследовании пациентов судебно-психиатрических стационаров выявлена взаимосвязь агрессивного поведения с уровнем потребляемых жирных кислот и предложено применение витамина D и омега-3 в пищу для коррекции отклонений в поведении [99]. В экспериментах на животных было показано, что карликовые свиньи, для кормления которых применяли диету с высоким содержанием жиров и низким — углеводов, были менее агрессивными по сравнению с животными, потреблявшими высокоуглеводистую и бедную жирами пищу [100]. Предполагается использовать полученные данные для разработки диетотерапии людей, склонных к агрессивному поведению.

Исследование воздействия компонентов пищи перспективно также в разработке диетотерапии беременным женщинам для профилактики нарушений в поведении их детей в постнатальный период. Во время эмбриогенеза метилирование ДНК растущего плода высокодинамично и подвержено влиянию разнообразных факторов со стороны материнского организма, включая несбалансированное питание. Эффект последнего, в свою очередь, связан с изменением метилирования ДНК [101] и экспрессией определенных микроРНК [102]. Кроме того, материнский организм оказывает выраженное влияние на развитие плода посредством механизма стрессового ответа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Было показано, что у грызунов перинатальная диета с высоким содержанием жиров приводит к эпигенетическому перепрограммированию гипоталамо-надпочечниковой системы (усилению экспрессии рецепторов глюкокортикоидов в миндалевидном теле и гиппокампе), что отражается в увеличении тревожности в ответ на стресс в дальнейшем в онтогенезе [103, 104]. Кроме того, диета беременных самок с высоким содержанием жира вызывает гипометилирование ДНК и оказывает таким образом долговременный эффект на функционирование опиоидной и

дофаминергической систем у развивающихся эмбрионов, что приводит к нарушениям поведения в последующем постнатальном развитии [105].

Кроме использования диетотерапии в профилактике и коррекции агрессивного поведения, актуальным представляется применение обладающей минимальными побочными эффектами микроРНК-направленной таргетной терапии, поскольку существуют данные о взаимосвязи агрессивного поведения с микроРНК-опосредуемой регуляцией экспрессии генов нейромедиаторных систем [53, 56, 58, 60]. В настоящее время разрабатываются и эмпирически апробируются подходы с применением микроРНК для активного внедрения в клиническую практику. Так, взаимодействие miR-135 с транскриптами рецептора и переносчика серотонина позволило предложить данную микроРНК для применения в качестве эндогенного антидепрессанта [106]. Другими потенциальными мишенями воздействия являются miR-96, miR-545, miR-668, ранее продемонстрировавшие свою вовлеченность в регуляцию экспрессии генов рецептора 1В серотонина [53], переносчика серотонина [56] и вольфрамина 1 [58], соответственно, в случае формирования агрессивного поведения. Стоит отметить, что использование определенных фармацевтических препаратов может способствовать изменению активности и уровня микроРНК, что необходимо учитывать в микроРНК-направленной терапии АП. В частности, в одном из исследований было обнаружено, что флуоксетин способствует биогенезу miR-16, которая приводит к трансляционной репрессии серотонинового транспортера [56].

Другой подход воздействия на эпигенетические изменения, приводящие к развитию агрессивного поведения, заключается в использовании ингибитора гистондеацетилазы для восстановления гиперметилированных меток ДНК, возникших вследствие стресса. Эффект обусловлен деметилированием участков ДНК до нормального уровня, соответствующего уровню метилирования у нестрессированных животных [35].

Несмотря на развивающиеся возможности потенциального воздействия на эпигенетические модификации при терапии агрессивного поведения, необходимо учитывать длительный эффект такого средового фактора как плохое воспитание — наиболее стабильно выявляемого предиктора АП у детей. Таким образом, помимо наследственности на формирование агрессивного поведения оказывает влияние семья, которая может служить мощной адаптивной системой, противодействующей или способствующей формированию делинквентных проблем в поведении [107]. Исходя из вышеизложенного, на современном этапе большое значение для профилактики и коррекции АП имеют разработанные психологические методики, применение которых в комплексе с достижениями в эпигенетике, такими как приме-

ние микроРНК для целевого воздействия на дисбаланс в экспрессии генов нейромедиаторных систем, может внести существенный вклад в составе комплексной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, гены, принимающие участие в гормональной регуляции и нейротрансмиссии, вовлечены в развитие агрессивного поведения. Экспрессия этих генов может регулироваться эпигенетическими механизмами, такими как структурная модификация хроматина, посттрансляционные модификации гистонов, метилирование ДНК и экспрессия некодирующих РНК (включая микроРНК). Кроме того, воздействие факторов внешней среды в пренатальном и постнатальном периодах, в том числе стресса, диеты, социально неблагоприятной обстановки, посредством эпигенетических механизмов оказывает влияние на экспрессию генов, принимающих участие в развитии агрессивного поведения [108]. Вероятными посредниками воздействия стрессоров и нутриентов могут служить мобильные генетические элементы, которые проявляют высокую чувствительность к воздействию стрессоров и изменению характера микроокружения (влияние нутриентов). Механизм участия МГЭ в изменении эпигенетических меток генов нейромедиаторных систем под воздействием средовых факторов связан с тем, что МГЭ служат источниками микроРНК, регулируемыми экспрессией генов, продукты которых важны для нормального функционирования головного мозга. С развитием АП ассоциированы различные микроРНК, взаимодействующие с генами, активно экспрессирующимися в головном мозге: miR-96 — с геном *HTR1B*, miR-510 — с геном *HTR3E*, miR-545 — с геном *SLC6A4*, miR-668 — с геном *WFS1*, miR-124 — с генами *BDNF* и *DRD4*, miR-641 — с геном *SNAP-25*. Исследование роли микроРНК в развитии АП перспективно как для выявления фармакодинамических эффектов лекарственных препаратов, применяемых для лечения агрессии, так и для таргетного воздействия на гены нейромедиаторных систем с целью нормализации их экспрессии. Кроме того, перспективен анализ экспрессии специфических микроРНК под влиянием определенных компонентов питания, что будет способствовать выявлению конкретных мишеней воздействия и возможных побочных эффектов. Таким образом, для профилактики нарушений поведенческих реакций и фенотипических проявлений генетической предрасположенности к агрессивному поведению имеет значение изучение индивидуального характера изменений эпигенетических меток с целью дальнейшего воздействия и их коррекции.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки РФ (№ АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке РФФИ

(проект № 17-29-02195 офи_м) и Программы биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gonzalez-Giraldo Y., Camargo A., Lopez-Leon S. et al.* A functional SNP in MIR124-1, a brain expressed miRNA gene, is associated with aggressiveness in a Colombian sample // *Eur. Psychiatry*. 2015. V. 30. № 4. P. 499–503.
2. *Tremblay R.E.* Developmental origins of disruptive behavior problems: the 'original sin' hypothesis, epigenetics and their consequences for prevention // *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 2010. V. 51. № 4. P. 341–367.
3. *Provencal N., Booij L., Tremblay R.E.* The developmental origins of chronic physical aggression: Biological pathways triggered by early life adversity // *J. Exp. Biol.* 2015. V. 218. P. 123–133.
4. *Provencal N., Suderman M.J., Guillemin C. et al.* Association of childhood chronic physical aggression with a DNA methylation signature in adult human T cell // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 4. e89839.
5. *Baillargeon R.H., Zoccolillo M., Keenan K. et al.* Gender differences in physical aggression: A prospective population-based survey of children before and after 2 years of age // *Dev. Psychol.* 2007. V. 43. № 1. P. 13–26.
6. *Manchia M., Fanos V.* Targeting aggression in severe mental illness: The predictive role of genetic, epigenetic, and metabolomic markers // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017. V. 77. P. 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.024>
7. *Ткаченко О.Н.* Генетические корреляты агрессивности у человека: обзор литературы // *Социально-экологические технологии*. 2016. № 3. С. 68–86.
8. *Кудрявцева Н.Н., Маркель А.Л., Орлов Ю.Л.* Агрессивное поведение: генетико-физиологические механизмы // *Вавиловский журн. генетики и селекции*. 2014. Т. 18. № 4/3. С. 1133–1155.
9. *Zhang Y., Ming Q., Wang X., Yao S.* The interactive effect of the MAOA-VNTR genotype and childhood abuse on aggressive behaviors in Chinese male adolescents // *Psychiatr. Genet.* 2016. V. 26(3). P. 117–123. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000125>
10. *Qadeer M.I., Amar A., Mann J.J., Hasnain S.* Polymorphisms in dopaminergic system genes; association with criminal behavior and self-reported aggression in violent prison inmates from Pakistan // *PLoS One*. 2017. V. 12(6). P. e0173571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173571>
11. *Tielbeek J.J., Karlsson Linnér R., Beers K. et al.* Meta-analysis of the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) in relation to adverse environment and antisocial behavior // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2016. V. 171(5). P. 748–760. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32442>
12. *Waltes R., Chiochetti A.G., Freitag C.M.* The neurobiological basis of human aggression: A review on genetic and epigenetic mechanisms // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2016. V. 171. № 5. P. 650–675.
13. *Arseneault L., Tremblay R.E., Boulterice B., Saucier J.F.* Obstetrical complications and violent delinquency: testing two developmental pathways // *Child. Dev.* 2002. V. 73. № 2. P. 496–508.
14. *Tremblay R.E., Nagin D.S., Seguin J.R. et al.* Physical aggression during early childhood: trajectories and predictors // *Pediatrics*. 2004. V. 114. № 1. e43–50.
15. *Ahmed A.A., Ma W., Ni Y. et al.* Embryonic exposure to corticosterone modifies aggressive behavior through alterations of the hypothalamic pituitary adrenal axis and the serotonergic system in the chicken // *Horm. Behav.* 2014. V. 65. № 2. P. 97–105.
16. *Porsch R.M., Middeldorp C.M., Cherny S.S. et al.* Longitudinal heritability of childhood aggression // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2016. V. 171. № 5. P. 697–707.
17. *Huijbregts S.C., Seguin J.R., Zoccolillo M. et al.* Maternal prenatal smoking, parental antisocial behavior, and early childhood physical aggression // *Dev. Psychopathol.* 2008. V. 20. № 2. P. 437–453.
18. *Veenema A.H.* Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: what can we learn from animal models // *Front. Neuroendocrinol.* 2009. V. 30. № 4. P. 497–518.
19. *Archer T., Oscar-Berma M., Blum K., Gold M.* Neurogenetics and epigenetics in impulsive behaviour: impact on reward circuitry // *J. Genet. Syndr. Gene Tehr.* 2012. V. 3. № 3. P. 1000115.
20. *Chistiakov D.A., Chekhonin V.P.* Early-life adversity-induced long-term epigenetic programming associated with early onset of chronic physical aggression: Studies in humans and animals // *World J. Biol. Psychiatry*. 2017. V. 5. P. 1–20.
21. *Tremblay R.E., Szyf M.* Developmental origins of chronic physical aggression and epigenetics // *Epigenomics*. 2010. V. 2. № 4. P. 495–499.
22. *Non A.L., Binder A.M., Barault L. et al.* DNA methylation of stress-related genes and LINE-1 repetitive elements across the healthy human placenta // *Placenta*. 2012. V. 33. № 3. P. 183–187.
23. *Paradis A.D., Fitzmaurice G.M., Koenen K.C., Buka S.L.* A prospective investigation of neurodevelopmental risk factors for adult antisocial behavior combining official arrest records and self-reports // *J. Psychiatr. Res.* 2015. V. 68. P. 363–370.
24. *Gervin K., Nordeng H., Ystrom E. et al.* Long-term prenatal exposure to paracetamol is associated with DNA methylation differences in children diagnosed with ADHD // *Clin. Epigenetics*. 2017. V. 9. P. 77. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0376>
25. *Sengupta S.M., Smith A.K., Grizenko N., Joob R.* Locus-specific DNA methylation changes and phenotypic variability in children with attention-deficit hyperactivity disorder // *Psychiatry Res.* 2017. V. 256. P. 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.048>
26. *Levendosky A.A., Bogat G.A., Lonstein J.S. et al.* Infant adrenocortical reactivity and behavioral functioning: relation to early exposure to maternal intimate partner violence // *Stress*. 2016. V. 19. № 1. P. 37–44.
27. *Puzzo I., Smaragdi A., Gonzalez K. et al.* Neurobiological, neuroimaging, and neuropsychological studies of

- children and adolescents with disruptive behavior disorders // *Family Relations*. 2016. V. 65. P. 134–150.
28. Braithwaite E.C., Kundakovic M., Ramchandani P.G. et al. Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation // *Epigenetics*. 2015. V. 10. P. 408–417.
 29. Martinez-Torteya C., Bogat G.A., Levendosky A.A., von Eye A. The influence of prenatal intimate partner violence exposure on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity and childhood internalizing and externalizing symptoms // *Dev. Psychopathol.* 2016. V. 28. P. 55–72.
 30. Franklin T.B., Russig H., Weiss I.C. et al. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations // *Biol. Psychiatry*. 2010. V. 68. № 5. P. 408–415.
 31. Roth T.L., Lubin F.D., Funk A.J., Sweatt J.D. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF // *Biol. Psychiatry*. 2009. V. 65. № 9. P. 760–769.
 32. Marquez C., Poirier G.L., Cordero M.I. et al. Peripuberty stress leads to abnormal aggression, altered amygdale and orbitofrontal reactivity and increased prefrontal MAOA gene expression // *Transl. Psychiatry*. 2013. V. 3. e216.
 33. Beach S.R., Brody G.H., Todorov A.A. et al. Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: an examination of the Iowa adoptee sample // *Psychosom. Med.* 2011. V. 73. № 1. P. 83–87.
 34. Elvir L., Duclot F., Wang Z., Kabaj M. Epigenetic regulation of motivated behaviors by histone deacetylase inhibitors // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 8. pii: S0149-7634(17)30069-6.
 35. Weaver I.C., Cervoni N., Champagne F.A. et al. Epigenetic programming by maternal behavior // *Nat. Neurosci.* 2004. V. 7. № 8. P. 847–854.
 36. Suderman M., McGowan O., Sasaki A. et al. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012. V. 2. P. 17266–17272.
 37. Labonte B., Suderman M., Maussion G. et al. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012. V. 69. № 7. P. 722–731.
 38. Ouellet-Morin I., Wong C.C., Danese A. et al. Increased serotonin gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins // *Psychol. Med.* 2013. V. 43. № 9. P. 1813–1823.
 39. Harris A., Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease // *Horm. Behav.* 2011. V. 59. P. 279–289.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.06.007>
 40. Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behavior and cognition // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. V. 10. P. 434–445.
 41. Wang D., Szyf M., Benkelfat C. et al. Peripheral SLC6A4 DNA methylation is associated with *in vivo* measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 6. e39501.
 42. Zhang H., Tao Z., Hong H. et al. Transposon-derived small RNA is responsible for modified function of WRKY45 locus // *Nat. Plants*. 2016. V. 2. P. 16016–16023.
 43. Checknita D., Maussion G., Labonte B. et al. Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional downregulation in an offender population with antisocial personality disorder // *Br. J. Psychiatry*. 2015. V. 206. P. 216–222.
 44. Philibert R.A., Wernett P., Plume J. et al. Gene environmental interactions with a novel variable Monoamine Oxidase A transcriptional enhancer are associated with antisocial personality disorder // *Biol. Psychol.* 2011. V. 87. № 3. P. 366–371.
 45. Jurka J., Gentles A.J. Origin and diversification of minisatellites derived from human Alu sequences // *Gene*. 2006. V. 365. P. 21–26.
 46. van Dongen J., Nivard M.G., Baselmans B.M. et al. Epigenome-wide association study of aggressive behavior // *Twin Res. Hum. Genet.* 2015. V. 18. № 6. P. 686–698.
 47. Guillemin C., Provencal N., Suderman M. et al. DNA methylation signature of childhood chronic physical aggression in T cells of both men and women // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 1. e86822.
 48. Provencal N., Suderman M.J., Caramaschi D. et al. Differential DNA methylation regions in cytokine and transcription factor genomic loci associate with childhood physical aggression // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 8. e71691.
 49. Chen S.D., Sun X.Y., Niu W. et al. A preliminary analysis of microRNA-21 expression alteration after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2016. V. 244. P. 324–332.
 50. Cherepkova E.V., Maksimov V.V., Aftanas L.I. Polymorphism of serotonin transporter gene in male subjects with antisocial behavior and MMA fighters // *Transl. Psychiatry*. 2018. V. 8(1). P. 248.
 51. Klasen M., Wolf D., Eisner P.D. et al. Serotonergic contributions to human brain aggression networks // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 42.
 52. Noskova T., Kazantseva A., Gaysina D. et al. Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2008. V. 32(7). P. 1735–1739.
 53. Jensen K.P., Covault J., Conner T.S. et al. A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors // *Mol. Psychiatry*. 2009. V. 14. № 4. P. 381–389.
 54. Fazeli Z., Ghaderian S.M.H., Najmabadi H., Omrani M.D. High expression of miR-510 was associated with CGG expansion located at upstream of FMR1 into full mutation // *J. Cell. Biochem.* 2018. V. 2. P. 1–8.
<https://doi.org/10.1002/jcb.27505>
 55. Носкова Т.Г., Казанцева А.В., Гареева А.Э. и др. Изучение ассоциаций ряда полиморфных локусов генов серотонинергической системы с униполярной депрессией // *Генетика*. 2009. Т. 45. № 6. С. 842–848.
 56. Millan M.J. MicroRNA in the regulation and expression of serotonergic transmission in the brain and other tissues // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2011. V. 11. № 1. P. 11–22.
 57. Казанцева А.В., Каззафарова Р.Ф., Тракс Т. и др. Средовые факторы как модуляторы ассоциации гена вольфрамина 1 (*WFS1*) с чертами тревожно-гипертонического синдрома // *Мед. генетика*. 2015. Т. 14. № 9(159). С. 31–36.

58. Kovacs-Nagy R., Elek Z., Szekely A. et al. Association of aggression with a novel microRNA binding site polymorphism in the wolframin gene // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2013. V. 162B. № 4. P. 404–412.
59. Luo M., Ding L., Li Q., Yao H. miR-668 enhances the radioresistance of human breast cancer // *Breast Cancer.* 2017. V. 24. P. 673–682.
60. Nemeth N., Kovacs-Nagy R., Szekely A. et al. Association of impulsivity and polymorphic microRNA-641 target sites in the SNAP-25 gene // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 12. e84207.
61. Antonucci F., Corradini I., Fossati G. et al. SNAP-25, a known presynaptic protein with emerging postsynaptic Functions // *Front. Synaptic. Neurosci.* 2016. V. 8. P. 7.
62. Malki K., Du Rietz E., Crusio W.E. Transcriptome analysis of genes and gene networks involved in aggressive behavior in mouse and zebrafish // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2016. V. 171(6). P. 827–838.
63. Cecil C.A.M., Walton E., Pingault J.B. DRD4 methylation as a potential biomarker for physical aggression: An epigenome-wide, cross-tissue investigation // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2018. V. 177(8). P. 746–764.
64. Hunter R.G., McEwen B.S. Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation // *Epigenomics.* 2013. V. 5. № 2. P. 177–194.
65. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль транспозонов в эпигенетической регуляции онтогенеза // *Онтогенез.* 2018. № 2. С. 61–78.
66. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs // *RNA.* 2014. V. 20. № 7. P. 959–976.
67. Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V.J. et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. // *PLoS Genet.* 2013. V. 9. № 4. e1003470.
68. Piriyaopongsa J., Jordan I.K. Family of human microRNA genes from miniature inverted-repeat transposable elements // *PLoS One.* 2007. V. 14. e203.
69. Yuan Z., Sun X., Liu H., Xie J. MicroRNA genes derived from repetitive elements and expanded by segmental duplication events in mammalian genomes // *PLoS One.* 2011. V. 6. Iss. 3. e17666.
70. Tempel S., Pollet N., Tahi F. NcRNAclassifier: a tool for detection and classification of transposable element sequences in RNA hairpins // *BMC Bioinformatics.* 2012. V. 13. P. 246–258.
71. Roberts J.T., Cooper E.A., Favreau C.J. Formation from transposable element insertions and noncoding RNA mutations // *Mobile Genet. Elements.* 2013. V. 1. № 6. e27755.
72. Qin S., Jin P., Zhou X. et al. The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 6. e0131365.
73. Lowe C.B., Haussler D. 29 mammalian genomes reveal novel exaptations of mobile elements for likely regulatory functions in the human genome // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 8. e43128.
74. de Souza F.S., Franchini L.F., Rubinstein M. Exaptation of transposable elements into novel cis-regulatory elements: is the evidence always strong // *Mol. Biol. Evol.* 2013. V. 30. № 6. P. 1239–1251.
75. Lin R., Ding L., Casola C. et al. Transposase-derived transcription factors regulate light signaling in Arabidopsis // *Science.* 2007. V. 318. P. 1302–1305.
76. Duan C.G., Wang X., Pan L. et al. A pair of transposon-derived proteins function in a histone acetyltransferase complex for active DNA demethylation // *Cell. Res.* 2017. V. 27. № 2. P. 226–240.
77. Jacques P.E., Jeyakani J., Bourgue G. The majority of primate-specific regulatory sequences are derived from transposable elements // *PLoS Genet.* 2013. V. 9. № 5. e1003504.
78. Jjingo D., Conley A.B., Wang J. et al. Mammalian-wide interspersed repeat (MIR)-derived enhancers and the regulation of human gene expression // *Mob. DNA.* 2014. V. 5. P. 5–14.
79. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль взаимодействий транспозонов с эпигенетическими факторами при старении // *Успехи геронтологии.* 2017. № 4. С. 516–528.
80. Todeschini A.L., Morillon A., Springer M., Lesage P. Severe adenine starvation activates Ty1 transcription and retrotransposition in *Saccharomyces cerevisiae* // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. P. 7459–7472.
81. Jardim S.S., Schuch A.P., Pereira C.M., Loreto E.L. Effects of heat and UV radiation on the mobilization of transposon mariner-Mos1 // *Cell. Stress Chaperones.* 2015. V. 20. № 5. P. 843–851.
82. Makarevitch I., Waters A.J., West P.T. et al. Transposable elements contribute to activation of maize genes in response to abiotic stress // *PLoS Genet.* 2015. V. 11. № 1. e1004915.
83. Hunter R.G., Gagnidze K., McEwen B.S., Pfaff D.W. Stress and the dynamic genome: Steroids, epigenetics, and the transposome // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. № 22. P. 6828–6833.
84. Маркель А.Л. Стресс и эволюция // *Вестн. ВОГиС.* 2008. № 1/2. С. 206–215.
85. Feng G., Leem Y.E., Levin H.L. Transposon integration expression of stress response genes // *Nucl. Acids Res.* 2013. V. 41. № 2. P. 775–789.
86. Fujiwara H. Site-specific non-LTR retrotransposons // *Microbiol. Spectr.* 2015. V. 3. № 2. MDNA3-0001-2014. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MDNA3-0001-2014>
87. Han M.J., Xu H.E., Zhang H.H. et al. Spy: a new group of eukaryotic DNA transposons without target site duplications // *Genome Biol. Evol.* 2014. V. 6. № 7. P. 1748–1757.
88. Samantarrai D., Dash S., Chhetri B. et al. Genomic and epigenomic cross-talks in the regulatory landscape of miRNAs in breast cancer // *Mol. Cancer Res.* 2013. V. 11. № 4. P. 315–328.
89. Xu C., Tian J., Mo B. SiRNA-mediated DNA methylation and H3K9 dimethylation in plants // *Protein Cell.* 2013. V. 4(9). P. 656–663.
90. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль транспозонов в возникновении многоклеточных животных // *Биохимия.* 2018. Т. 83. Вып. 3. С. 291–308.
91. Taruscio D., Mantovani A. Factors regulating endogenous retroviral sequences in human and mouse // *Cytogenet. Genome Res.* 2004. V. 105. P. 351–362.
92. Fan J., Papadopoulos V. Transcriptional regulation of translocator protein (Tspo) via a SINE B2-mediated natural antisense transcript in MA-10 Leydig cells // *Biol. Reprod.* 2012. V. 86. P. 1–15.

93. *Chaiwongwatanakul S., Yanatatsaneejit P., Tongsim S. et al.* Sex steroids regulate expression of genes containing long interspersed elements-1s in breast cancer cells // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016. V. 17. P. 4003–4007.
94. *Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К.* Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности // *Вавиловский журн. генетики и селекции.* 2017. Т. 21. № 6. С. 742–749.
95. *Capuron L., Miller A.H.* Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications // *Pharmacol. Ther.* 2011. V. 130. № 2. P. 226–238.
96. *Haggarty P.* Epigenetic consequences of a changing human diet // *Proc. Nutr. Soc.* 2013. V. 72. P. 363–371.
97. *McGowan P.O., Meaney M.J., Szyf M.* Diet and the epigenetic (re)programming of phenotypic differences in behavior // *Brain Res.* 2008. V. 1237. P. 12–24.
98. *Jackson D.B.* Diet quality and bullying among a cross-national sample of youth // *Prev. Med.* 2017. V. 105. P. 359–365.
99. *Zaalberg A., Wielders J., Bulten E. et al.* Relationships of diet-related blood parameters and blood lead levels with psychopathology and aggression in forensic psychiatric inpatients // *Crim. Behav. Ment. Health.* 2016. V. 26. P. 196–211.
100. *Haagensen A.M., Sorensen D.B., Sandoe P. et al.* High fat, low carbohydrate diet limit fear and aggression in Gottingen minipigs // *PLoS One.* 2014. V. 9. e93821.
101. *Thorsell A., Natt D.* Maternal stress and diet may influence affective behavior and stress-response in offspring via epigenetic regulation of central peptidergic function // *Environ. Epigenet.* 2016. V. 2. P. dvw012.
102. *Tarallo S., Pardini B., Mancuso G. et al.* MicroRNA expression in relation to different dietary habits: A comparison in stool and plasma samples // *Mutagenesis.* 2014. V. 29. P. 385–391.
103. *Sasaki A., de Vega W.C., St-Cyr S. et al.* Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood // *Neuroscience.* 2013. V. 240. P. 1–12.
104. *Abuaish S., Spinieli R.L., McGowan P.O.* Perinatal high fat diet induces early activation of endocrine stress responsiveness and anxiety-like behavior in neonates // *Psychoneuroendocrinology.* 2018. V. 98. P. 11–21.
105. *Vucetic Z., Kimmel J., Totoki K. et al.* Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes // *Endocrinology.* 2010. V. 151. P. 4756–4764.
106. *Issler O., Haramati S., Paul E.D.* MicroRNA135 is essential for chronic stress resiliency, antidepressant efficacy, and intact serotonergic activity // *Neuron.* 2014. V. 83. P. 344–360.
107. *Labella M.H., Masten A.S.* Family influences on the development of aggression and violence // *Curr. Opin. Psychol.* 2018. V. 19. P. 11–16.
108. *Tremblay R.E., Vitaro F., Cote S.M.* Developmental origins of chronic physical aggression: A bio-psycho-social model for the next generation of preventive interventions // *Annu. Rev. Psychol.* 2018. V. 69. P. 383–407.

Epigenetics of Aggressive Behavior

**R. N. Mustafin^{a, b, *}, A. V. Kazantseva^c, R. F. Enikeeva^c, Y. D. Davydova^c,
A. S. Karunas^c, S. B. Malykh^d, and E. K. Khusnutdinova^{a, c}**

^a*Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia*

^b*Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, 450076 Russia*

^c*Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science, Ufa, 450054 Russia*

^d*Psychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow, 125009 Russia*

**e-mail: ruji79@mail.ru*

Multiple studies, which demonstrated the association of the aggressive behavior is and allelic variants of neurotransmitter system genes appear to be controversial, while “risk” alleles unaffected impaired gene expression and the function of encoded proteins. To explain these associations we suggested the role of deregulated epigenetic processes caused by the changes in the spatial configuration of transcribed proteins due to the impaired interaction with non-coding RNAs, which results in modified functioning of gene networks. Stressful life events occurred during the pre- and postnatal period causing changes in DNA methylation and histone modifications, which disrupt expression of neurotransmitter genes with a long-term effect, represent the key factors causing the manifestation of aggressive behavior. The role of stressful life events in epigenome modifications is assumed to be caused by stress-sensitive transposable elements (TEs), which processing results in the formation of non-coding RNAs, which can affect histone modifications and methylation of certain genomic loci. Transposable elements represent the key sources of transcription factors binding sites and regulate the genome expression, while their ability to stress-associated locus-specific transpositions under the stress and self-regulation by non-coding RNAs can explain both the long-term effect of behavioral impairments and their transmission into generations. The prevention of behavioral impairments and phenotypic manifestations of genetic liability to aggressive behavior requires the examination of the individual nature of epigenetic modifications for the further target action and their correction.

Keywords: aggressive behavior, microRNA, methylation, histone modifications, transposable elements, epigenetic factors.