

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Ciencias - Departamento de Genética

Facultad de Ciencias de la Educación - Departamento de Psicología

**DOPAMINA Y SEROTONINA: DOS NEUROMODULADORES
DEL COMPORTAMIENTO DESDE EL NEMATODO
CAENORHABDITIS ELEGANS A HUMANO**

**DOPAMINE AND SEROTONIN: TWO BEHAVIORAL NEUROMODULATORS
FROM THE NEMATODE *CAENORHABDITIS ELEGANS* TO HUMAN**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Ángel Rodríguez Ramos

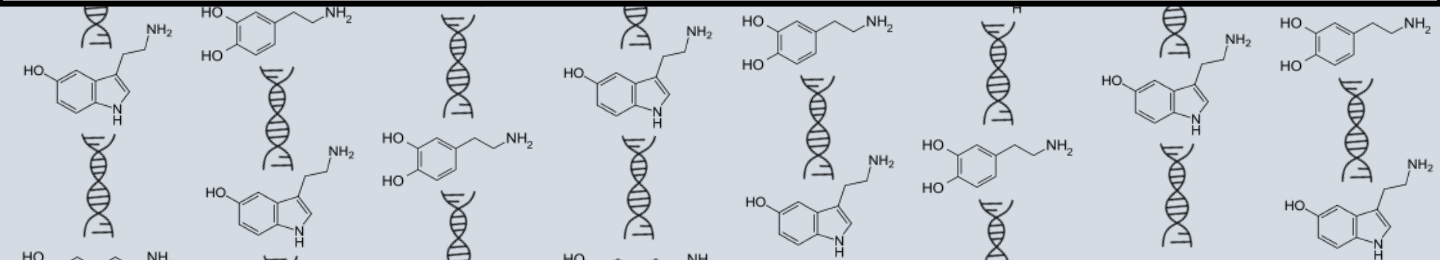
Directores:

Manuel Ruiz Rubio

Juan Antonio Moriana Elvira

Programa de Doctorado de Ciencias Sociales y Jurídicas

Córdoba, Mayo 2021



TITULO: *DOPAMINA Y SEROTONINA: DOS NEUROMODULADORES DEL
COMPORTAMIENTO DESDE EL NEMATODO CAENORHABDITIS
ELEGANS A HUMANOS*

AUTOR: *Ángel Rodríguez Ramos*

© Edita: UCOPress. 2021
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>
ucopress@uco.es

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Ciencias - Departamento de Genética

Facultad de Ciencias de la Educación - Departamento de Psicología

**DOPAMINA Y SEROTONINA: DOS NEUROMODULADORES
DEL COMPORTAMIENTO DESDE EL NEMATODO
CAENORHABDITIS ELEGANS A HUMANO**

**DOPAMINE AND SEROTONIN: TWO BEHAVIORAL NEUROMODULATORS
FROM THE NEMATODE *CAENORHABDITIS ELEGANS* TO HUMAN**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Ángel Rodríguez Ramos

Directores:

Manuel Ruiz Rubio

Juan Antonio Moriana Elvira

Programa de Doctorado de Ciencias Sociales y Jurídicas

Córdoba, Mayo 2021

Caminante no hay camino, se hace camino al andar...

Antonio Machado

Algunos hombres tienen miles de razones por las que no pueden hacer lo que quieren, cuando lo único que necesitan es una razón por la que pueden.

Martha Graham

Todas las personas hablan de la mente sin titubear, pero se quedan perplejas cuando les pide que la definan.

Burrhus Frederic Skinner

Las neuronas son como misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental.

Santiago Ramón y Cajal

Nunca pienses que lo sabes todo. Por muy alto que te valores, ten siempre el coraje de decirte a ti mismo: Soy un ignorante.

Ivan Pavlov



TÍTULO DE LA TESIS: Dopamina y serotonina: dos neuromoduladores del comportamiento desde el nematodo *Caenorhabditis elegans* a humano

DOCTORANDO/A: Ángel Rodríguez Ramos

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

Esta tesis doctoral constituye el resultado de un trabajo experimental llevado a cabo en los Departamentos de Genética y de Psicología de las Facultades de Ciencias y de Ciencias de la Educación, respectivamente, de la Universidad de Córdoba.

Durante su transcurso se han empleado metodologías y estrategias diferentes.

Por una parte, se ha utilizado el nematodo *Caenorhabditis elegans*, una especie que presenta diversas ventajas experimentales para estudios de comportamiento debido a la simplicidad de su sistema nervioso. Dicha especie permite analizar con profundidad mecanismos neurobiológicos básicos. En este sentido se llevaron a cabo experimentos en el laboratorio para analizar comportamientos relacionados con los neurotransmisores dopamina y serotonina. Los resultados obtenidos se publicaron en la revista ***Behavior Genetics* (2017, 47(6):596–608). JCR, IF: 2,036, Psychology, multidisciplinary, Q2 (41/135).**

Por otro lado, se analizó la asociación de rasgos de personalidad en humanos, y otras características de comportamiento como ansiedad, depresión y satisfacción con la vida, con diferentes polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo y/o transporte de dopamina y serotonina, y con la capacidad de detectar la feniltiocarbamida. Los resultados se publicaron en la revista ***Brain and Behavior* (2019, 9(9): e01376). JCR, IF: 2,607, Behavioral Sciences, Q3 (34/53)**

Por último, se estudió la asociación del índice 2D:4D con la estabilidad emocional, control de emociones y control de impulsos, así como su relación con las variables ansiedad y depresión. El índice 2D:4D es un cociente que ha sido relacionado directamente con los niveles de testosterona prenatal. Los resultados de este estudio han sido publicados en la revista ***PLOS ONE* (2021, 16(3): e0248368). JCR, IF: 2,704, Multidisciplinary sciences. Q2 (27/71).**

Globalmente los resultados contribuyen a la comprensión del comportamiento, tanto a nivel de mecanismos neurobiológicos básicos utilizando *C. elegans* como organismo modelo, como en la implicación de factores genéticos y fisiológicos en rasgos conductuales humanos.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 12 de Mayo de 2021

Firma del/de los director/es

RUIZ RUBIO
MANUEL -
28453100F

Firmado digitalmente
por RUIZ RUBIO
MANUEL - 28453100F
Fecha: 2021.05.18
10:41:48 +02'00'

Fdo.: Manuel Ruiz Rubio

MORIANA
ELVIRA JUAN
ANTONIO -
30548619L

Firmado digitalmente por MORIANA
ELVIRA JUAN ANTONIO - 30548619L
Nombre de reconocimiento (DN):
c=ES,
serialNumber=IDCES-30548619L,
givenName=JUAN ANTONIO,
sn=MORIANA ELVIRA, cn=MORIANA
ELVIRA JUAN ANTONIO - 30548619L
Fecha: 2021.05.18 10:32:41 +02'00'

Fdo.: Juan Antonio Moriana Elvira

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al Departamentos de Genética y al Departamento de Psicología de la Universidad de Córdoba por brindarme la oportunidad de llevar a cabo mi tesis doctoral dentro de un ámbito tan fascinante como es la Neurociencia y la Psicobiología. Este trabajo no hubiera sido posible sin formar parte del Grupo GC-20 “Genética y enfermedades del comportamiento” del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), del que cuyos responsables Manuel Ruiz Rubio y Juan Antonio Moriana Elvira, he tenido la suerte de que sean mis directores de tesis.

Agradecerle a Manolo la confianza depositada en mí, ya que sin ella jamás me hubiese propuesto realizar una tesis doctoral. Además, darle las gracias por todos esos momentos de reflexión en su despacho, con los que he aprendido a ser más crítico y a darme cuenta de que, por muchos conocimientos que adquiramos, al final nunca lo sabemos todo. A Juan Antonio, darle las gracias por haberme posibilitado llevar a cabo este proyecto tan interdisciplinar, ya que, sin su colaboración, ayuda y presencia, esto no hubiese sido posible.

También dar las gracias a todas las personas que de una manera u otra me han ayudado en la realización de esta tesis doctoral. Entre estas personas tengo que resaltar a Francisco García Torres por permitirme ejercer como docente durante varios cursos en asignaturas del Grado en Psicología, así como por su implicación en el desarrollo de los artículos en los que hemos aparecido ambos como tutores. También mencionar a Antonio Casado Díaz, ya que, a pesar de estar contratado en su grupo GC-17 “Fisiopatología del sistema endocrino de la vitamina D. Biotecnología y envejecimiento”, me dio libertad y me animó a que en mis ratos libres continuase con el desarrollo de mi tesis doctoral.

Asimismo, quiero darles las gracias a todas esas personas que de alguna manera han estado presentes en mi vida durante estos cinco años de desarrollo personal y profesional, en los que ha habido cabida para todo tipo de circunstancias, cambios y emociones. En este periodo he descubierto la danza, algo que también agradezco, ya que ha sido mi vía de escape del estrés del día a día, ese momento en el que conseguía abstraerme de todo lo que me rodeaba y sólo pensaba en el movimiento.

A mi familia, porque, a pesar de haber sido un camino largo y lleno de altibajos, siempre habéis estado ahí apoyándome y motivándome a seguir adelante, y ayudándome en todo aquello que necesitaba.

A mi pareja, Cheko, porque sin él todo hubiese sido diferente. Gracias por ser mi compañero de vida y por hacerme el camino más fácil diariamente. Gracias por tu comprensión, tu cariño y tu alegría. Gracias simplemente por ser tú.

Por último, aunque no menos importante, darle las gracias a nuestro conejito Wiky, por esos 3 años y medio de dulce compañía que nos ofreciste. Siempre te recordaremos.

ÍNDICE

RESUMEN Y ABSTRACT	1
RESUMEN	2
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	15
FACTORES BIOLÓGICOS QUE INFLUENCIAN EL COMPORTAMIENTO	17
<i>Neuromoduladores y comportamiento</i>	17
<i>Nature versus Nurture</i>	26
<i>Moléculas de adhesión sináptica</i>	28
Neurexinas	30
Neuroliquinas.....	31
<i>Polimorfismos genéticos</i>	33
DAT 3' UTR VNTR.....	33
5-HTTLPR.....	34
MAOA uVNTR	35
COMT Val108/158Met (rs4680).....	39
TAS2R38 (Haplotipos AVI/PAV).....	41
<i>Testosterona prenatal</i>	43
2D:4D como medida indirecta de los niveles de hormonas prenatales	47
LA PERSONALIDAD COMO MODULADOR DEL COMPORTAMIENTO HUMANO.....	49
<i>Antecedentes históricos de la personalidad</i>	49
Doctrina de los humores	49
Fisiognomía	50
Caracterología literaria	52
Antecedentes científicos	52
<i>Concepto de personalidad</i>	53
<i>Modelos teóricos de la personalidad</i>	55
Modelo internalista o personalista.....	57
Modelo situacionista o ambientalista	58
Modelo interaccionista	59
<i>Planteamientos estructurales: Modelos disposicionales o de rasgos</i>	61
La psicología del individuo de Gordon Allport.....	61
Modelo de 16 factores de Raymond Cattell	63
Modelo de los cinco grandes factores de Paul Costa y Robert McCrae.....	67
<i>Instrumentos de evaluación</i>	70
NEO Personality Inventory (NEO-PI).....	72
Big Five Questionnaire (BFQ)	76
<i>Factores que influyen la personalidad</i>	77
<i>Estabilidad de la personalidad</i>	79
<i>Diferencias sexuales en la personalidad</i>	82
<i>Personalidad y bienestar subjetivo</i>	84
CAENORHABDITIS ELEGANS COMO ORGANISMO MODELO	85
<i>Características generales de C. elegans</i>	88
<i>Sistema nervioso de C. elegans</i>	93
<i>Neurotransmisión en C. elegans</i>	94
<i>Locomoción en C. elegans</i>	97
Mecanismo neuronal de la locomoción	99
Modelos de locomoción.....	109
<i>Sistema dopaminérgico en C. elegans</i>	113
Respuesta lenta basal (BSR).....	114
Mecanosensación.....	116
<i>Sistema serotoninérgico en C. elegans</i>	122
Bombeo faríngeo	123
Respuesta lenta aumentada (ESR).....	127
<i>Neurexina y neuroliquina en C. elegans</i>	130
Uniones neuromusculares inhibitorias.....	131
Uniones neuromusculares excitatorias	134
ESTUDIOS EMPÍRICOS	137

ESTUDIO 1.....	139
IMPAIRED DOPAMINE-DEPENDENT LOCOMOTORY BEHAVIOR OF <i>C. ELEGANS</i> NEUROLIGIN MUTANTS DEPENDS ON THE CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE COMT-4.....	139
ABSTRACT.....	139
INTRODUCTION	140
MATERIALS AND METHODS.....	142
<i>Caenorhabditis elegans</i> and <i>Escherichia coli</i> strains	142
Bacterial feeding RNA interference assay.....	143
RNA sequencing.....	143
Quantitative RT-PCR (qRT-PCR)	144
Gene ontology analysis.....	144
Behavioral assays.....	145
Basal slowing response and enhanced slowing response	145
Gentle touch assay	145
Pharyngeal pumping assay	145
Statistical analysis.....	145
RESULTS	146
<i>Neuroigin, but not neurexin, is involved in the dopaminergic signaling that modulates the locomotory rate in C. elegans</i>	146
<i>Neurexin and neuroigin are involved in the serotonergic pathways that modulate the locomotory rate of C. elegans</i>	146
<i>C. elegans neuroigin-deficient mutant overexpress comt-4</i>	147
<i>BSR and ESR are restored when comt-4 is knocked-down in nlg-1-deficient strains</i>	148
<i>Altered gentle touch response in nlg-1 mutants is restored by comt-4 RNAi</i>	150
<i>Altered pharyngeal pumping rate is restored in nlg-1 mutants by comt-4 RNAi</i>	151
DISCUSSION	152
<i>Implications of neurexin and neuroigin in the BSR and ESR behaviors of C. elegans</i>	152
<i>Overexpression of comt-4 in neuroigin-deficient mutants</i>	153
<i>BSR, ESR behaviors and gentle touch response are restored in nlg-1-deficient strains with comt-4 RNAi</i>	154
<i>Overexpression of comt-4 in nlg-1-deficient mutants could alter both GABA and dopamine neuromodulation of the locomotory circuit</i>	155
ACKNOWLEDGEMENTS.....	158
COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS	158
Funding.....	158
Conflict of interest	158
Ethical approval.....	158
REFERENCES	159
SUPPLEMENTARY MATERIAL	163
ESTUDIO 2.....	171
EMOTIONAL STABILITY IS ASSOCIATED WITH THE <i>MAOA</i> PROMOTER UVNTR POLYMORPHISM IN WOMEN.....	171
ABSTRACT.....	171
INTRODUCTION	172
MATERIALS AND METHODS.....	176
Participants	176
Measures.....	176
Big Five Questionnaire (BFQ)	176
State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	176
Beck's Depression Inventory (BDI-II)	177
Genotyping	177
Monoamine oxidase A (MAOA).....	177
Catechol-O-methyltransferase (COMT).....	179
Dopamine transporter (DAT)	179
Serotonin transporter (5-HTT).....	179
Phenylthiocarbamide (PTC) taste test strips.....	180
Statistical analysis.....	180
RESULTS	180

<i>Emotional Stability negative correlates with Anxiety and Depression levels</i>	180
<i>Association of low-activity MAO-A allelic variant with emotional stability</i>	181
<i>No association between COMT, 5-HTT and DAT polymorphisms and emotional stability</i>	182
<i>Phenylthiocarbamide tasting capacity is linked to a better impulse control</i>	182
<i>Regression models of emotional stability, impulse control and emotion control</i>	182
DISCUSSION	183
<i>MAO-A and the serotonergic system: Implications in emotional stability</i>	183
<i>MAO-A, aggression and impulsivity</i>	184
<i>Dopaminergic system and neuroticism</i>	185
<i>PTC might be associated with impulse control</i>	186
<i>Explanatory power of the regression models</i>	187
CONCLUSIONS	188
FUNDING INFORMATION	189
DATA AVAILABILITY STATEMENT	189
CONFLICT OF INTEREST	189
REFERENCES	189
SUPPLEMENTARY MATERIAL	198
ESTUDIO 3	199
EMOTIONAL STABILITY IS RELATED TO 2D:4D AND SOCIAL DESIRABILITY IN WOMEN: POSSIBLE IMPLICATIONS ON SUBJECTIVE WELL-BEING AND PSYCHOPATHOLOGY	199
ABSTRACT	199
INTRODUCTION	200
MATERIALS AND METHODS	203
<i>Participants</i>	203
<i>Procedures and measures</i>	203
Big Five Questionnaire (BFQ)	203
State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	205
Beck's Depression Inventory (BDI)	205
Satisfaction With Life Scale (SWLS).....	205
<i>2D:4D digit ratio measurement</i>	206
<i>Statistical analysis</i>	206
RESULTS	206
DISCUSSION	209
<i>2D:4D is positively related to emotional stability but not with the other four dimensions</i>	209
<i>The association between 2D:4D and emotion control and impulse control could explain its relationship with mental disorders</i>	210
<i>2D:4D and impulse control: possible implications in psychopathology</i>	211
<i>Limitations</i>	213
CONCLUSIONS	214
FUNDING	214
COMPETING INTERESTS	214
REFERENCES	215
CONCLUSIONES	221
REFERENCIAS	225

RESUMEN Y ABSTRACT

Resumen

Los diferentes comportamientos que muestra un individuo están influenciados por multitud de factores de diversa naturaleza, distinguiéndose factores biológicos, psicológicos y ambientales. Entre los factores biológicos, la dopamina y la serotonina son dos neurotransmisores monoaminérgicos altamente conservados a lo largo de la filogenia, con una amplia función neuromoduladora sobre el comportamiento de las distintas especies animales. Existen polimorfismos en la mayoría de los genes involucrados en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso, incluidos muchos de los componentes del sistema monoaminérgico, los cuales se han relacionado con las diferencias individuales, así como con la probabilidad de padecer determinados trastornos mentales. Entre otros muchos factores, además de estos factores biológicos, en humanos se observa que la personalidad es un factor psicológico que también modula el comportamiento, siendo ésta a su vez un constructo complejo influenciado por una gran cantidad de variables.

Por otra parte, dadas las dificultades técnicas y éticas que tiene el estudio del sistema nervioso en humanos, muchos estudios se deben llevar a cabo en organismos modelo. Entre los organismos modelo más usados se encuentra *Caenorhabditis elegans*, un pequeño nematodo con un sistema nervioso constituido por sólo 302 neuronas de conectoma conocido, en el que la mayoría de los neurotransmisores y neuropéptidos de humanos se encuentran conservados. Este hecho hace que *C. elegans* sea un organismo de gran utilidad para el estudio de los mecanismos neurobiológicos básicos del comportamiento.

La presente tesis doctoral se ha llevado a cabo con el fin de profundizar en cuáles son aquellas variables que modulan el comportamiento, evaluándose la posible implicación de distintos factores, principalmente biológicos, pero también otros psicológicos y ambientales, a través de una metodología experimental y observacional.

De las diferentes investigaciones realizadas en esta tesis doctoral se han derivado tres publicaciones, en las cuales se han abordado distintos factores que influyen el comportamiento:

En el primer estudio se llevaron a cabo distintos experimentos con *C. elegans* para ahondar en los mecanismos mediante los cuales las moléculas de adhesión sinápticas NLG-1 y NRX-1, ortólogas a las neuroliginas y neuroliginas humanas respec-

tivamente, regulan distintos comportamientos de este nematodo; lo que podría ayudar a la comprensión de los mecanismos neurobiológicos básicos conservados en humanos, así como la etiología de aquellos trastornos mentales en los que estas moléculas están involucradas. En estos se observó que NLG-1 está involucrada en la regulación de la BSR y la respuesta al toque suave que son comportamientos dependientes de dopamina, y la ESR y la tasa de bombeo faríngeo que son dependientes de serotonina; mientras que NRX-1 estaría involucrado también en todos ellos, a excepción de la BSR. Por otro lado, se observó que los mutantes deficientes en *nlg-1*, pero no los mutantes deficientes en *nrx-1*, sobreexpresaban *comt-4*, que codifica para una enzima con supuesta actividad catecol-O-metiltransferasa involucrada en la degradación de catecolaminas como la dopamina. El silenciamiento de *comt-4* mediante ARN interferente recuperó total o parcialmente los distintos comportamientos alterados dependientes de dopamina y los dependientes de serotonina.

En el segundo estudio se evaluó, mediante un análisis correlacional, la posible implicación de los polimorfismos *MAOA-uVNTR*, *COMT Val158Met*, *5-HTTLPR*, *DAT 3'UTR VNTR* y la capacidad de degustar feniltiocarbamida, así como de otras variables de interés como la depresión o la ansiedad, sobre los cinco grandes rasgos de la personalidad y sus subdimensiones medidos mediante el *Big Five Questionnaire*. Entre los distintos polimorfismos estudiados sólo se observó una asociación significativa entre el genotipo del polimorfismo de *MAOA* que da lugar a una menor expresión de MAO-A y una mayor estabilidad emocional, control de emociones y control de impulsos. Estos rasgos de la personalidad se relacionaron a su vez negativamente con depresión, ansiedad estado y ansiedad rasgo. En último lugar, la capacidad de degustar la feniltiocarbamida se relacionó con un mayor control de impulsos.

En el tercer estudio publicado, siguiendo con la metodología del artículo anterior, se evaluó si algunas variables como el índice 2D:4D, la deseabilidad social y la satisfacción con la vida, se relacionaban con los cinco grandes rasgos de la personalidad y sus subdimensiones. Entre estos se observó una relación positiva, y posiblemente cuadrática, entre el índice 2D:4D y la estabilidad emocional, control de emociones y control de impulsos, lo que indica que a mayor 2D:4D, y por tanto presumiblemente menores niveles de testosterona prenatal, existe una mayor estabilidad emocional. Esta relación podría moderar ciertas asociaciones previamente observadas entre 2D:4D y algunos trastornos mentales, ya que la estabilidad emocional y sus subdimensiones influyen indirectamente

tamente las variables ansiedad, depresión y bienestar subjetivo que no están directamente influenciadas por 2D:4D. Por último, se asoció una mayor deseabilidad social con un mayor control de impulsos, ligado a la necesidad universal de pertenencia.

En su conjunto, los diferentes resultados derivados de esta tesis doctoral podrían ayudar a profundizar en cómo las distintas variables aquí estudiadas influyen el comportamiento, la personalidad y los trastornos mentales, aportando nuevas posibles dianas como COMT en relación con las neurexinas y neuroliginas, en el complejo entramado de factores que influyen las diferencias individuales relacionadas con la salud mental y las enfermedades mentales.

Abstract

The behaviors that an individual shows are influenced by a multitude of factors of diverse nature, which can be classified as biological, psychological, and environmental factors. Among the biological factors, dopamine and serotonin are two highly phylogenetically conserved monoaminergic neurotransmitters, with a wide neuromodulatory function on the behavior of different animal species. There are polymorphisms in most of the genes involved in the development and functioning of the nervous system, including many of the components of the monoaminergic system, which have been related to the individual differences, as well as to the probability of suffering from certain mental disorders. Among many other factors, in addition to these biological factors, in humans it is observed that personality is a psychological factor that also modulates behavior, which in turn is a complex construct influenced by a large number of factors.

On the other hand, given the technical and ethical difficulties that exists in the study of the nervous system in humans, many studies must be carried out in model organisms. One of the most widely used model organisms is *Caenorhabditis elegans*, a small nematode with a nervous system made up of only 302 known connectome neurons, in which most of the human neurotransmitters and neuropeptides are conserved. This fact makes *C. elegans* a very useful organism for the study of basic neurobiological mechanisms of behavior.

This doctoral thesis has been carried out in order to investigate which factors modulate behavior, evaluating through an experimental and observational methodology the possible implication of different factors, mainly biological, but also psychological and environmental.

Three publications have been derived from the different investigations carried out in this doctoral thesis, in which different factors that influence behavior have been examined:

In the first study, different experiments were carried out with *C. elegans* to explore the mechanisms by which the synaptic adhesion molecules NLG-1 and NRX-1, orthologous to human neuroligins and neurexins respectively, regulate different behaviors of this nematode, which could help to understand the basic neurobiological mechanisms conserved in humans, as well as the etiology of those mental disorders in which these

molecules are involved. In these experiments, it was observed that NLG-1 is involved in the regulation of the BSR and the gentle touch to the body, which are dopamine-dependent behaviors, and the ESR and the pharyngeal pumping rate that are serotonin-dependent; while NRX-1 would also be involved in all of them, except for the BSR. On the other hand, it was observed that *nlg-1*-deficient mutants, but not *nrx-1*-deficient mutants, overexpress *comt-4*, which encodes an enzyme with putative catechol-O-methyltransferase activity involved in the degradation of catecholamines such as dopamine. Gene silencing of *comt-4* by interfering RNA totally or partially recovered the different altered dopamine-dependent and serotonin-dependent behaviors.

In the second study, the possible involvement of the polymorphisms *MAOA*-uVNTR, *COMT* Val158Met, 5-HTTLPR, *DAT* 3'UTR VNTR and the ability to taste phenylthiocarbamide, as well as other variables of interest such as depression or anxiety, on the big five personality traits measured using the Big Five Questionnaire, was evaluated through a correlational study. Among the different polymorphisms studied, only a significant association was observed between the lower expression MAO-A genotype of the *MAOA* polymorphism and higher emotional stability, emotion control, and impulse control. These traits were also negatively related to depression, state anxiety, and trait anxiety. Finally, the ability to taste phenylthiocarbamide was associated with better impulse control.

In the third published study, following the methodology of the previous article, it was evaluated whether some variables such as the 2D:4D digit ratio, social desirability, and life satisfaction, were related to the big five personality traits. Among these, a positive, and possibly quadratic, relationship was observed between the 2D:4D and emotional stability, emotion control and impulse control, which indicates that higher 2D:4D, and therefore presumably lower levels of prenatal testosterone, was associated with higher emotional stability. This relationship could moderate certain previously observed associations between 2D:4D and some mental disorders, since emotional stability and its subdimensions indirectly influence the variables anxiety, depression, and subjective well-being, that are not directly influenced by 2D:4D. Finally, greater social desirability was associated with better control of impulses, linked to the universal need to belong.

Altogether, the different results derived from this doctoral thesis could help to go deeper into how the different variables studied here influence behavior, personality, and mental disorders, providing new possible targets such as COMT in relation to neurexins

and neuroleptics, in the complex network of factors that influence individual differences related to mental health and mental illness.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La presente tesis doctoral surge de la colaboración entre el Departamento de Psicología de la Facultad de Ciencias de la Educación y el Departamento de Genética de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Córdoba como fruto del interés por comprender cómo se ven influenciadas las variables psicológicas y los trastornos mentales por diferentes factores biológicos, psicológicos y ambientales.

En este contexto, la dopamina y la serotonina son dos neurotransmisores monoaminérgicos altamente conservados a lo largo de la filogenia, con una amplia función neuromoduladora sobre el comportamiento de las distintas especies animales. En humanos, la dopamina tiene una gran importancia en la regulación de procesos cognitivos y afectivos, por lo que la desregulación en su neurotransmisión es la causa biológica de múltiples trastornos mentales. Algo similar ocurre con la serotonina, la cual está implicada en mayor o menor medida en la regulación de la mayoría de los comportamientos humanos, y la desregulación de este sistema está implicada en una gran cantidad de trastornos mentales. Además, existen polimorfismos en la mayoría de los genes involucrados en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso, entre los que se incluyen los transportadores de dopamina y serotonina, las moléculas involucradas en su degradación, las moléculas de adhesión sináptica y distintos receptores. Estas variaciones genéticas se han relacionado con las diferencias individuales observadas, así como con la probabilidad de padecer determinados trastornos mentales.

Una fuente de variabilidad interindividual en humanos es la personalidad, la cual es considerada un factor psicológico que influencia el comportamiento. La personalidad puede entenderse como una organización compleja de la manera de pensar, sentir y actuar de una persona que da coherencia y continuidad a su manera de ser a lo largo de su vida. A lo largo de la historia se han descrito diversos modelos teóricos para explicar la estructura de la personalidad. Entre los existentes, el más aceptado actualmente es el modelo de los cinco grandes factores, compuesto por los rasgos generalmente conocidos por: extraversión, neuroticismo, afabilidad, tesón y apertura a la experiencia. Dado que la personalidad es un constructo¹ complejo influenciado por una gran cantidad de factores

¹ Un constructo es una construcción teórica designada para definir un fenómeno abstracto que sin tener una realidad empírica es objeto de estudio, ya que, aunque no es directamente manipulable, se puede evidenciar a través de diferentes conductas. Normalmente son difíciles de definir y deben basarse en teorías para ser comprendidos, por lo que generalmente no existe un consenso sobre cómo definirlos y medirlos. La mayoría de los conceptos usados en psicología son constructos.

tanto genéticos como ambientales, en la presente tesis una de las partes ha sido la realización de varios estudios observacionales con el fin de encontrar posibles influencias de variables biológicas, psicológicas y sociales sobre la personalidad medida a través del *Big Five Questionnaire*.

A nivel genético se estudiaron diferentes polimorfismos de entre los cuales los resultados aquí expuestos muestran una asociación significativa entre el polimorfismo *MAOA-uVNTR* y la dimensión estabilidad emocional-neuroticismo en mujeres, pero no con las otras cuatro dimensiones. Esta asociación se daría de manera que aquellas mujeres con un genotipo resultante en una menor expresión de MAO-A presentan mayor estabilidad emocional que aquellas con un genotipo de mayor expresión. La misma asociación se ha encontrado con sus dos subdimensiones: control de impulsos y control de emociones. La dimensión estabilidad emocional-neuroticismo se ha relacionado con el bienestar subjetivo y con la tendencia a sufrir diferentes trastornos físicos y mentales, especialmente depresión y ansiedad. En relación con la literatura existente, estos resultados están en línea con estudios anteriores en los que se ha encontrado que el principal neurotransmisor involucrado en la regulación de la estabilidad emocional es la serotonina, ya que MAO-A es la principal enzima involucrada en su degradación. Por lo tanto, según indican nuestros resultados, la estabilidad emocional podría estar regulada por MAO-A, pudiendo ser una baja estabilidad emocional, o lo que es lo mismo un elevado neuroticismo, un factor común entre diferentes fenotipos que se han relacionado previamente con este polimorfismo, como son una mayor frecuencia de conductas agresivas y trastornos de la personalidad que se han observado en mujeres con un genotipo de mayor actividad que han sido expuestas a entornos negativos durante la infancia.

Entre los factores biológicos, además del polimorfismo de *MAOA*, se evaluó la posible relación entre las cinco dimensiones de la personalidad y los polimorfismos *COMT Val158Met*, *5-HTTLPR* y *DAT 3'UTR VNTR*, la capacidad de degustar la feniltiocarbamida y el índice 2D:4D, un marcador indirecto de la testosterona prenatal. En el caso de estos polimorfismos no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa. En relación con la capacidad de degustar la feniltiocarbamida, se observó que las mujeres capaces de degustar la feniltiocarbamida controlan mejor los impulsos que aquellas que no son capaces de degustarla. Por último, en el caso del 2D:4D se encontró una correlación significativa, y posiblemente cuadrática, con la dimensión

estabilidad emocional. Esta relación se daría de manera que a mayor 2D:4D, y presumiblemente menores niveles de testosterona prenatal, mayor estabilidad emocional presentan las mujeres. Teniendo en cuenta estos resultados, en estos estudios se ha sugerido que, dada su gran relación, la asociación entre 2D:4D y estabilidad emocional podría influenciar indirectamente las variables ansiedad, depresión y bienestar subjetivo, moderando la asociación entre 2D:4D y ciertos trastornos mentales previamente reportadas, especialmente a través de su efecto sobre sus subdimensiones control de emociones y el control de impulsos.

De la misma manera, también se estudió la posible influencia de ciertos factores psicológicos y ambientales sobre la personalidad, donde nuevamente se reportaron asociaciones con la dimensión estabilidad emocional-neuroticismo en mujeres. En estas investigaciones se observó una correlación negativa entre la ansiedad rasgo y la estabilidad emocional, por lo que las personas que tienen más tendencia a sufrir ansiedad serían a su vez menos estables emocionalmente y a la inversa. Asimismo, se observó una correlación positiva entre la deseabilidad social y la estabilidad emocional, de manera que aquellas mujeres con una alta deseabilidad social controlan mejor sus impulsos y emociones con el fin de actuar de una manera socialmente aceptable, ligado a la necesidad universal de pertenencia².

Por otra parte, dadas las dificultades técnicas y éticas que tiene el estudio del sistema nervioso en humanos, muchos estudios se llevan a cabo en organismos modelos entre los que se encuentra el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Este pequeño invertebrado presenta un sistema nervioso constituido por sólo 302 neuronas de conectoma³ conocido, en el que la mayoría de los neurotransmisores y neuropéptidos de humanos se encuentran conservados. Entre sus características se pueden resaltar su simple anatomía y comportamiento, y su fácil manejo y mantenimiento en el laboratorio. Estas características unidas al hecho de que un alto porcentaje de genes y sistemas neuronales se encuentren conservados en este gusano, convierten a *C. elegans* en un modelo óptimo para el estudio de los mecanismos neurobiológicas básicos del comportamiento.

En esta tesis también se han llevado a cabo diferentes estudios experimentales usando este nematodo como modelo para el estudio de los mecanismos mediante los cuales las

² La necesidad de pertenencia hace referencia al motivo social universal de tener interacciones positivas en un contexto estable y sintiéndose parte de éste, para desarrollarse plenamente como persona.

³ El conectoma es el mapa de las conexiones entre las neuronas de un organismo.

moléculas de adhesión sináptica, neurexina y neuroligina, son capaces de regular el comportamiento de *C. elegans* a través de la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Esto podría ayudar a la comprensión de los mecanismos neurobiológicos básicos conservados en humanos, así como la etiología de aquellos trastornos mentales en los que estas moléculas están involucradas. En estos experimentos se observó que la neuroligina NLG-1 de *C. elegans* está involucrada en la regulación de distintos comportamientos dependientes de dopamina, en concreto la respuesta lenta basal (BSR) y la respuesta al toque suave, y otros dependientes de serotonina, específicamente la respuesta lenta aumentada (ESR) y la tasa de bombeo faríngeo. De manera similar, la neurexina NRX-1 también estaría involucrada en la regulación de todos estos comportamientos, a excepción de la BSR. Asimismo, teniendo en cuenta los datos de un ARN-seq en el que se analizó la expresión diferencial de mutantes deficientes en *nlg-1* y *nrx-1*, se comprobó que los mutantes deficientes en *nlg-1* sobreexpresan *comt-4*, codificante para una proteína con supuesta actividad COMT. El silenciamiento de *comt-4* mediante ARN interferente recuperó total o parcialmente los comportamientos alterados dependientes de dopamina y los dependientes de serotonina. Por lo tanto, la sobreexpresión de COMT-4 parece ser una de las causas de los comportamientos alterados en los mutantes deficientes en *nlg-1*.

Todos estos estudios podrían ayudar a una mejor comprensión como las diferentes variables aquí estudiadas influyen la personalidad y los trastornos mentales, pudiendo dar lugar a futuros estudios con el fin de descubrir todos aquellos factores involucrados en estos aspectos y dilucidar los mecanismos que regulan las diferencias observadas en ellos.

MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

La *American Psychological Association* (APA) define comportamiento como “las actividades de un organismo en respuesta a estímulos externos o internos, incluidas las actividades objetivamente observables, las actividades introspectivamente observables y los procesos no conscientes”, siendo la psicología⁴ la disciplina científica que se encarga de su estudio y de los procesos mentales en humanos⁵ (<https://dictionary.apa.org>). La psicología trata de encontrar respuestas científicas para cuestiones en primera instancia filosóficas, lo que hizo que filosofía y psicología no quedasen finalmente separadas hasta el siglo XIX. En la actualidad, la psicología ha pasado a ser una disciplina científica muy variada donde se pueden diferenciar algunas grandes áreas de investigación, generalmente denominadas básicas, entre las que se incluyen la psicología experimental, biológica, cognitiva, desarrollo, personalidad, social, etc., así como distintas subáreas dentro de la psicología aplicada como por ejemplo clínica, educativa, industrial, salud, etc.

El comportamiento está influenciado por multitud de factores de diversa índole. Estos se pueden clasificar en tres tipos principalmente: biológicos, psicológicos y ambientales. Los factores biológicos son aquellos que tienen que ver con la biología del individuo, entre los que se incluyen las características anatómicas, fisiológicas, bioquímicas y genéticas propias del individuo y la especie. Los factores psicológicos incluyen aquellos relacionados con los procesos mentales, principalmente los procesos psicológicos básicos que son motivación, emoción, atención, percepción, aprendizaje, memoria, lenguaje y pensamiento, aunque también otros constructos psicológicos influenciados por ellos como es el caso de la personalidad. Los factores psicológicos están íntimamente relacionados con los factores biológicos ya que estos factores dependen del propio desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso, aunque también dependen en gran medida de factores ambientales. Este último grupo hace referencia a todos aquellos factores relacionados con el ambiente social y cultural que envuelven al individuo, en estos quedan incluidos la familia, los amigos, la educación, el estatus socioeconómico, la

⁴ El término psicología proviene del griego *psyché-lógos*, cuya traducción sería tratado o estudio de la mente o el alma. Este término se acuñó en el siglo XVII, pero su uso no se extendió hasta el siglo XIX.

⁵ La disciplina que se encarga del estudio del comportamiento de otras especies animales se conoce como etología. Por otro lado, se denomina psicología comparada a la rama de la psicología que estudia el comportamiento de otras especies animales con el fin de entender mejor el comportamiento humano.

cultura, la religión y los medios de comunicación, entre otros muchos; así como todos los factores relacionados con el ambiente físico.

A raíz de la consideración de estos tres factores se pasó de la consideración de un modelo biomédico de salud a un modelo biopsicosocial. El modelo biomédico consideraba el concepto salud como ausencia de enfermedad del cuerpo, por lo que sólo se orientaba el diagnóstico y tratamiento a los aspectos físicos o biológicos, dejando a un lado los aspectos psicosociales. Este modelo se basa en dos principios explicativos principalmente: el reduccionismo biológico, por el que se entiende que toda enfermedad tiene un origen biológico, ya sea por la acción de patógenos externos o por una desregulación de los procesos fisiológicos o bioquímicos; y el dualismo cartesiano, en el que se conciben el cuerpo y la mente como entidades diferentes, independiente la una de la otra, considerando que aunque lo biológico puede condicionar lo psicológico, la mente no podría ejercer influencia directa sobre el cuerpo (León-Rubio, 2004). En contra de este modelo, George Engel propuso el modelo biopsicosocial, en el cual los factores biológicos, psicológicos y sociales interaccionan entre sí, siendo todos ellos los determinantes de la salud y la enfermedad (Engel, 1977). En este modelo se percibe la salud como la integración de numerosas variables incluidas en las tres categorías, que repercuten en el inicio y el curso de la enfermedad, considerando un continuo salud-enfermedad. Este modelo hace hincapié en los factores que favorecen la salud y el bienestar teniendo el sujeto un papel activo en el proceso, contrario al papel pasivo del modelo biomédico; por lo que se promueven actitudes personales saludables con el fin de promover la salud y prevenir la enfermedad, siendo también un problema social y político (León-Rubio, 2004). Este modelo es el más aceptado actualmente, quedando recogida la importancia de estos tres tipos de factores en la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS): *“La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”* (<https://www.who.int/es>).

Factores biológicos que influyen en el comportamiento

Neuromoduladores y comportamiento

La rama biológica de la psicología, conocida comúnmente como psicobiología, se ocupa de la base biológica de los procesos psicológicos y la relación recíproca entre ambos tipos de procesos, biológicos y psicológicos (<https://dictionary.apa.org>). Esta área

ha ido integrando conocimientos de otros ámbitos distintos a la psicología como la neurociencia, la genética o la etología. Esto ha dado lugar al surgimiento de distintas disciplinas dentro del campo, entre las que se incluye la genética del comportamiento, la cual focaliza en el estudio de las influencias genéticas y ambientales sobre el comportamiento. Para la psicobiología, tanto el comportamiento como los procesos mentales son productos biológicos de la evolución para la supervivencia de la especie. El comportamiento se entiende como un sistema adaptativo complejo en el que éste se integra junto con el ambiente externo y el propio organismo (Figura 1); por lo que la psicobiología, en contra del paradigma conductista E-R (Estímulo-Respuesta), sigue el paradigma E-O-R (Estímulo-Organismo-Respuesta) (Del Abril Alonso et al., 2017). En este sentido, se trata de un sistema complejo dada su composición por partes más simples interrelacionadas entre sí, de modo que la respuesta del sistema es resultado de las interacciones entre ellas, siendo difícil de predecir el comportamiento a partir de cómo actúa por separado cada una de sus partes. A su vez, este sistema es adaptativo, ya que en función de las demandas ambientales se producirán cambios en el comportamiento con el fin de mantener o mejorar la función del éste, siendo importante para la supervivencia del individuo y la especie (MacLennan, 2007). Las respuestas que da un organismo a los cambios dependen de un factor filogenético y un factor ontogénico, de manera que los comportamientos frente a un determinado estímulo se dan en función de la historia evolutiva que haya tenido la especie y las circunstancias en las que se ha desarrollado el propio individuo (Del Abril Alonso et al., 2017). De esta manera, los animales ajustan su comportamiento en función de las complejas y cambiantes demandas del ambiente interno y externo. Esta plasticidad conductual se da gracias a la implicación de una gran cantidad de mecanismos, generalmente asociados a la plasticidad neuronal y dependientes de distintas variables fisiológicas (Mery & Burns, 2010). Por lo tanto, el comportamiento y el sistema nervioso no son algo estático, sino que son sistemas dinámicos sometidos a constantes cambios.

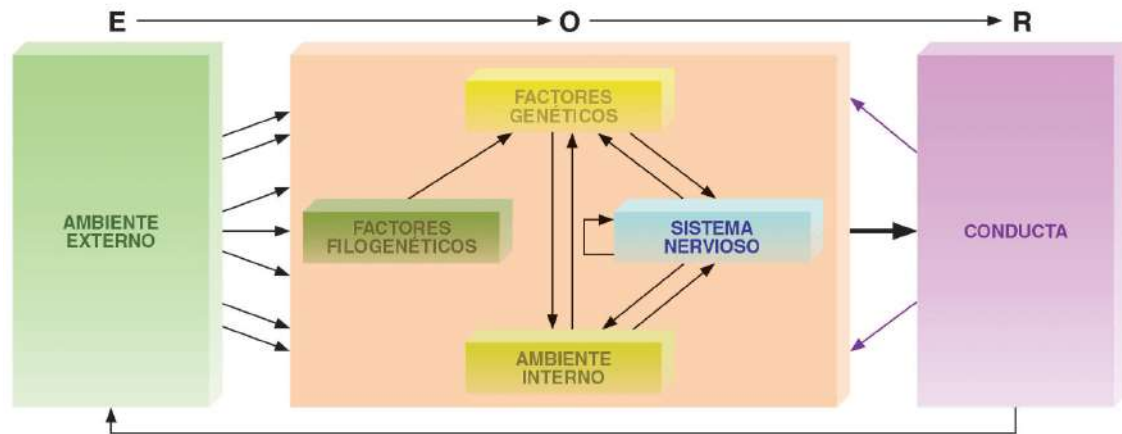


Figura 1. Sistema adaptativo complejo. La psicobiología sigue el paradigma E-O-R en el que el organismo no es ni una *tabula rasa*⁶ ni un simple receptáculo que responde a los estímulos procedentes del ambiente, sino que se trata de un individuo con un sistema nervioso fruto de la evolución (factor filogenético) y los eventos acaecidos durante la vida del individuo (factor ontogénico, fruto de la interacción entre genes y ambiente). Como estímulo se puede considerar cualquier propiedad energética o química existente en el ambiente; no obstante, la capacidad de éste para desencadenar una respuesta depende, además de sus características, del individuo y la especie a la que éste pertenece. Asimismo, en función de estas variables se dará un procesamiento diferente de éste, suscitando diferentes respuestas ante un mismo estímulo. Imagen tomada de (Del Abril Alonso et al., 2017).

Entre los compuestos que modulan el comportamiento se encuentran las monoaminas, neurotransmisores con funciones esenciales para el organismo y cuya desregulación resulta en multitud de condiciones patológicas (Flames & Hobert, 2011; Swallow, Bubak, & Grace, 2016). El sistema monoaminérgico se encuentra altamente conservado a lo largo de la filogenia, tanto en vertebrados como en invertebrados (Figura 2), estando involucradas las distintas monoaminas en procesos similares en las diferentes especies (Flames & Hobert, 2011).

⁶ El filósofo empirista John Locke popularizó esta expresión para hacer referencia a que cada individuo nace sin cualidades innatas, sino que irá adquiriendo a lo largo de su vida los conocimientos y capacidades a través del aprendizaje y la experiencia.

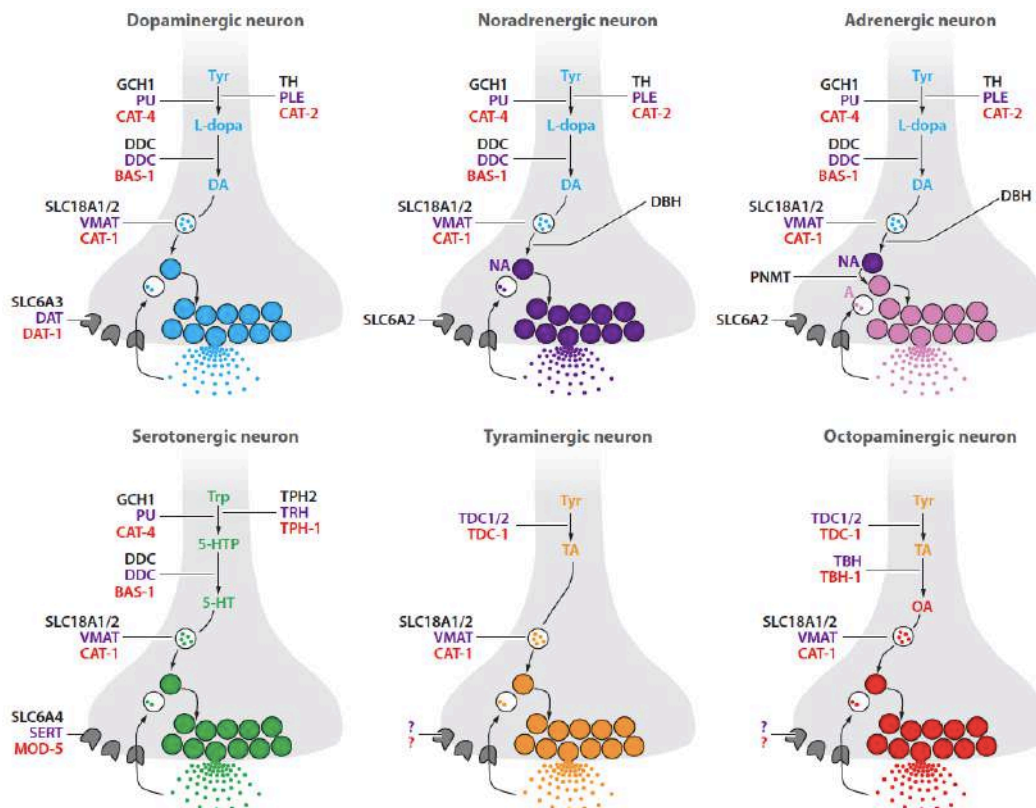
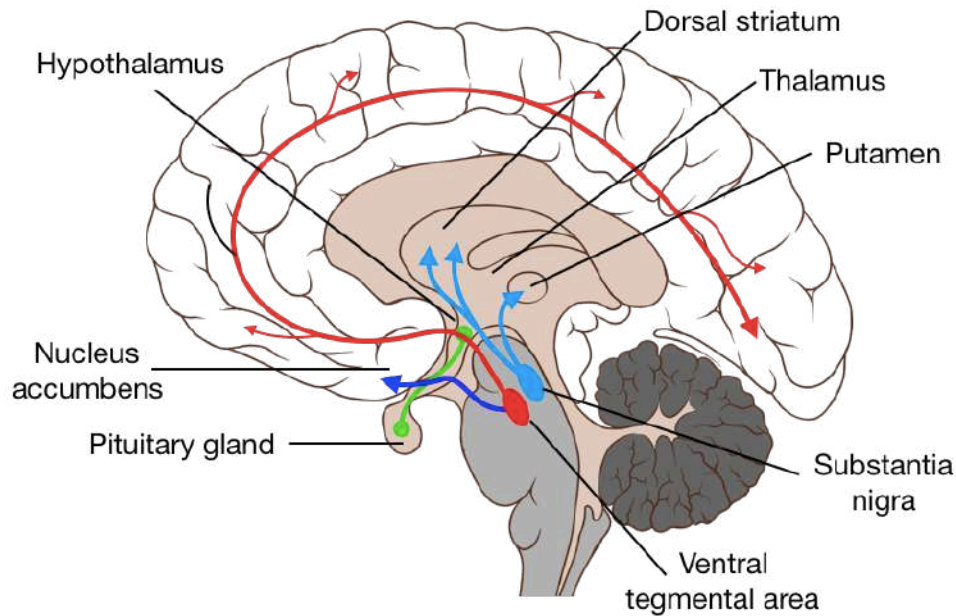


Figura 2. Baterías de enzimas que definen la identidad monoaminérgica de las distintas neuronas a lo largo de la filogenia. En cada tipo de neurona monoaminérgica los intermediarios biosintéticos de la monoamina aparecen de un color diferente (azul para dopamina, verde para serotonina, violeta para noradrenalina, amarillo para tiramina, rosa para adrenalina y rojo para octopamina). Además, en cada subtipo neuronal, los nombres de las enzimas involucradas en cada paso aparecen de diferente color en función de la especie: ratón (negro), *Drosophila melanogaster* (violeta) y *Caenorhabditis elegans* (rojo). Imagen tomada de (Flames & Hobert, 2011).

Una de las principales monoaminas es la dopamina. Éste es un neurotransmisor que juega un papel esencial en el sistema nervioso donde regula la cognición, la motivación, la atención, la función ejecutiva, la locomoción, los circuitos de recompensa y la conducta sexual y maternal, entre otros procesos (Gowrishankar, Hahn, & Blakely, 2014; Klein et al., 2019). Las neuronas dopaminérgicas se encuentran en distintas zonas del cerebro, principalmente en el área tegmental ventral, el hipotálamo y la sustancia negra, con proyecciones a otras regiones mediante distintas vías (Figura 3). Dada la importancia de la dopamina en los procesos cognitivos y afectivos, la desregulación de estas vías está implicada en numerosos trastornos entre los que se incluyen la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson o las adicciones, ya sea causado por neurodegeneración o por otras alteraciones de la neurotransmisión dopaminérgica (Figura 4) (Klein et al., 2019).



- Mesolimbic pathway — Nigrostriatal pathway
- Mesocortical pathway — Tuberoinfundibular pathway

Figura 3. Principales vías dopaminérgicas en el cerebro humano. La vía mesolímbica (azul oscuro) va desde el área tegmental ventral del mesencéfalo al núcleo accumbens. Esta vía es la principal involucrada en la sensación de placer y el aprendizaje por refuerzo, y es la base de los delirios y alucinaciones, así como de la euforia de las drogas de abuso. La vía mesocortical (rojo) va desde el área tegmental ventral a la corteza cerebral y está implicada en las funciones ejecutivas, desempeñando un rol importante en los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia. La vía nigroestriatal (azul celeste) va desde la parte compacta de la sustancia negra a los ganglios basales en el cuerpo estriado, estando implicada en el control de los movimientos. La neurodegeneración de esta vía es la principal causa de la enfermedad de Parkinson. Por último, la vía tuberoinfundibular que va desde el núcleo arcuato del hipotálamo, también llamada región tuberal, hasta la región anterior de la hipófisis o pituitaria, el infundíbulo. Ésta está implicada en la regulación de la liberación de algunas hormonas hipofisarias, por ejemplo inhibe la liberación de prolactina y favorece la liberación de somatotropina, y su desregulación puede llevar a problemas como la hiperprolactinemia. Imagen tomada de (Nummenmaa, Seppälä, & Vesa, 2020).

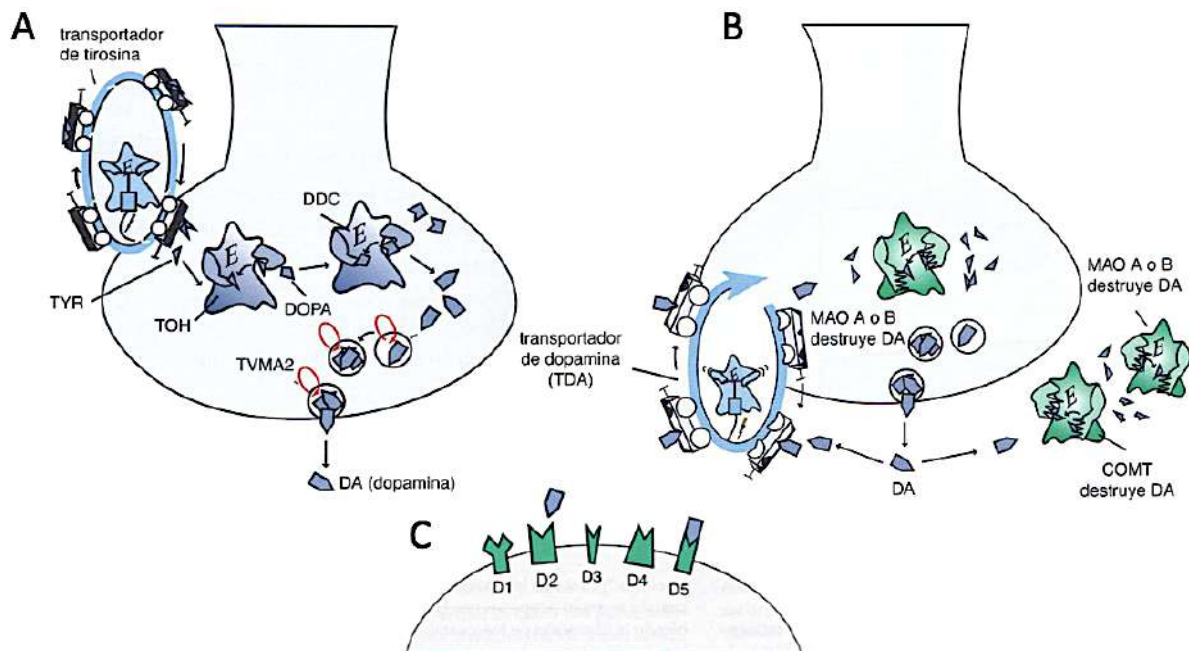
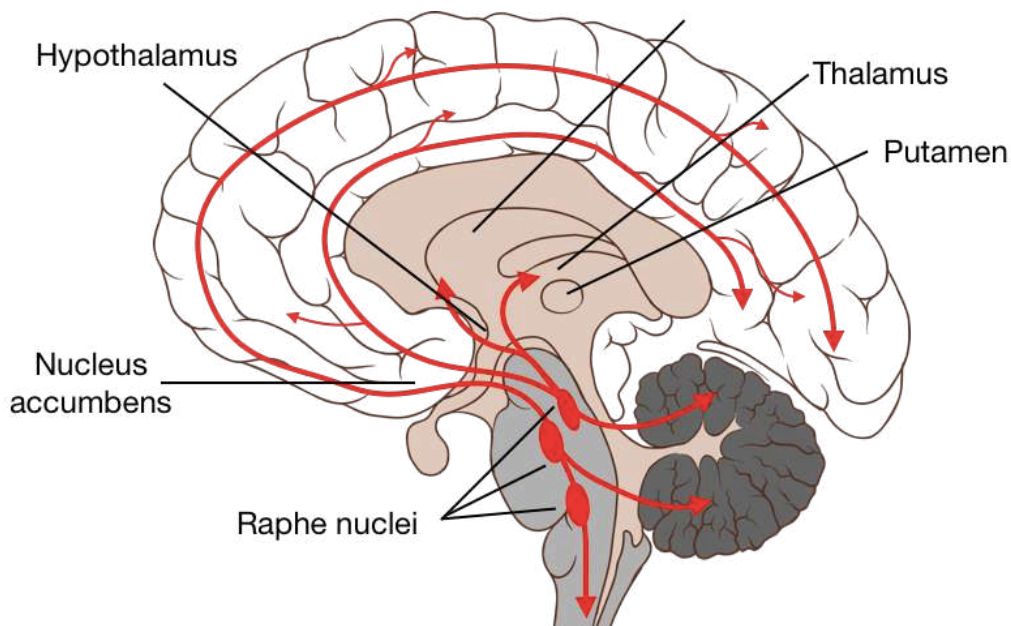


Figura 4. Biosíntesis, almacenamiento, liberación, recepción y degradación de la dopamina. A) La síntesis de la dopamina comienza por la incorporación del aminoácido tirosina a la neurona mediante un transportador de tirosina. Una vez se encuentra en el interior de la neurona, ésta es transformada en DOPA mediante la tirosina hidroxilasa (TOH), que posteriormente pasará a ser dopamina (DA) mediante la DOPA descarboxilasa (DDC). La dopamina es incluida en vesículas sinápticas por el transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2) y es liberada al espacio sináptico. B) La dopamina restante en el espacio sináptico tras unirse a sus receptores puede ser degradada por las monoamino oxidasas A y B (MAO-A y MAO-B) presentes en la mitocondria de células como las de la glía, o la catecol-O-metiltransferasa (COMT) del espacio extracelular. Por otro lado, la dopamina puede ser recaptada de nuevo al interior de la neurona presináptica mediante el transportador de dopamina (TDA o DAT) y en el interior de la neurona almacenarse para su reutilización o degradarse por las MAO-A y B presentes en ella. C) Existen cinco tipos distintos de receptores de dopamina (D₁-D₅) que se agrupan por similitud en dos familias: *D₁-like* y *D₂-like*. La familia *D₁-like* está formada por los receptores D₁ y D₅, los cuales están acoplados a proteína G_s y promueven la activación de la adenilato ciclasa con la consecuente formación de AMPc⁷. La familia *D₂-like* está formada por los receptores D₂, D₃ y D₄, acoplados a proteína G_{i/o} que inhiben la adenilato ciclasa y, por tanto, la formación de AMPc; activan los canales de K⁺ y reducen la entrada de calcio a través de canales dependientes de voltaje. Podrían existir otros dos receptores, D₆ y D₇, pero aún no se han identificado de manera concluyente. Imágenes tomadas de (Stahl, 2016).

Por otro lado, la serotonina es otra monoamina con una gran función neuromoduladora en el sistema nervioso central y en la periferia, regulando las emociones y el estado de ánimo, la alimentación y nutrición, el sueño, los ritmos circadianos, la conducta sexual,

⁷ El AMP cíclico o AMPc es un nucleótido derivado del ATP que participa como segundo mensajero en distintos procesos biológicos. Éste es producido por la adenilato ciclasa localizada en la cara interna de la membrana plasmática donde es activada por la proteína G_s e inhibida por la proteína G_{i/o}, tras la unión del ligando a su receptor metabotrópico (receptor acoplado a proteína G, GPCR).

los procesos cognitivos superiores y ciertos aspectos de la conducta social como la agresividad, entre muchos otros procesos (Berger, Gray, & Roth, 2009; Charnay & Leger, 2010). De hecho es difícil encontrar comportamientos humanos que no estén regulados en cierta medida por la serotonina, aunque en muchos casos cómo contribuye exactamente en ellos está aún por determinar (Berger et al., 2009; A. G. Fischer & Ullsperger, 2017). La serotonina es sintetizada en el sistema nervioso central por neuronas del núcleo del rafe en el tronco del encéfalo que envían proyecciones a multitud de regiones del sistema nervioso (Figura 5), lo que representa sólo el 5% de la serotonina total. A nivel periférico la serotonina se sintetiza en las neuronas intestinales y en otros tejidos como el páncreas, las glándulas mamarias, el hueso y el epitelio gastrointestinal, siendo las células enterocromafines de este último las que producen aproximadamente el 90% de la serotonina del cuerpo (Jenkins, Nguyen, Polglaze, & Bertrand, 2016). No es de extrañar que, dada la multitud de procesos en los que está involucrada la serotonina, la desregulación de la neurotransmisión serotoninérgica (Figura 6) en alguna de las vías esté implicada en multitud de trastornos mentales como la depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo o trastornos alimentarios (Lin, Lee, & Yang, 2014). Por otro lado, durante el envejecimiento se producen cambios en el sistema serotoninérgico que suponen un factor de riesgo para ciertas enfermedades relacionadas con la edad, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes e incontinencia fecal; pudiendo ser la disminución de la transmisión serotoninérgica la base de los cambios que se producen en ciertos comportamientos con la edad al estar relacionados con la función de este sistema, como es el caso del estado de ánimo, el sueño o la conducta sexual, entre otros (Fidalgo, Ivanov, & Wood, 2013).



— Serotonergic pathway

Figura 5. Principales vías serotoninérgicas en el sistema nervioso humano. Los somas de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en los núcleos del rafe y envían sus proyecciones a distintas regiones del sistema nervioso (rojo), las más caudales hacia la médula espinal y las más rostrales hacia el resto del sistema nervioso central. En concreto envían proyecciones hacia: la corteza prefrontal regulando el estado de ánimo; los ganglios basales, involucrados en los movimientos y en las obsesiones-compulsiones; el sistema límbico implicado en la ansiedad y el miedo; el hipotálamo influyendo en la conducta alimentaria; hacia los centros del sueño del tronco del encéfalo regulando el sueño; la médula espinal de gran importancia para la respuesta sexual; la zona quimiorreceptora del tronco del encéfalo que interviene en el vómito; y los receptores periféricos del intestino que intervienen en la motilidad intestinal, entre otros. Imagen tomada de (Nummenmaa et al., 2020).

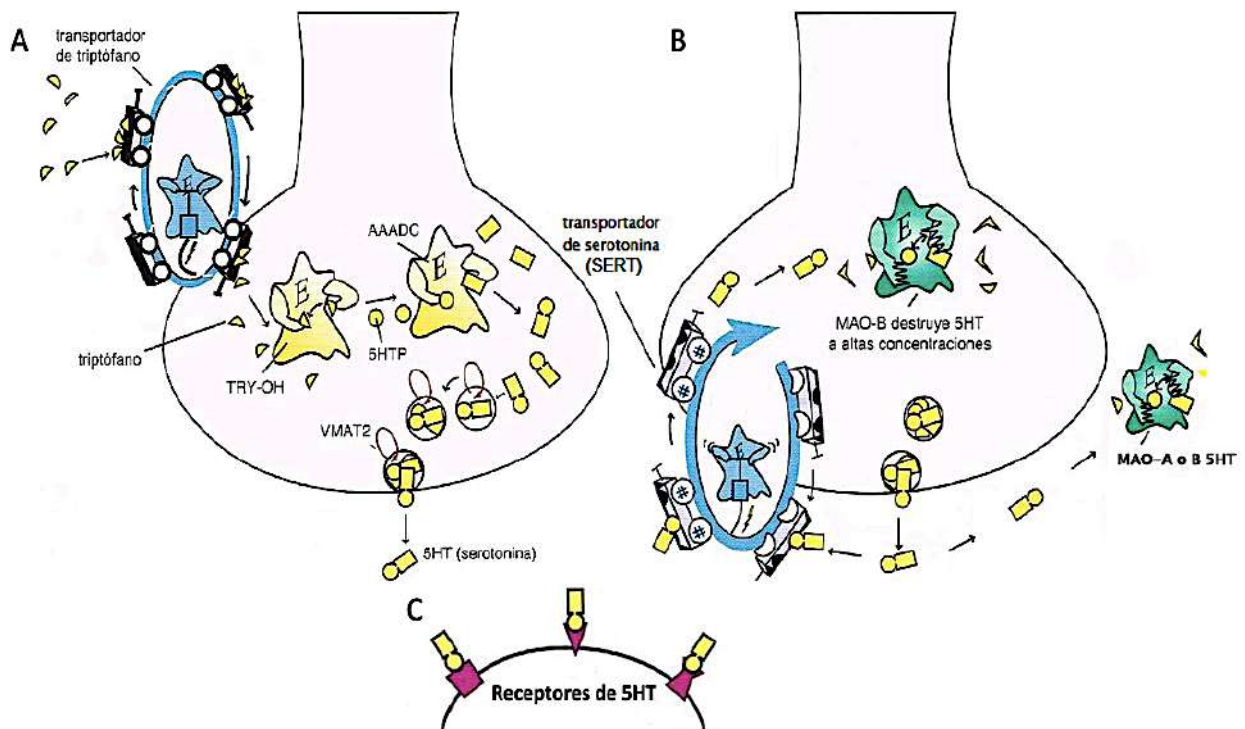


Figura 6. Biosíntesis, almacenamiento, liberación, recepción y degradación de la serotonina. A) La síntesis de la serotonina comienza por la incorporación del triptófano a la neurona mediante un transportador de triptófano. Una vez en la neurona, mediante las reacciones catalizadas por la triptófano hidroxilasa (TRY-OH) y la aminoácido aromático descarboxilasa (AAADC), es transformado en serotonina (5HT). Las moléculas de serotonina son incluidas en vesículas sinápticas por el VMAT2 y son liberadas al espacio sináptico. B) La serotonina sobrante en el espacio sináptico tras unirse a sus receptores puede ser degradada por la MAO-A (y por la MAO-B sólo a altas concentraciones), o bien ser recaptada a la neurona presináptica mediante el transportador de serotonina (SERT). En el interior de la neurona presináptica puede almacenarse para su reutilización o en el caso de haber altas concentraciones de 5HT degradarse por la MAO-B⁸. C) Existen siete familias de receptores de serotonina con distintos tipos (5-HT₁ a 5-HT₇) sumando un total de 14 receptores distintos siendo la mayoría metabotrópicos, excepto el 5-HT₃ que es un canal catiónico regulado por ligando. Entre los demás, los 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F})⁹ y el 5-HT₅ están acoplados a proteína G_{i/o}, inhibiendo la adenilato ciclasa y los niveles AMPc intracelulares; 5-HT₄, 5-HT₆, and 5-HT₇ están acoplados a proteína G_s, activando la adenilato ciclasa y aumentando los niveles de AMPc; y por último los 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) están acoplados a proteína G_q cuya activación resulta en la activación de la proteína lipasa C produciendo inositol trifosfato y diacilglicerol lo que se traduce en un aumento del calcio intracelular¹⁰. Imágenes tomadas de (Stahl, 2016).

⁸ Las neuronas serotoninérgicas no expresan MAO-A que es la que preferentemente degrada la serotonina, pero expresan MAO-B la cual parece que es capaz de degradarla aunque sólo a altas concentraciones (Fowler & Tipton, 1982).

⁹ No existe receptor 5-HT_{1C}, ya que cuando éste fue mejor caracterizado se observó que tenía más similitudes con la familia 5-HT₂ que con el 5-HT₁ por lo que se reasignó como 5-HT_{2C}.

¹⁰ La información sobre los tipos de receptores ha sido tomada de (McCorvy & Roth, 2015).

Nature versus Nurture

A lo largo de la historia se ha producido un intenso debate sobre si las características de los individuos, incluyendo el comportamiento, características físicas, distintas enfermedades, etc., son influenciadas en mayor medida por factores genéticos o ambientales, lo que se conoce como debate “*Nature versus Nurture*” (Naturaleza versus Crianza) (Plomin, Shakeshaft, McMillan, & Trzaskowski, 2014). En este contexto el comportamiento ha sido la vertiente más polémica, donde las ramas más biológicas de la psicología han tendido a dar más importancia a los factores genéticos y biológicos; mientras que otras como el conductismo lo han dado a la crianza y a otras variables ambientales. Este asunto ha sido de gran relevancia y ha tenido repercusiones para la sociedad. Un claro ejemplo es la eugenesia¹¹, un movimiento surgido entre los siglos XIX y XX que daba extrema importancia a los genes y buscaba hacer una selección artificial de las personas que mostraran ciertas características y desechar las otras con el fin de mejorar la especie humana. En contra de este planteamiento se encuentra el conductismo que consideraba que el individuo es desde su nacimiento como una *tabula rasa*, donde sólo a partir de la experiencia se construye el ser de la persona y sus conocimientos, jugando el individuo un papel pasivo en su desarrollo¹².

Hoy en día se conoce que, aunque ciertos fenotipos están determinados sólo por los genes y otros sólo por el ambiente, la inmensa mayoría son multifactoriales, fruto de la interacción entre múltiples factores genéticos y ambientales (Duncan & Keller, 2011). Asimismo, en la actualidad se sabe que existen una serie de modificaciones que sin alterar la secuencia de ADN son capaces de regular la expresión de un determinado gen, los denominados mecanismos epigenéticos (Figura 7). Estas modificaciones epigenéticas pueden ser heredadas o pueden aparecer a lo largo de la vida del individuo como respuesta a las influencias ambientales, pudiendo transmitirse a la descendencia (Aristizabal et al., 2020). Por lo tanto, la epigenética es la principal interacción entre factores genéticos y

¹¹ Francis Galton propuso el término eugenesia en base a los descubrimientos de Charles Darwin sobre la selección natural de las especies, con el objetivo de utilizar el conocimiento para mejorar la especie humana. Actualmente, la eugenesia se considera una pseudociencia.

¹² Aunque haciéndolo de manera exagerada en contra del pensamiento eugenésico de la época, el psicólogo fundador del conductismo John B. Watson en su obra *Behaviorism* deja clara la importancia que éste le daba a la crianza: “Dadme una docena de niños sanos, bien formados, para que los eduque, y yo me comprometo a elegir uno de ellos al azar y adiestrarlo para que se convierta en un especialista de cualquier tipo que yo pueda escoger —médico, abogado, artista, hombre de negocios y, sí, incluso mendigo o ladrón— independientemente de su talento, inclinaciones, tendencias, aptitudes, vocaciones y raza de sus antepasados”.

ambientales para dar lugar al fenotipo, lo que es de gran importancia para el desarrollo del individuo y la predisposición a ciertas enfermedades (L. Liu, Li, & Tollefsbol, 2008).

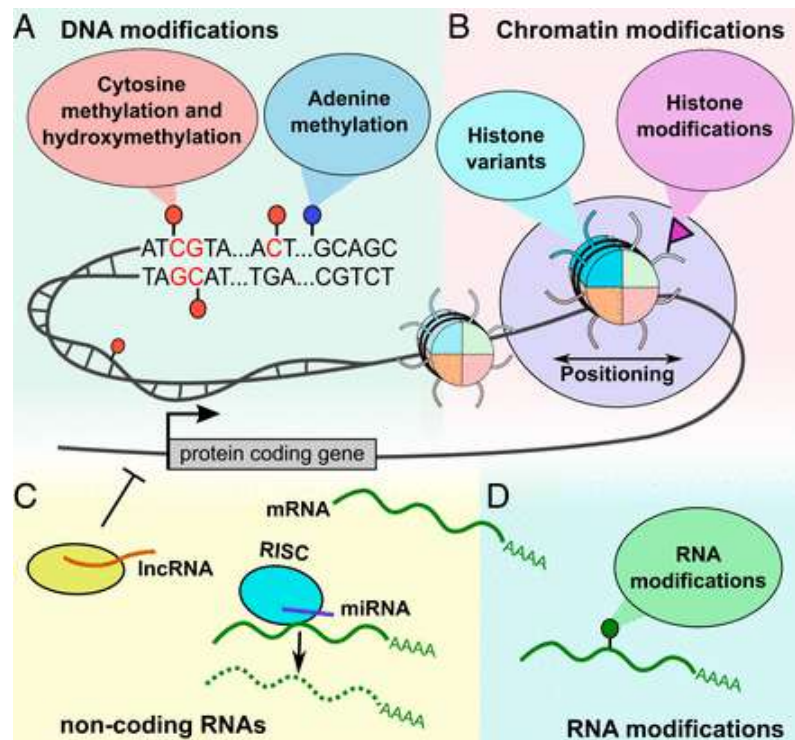


Figura 7. Principales mecanismos epigenéticos. Existen distintos mecanismos epigenéticos que se pueden clasificar en cuatro tipos: A) Modificaciones del ADN. Las dos principales son la metilación de la citosina y la adenina. B) Modificaciones de la cromatina. Los nucleosomas que forman la cromatina están compuestos de ADN enrollado alrededor de las histonas, que en función de su grado de empaquetamiento permitirán un mayor o menor acceso al ADN. Estos nucleosomas pueden ser modificados mediante modificaciones postraduccionales de las histonas (metilaciones, acetilaciones, fosforilaciones, ubiquitinaciones, ...) o mediante la adición de otras variantes de histonas menos comunes. C) ARN no codificante. Los ARN no codificantes también juegan un rol importante a la hora de regular la transcripción por lo que a veces son considerados mecanismos epigenéticos, entre los más importantes se encuentran los microARN (miRNA) y los ARN largos no codificantes (lncRNA). D) Modificaciones del ARN. Al igual que el ADN, las bases nitrogenadas del ARN pueden ser modificadas por la adición de grupos químicos. Entre las modificaciones del ARN la más común es la N6-metiladenosina, aunque se han detectado más de 160 modificaciones diferentes. Imagen tomada de (Aristizabal et al., 2020).

A la hora de estimar la aportación que tienen los factores genéticos y ambientales sobre un determinado fenotipo se utiliza el parámetro heredabilidad. Este parámetro tiene en cuenta por un lado la varianza genética, y por otro la varianza ambiental, que se subdivide en ambiente compartido y no compartido. En humanos la heredabilidad se estima mediante estudios de gemelos, estudios de familias y estudios de adopción. El valor de este parámetro no suele ser constante, sino que depende de la muestra analizada, dadas

las complejas interacciones que se dan entre los genes y el ambiente (Kumar, Faiq, Pareek, & Kulandhasamy, 2017).

A continuación, se mencionan algunos de los numerosos factores biológicos que influyen el comportamiento entre ellos: las moléculas de adhesión sináptica, distintos polimorfismos genéticos y la testosterona prenatal.

Moléculas de adhesión sináptica

La sinapsis, a diferencia de otras uniones célula-célula, tiene la peculiaridad de que se trata de una unión asimétrica dada las diferencias estructurales y funcionales entre los axones y las dendritas, por lo que es necesario que las especializaciones pre- y postsinápticas se conecten correctamente en el espacio sináptico (Yamagata, Sanes, & Weiner, 2003). Un factor importante a la hora de establecerse la sinapsis son las moléculas de adhesión sináptica. Éstas permiten que las sinapsis estén alineadas y que se produzca una fuerte unión entre ambas neuronas en el espacio sináptico con el fin de mantener y estabilizar la sinapsis (Südhof & Malenka, 2008). Existe una gran diversidad de moléculas de adhesión (Figura 8), lo que sugiere que el código molecular trans-sináptico podría participar en la formación y/o en la función que desarrollen las distintas sinapsis existente en el cerebro (Bemben, Shipman, Nicoll, & Roche, 2015).

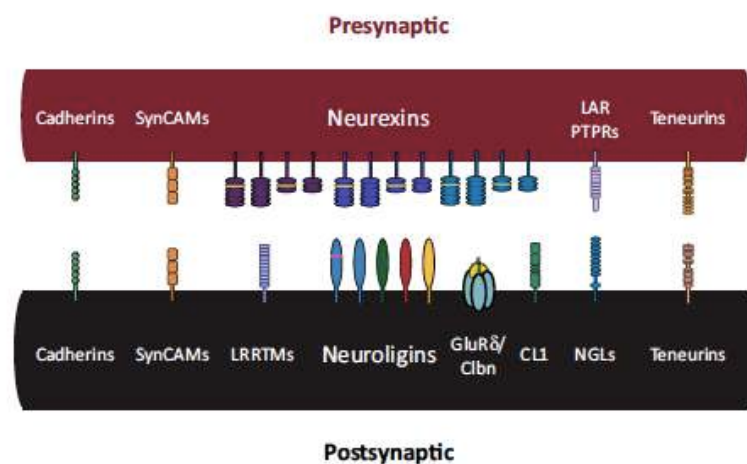


Figura 8. Esquema de la superfamilia de moléculas de adhesión sináptica. Imagen tomada de (Bemben et al., 2015).

Existen diversos tipos de moléculas de adhesión celular asociados a las sinapsis, entre ellas destacan las neurexinas y neuroliginas (Südhof, 2017). Ambas moléculas se encuentran altamente conservadas entre los vertebrados y también se han identificado en algunos invertebrados como *C. elegans*, *D. melanogaster*, *Apis mellifera* y *Aplysia californica*, lo que parece indicar que las funciones de estas moléculas se encuentran

conservadas evolutivamente (Calahorro, 2014; Schreiner & Scheiffele, 2020). Además de la clara función estructural de estas moléculas, cada vez se conoce más acerca de su función en la sinapsis excitatorias e inhibitorias donde se ha observado que también juegan un papel clave en la diferenciación, formación, desarrollo, maduración, estabilización y en la eliminación de la sinapsis (Heli Liu, 2019; Missler, Südhof, & Biederer, 2012). Las neuroliguinas inducen la diferenciación presináptica de los axones glutamatérgicos y GABAérgicos, mientras que las neurexinas por sí solas son capaces de inducir especializaciones postsinápticas GABAérgicas y glutamatérgicas en las dendritas que están en contacto con las sinapsis (Graf, Zhang, Jin, Linhoff, & Craig, 2004). Además, éstas controlan el número de sinapsis inhibitorias y excitatorias que se crean, por lo que son de gran importancia para la homeostasis de este tipo de sinapsis (Levinsoni et al., 2005). Todas estas funciones le confieren un gran papel en la plasticidad sináptica, dado que estas conexiones son dinámicas y pueden cambiar en función de la actividad sináptica (Rudenko, 2017). Con todo esto, no es sorprendente que estas moléculas, junto con la gran red de factores que interactúan con ellas (Figura 9), se hayan asociado con diferentes trastornos mentales¹³ como los trastornos del espectro autista (Guang et al., 2018), la enfermedad de Alzheimer (Leshchyn'ska & Sytnyk, 2016) o las adicciones (Muskiwicz, Uhl, & Hall, 2018).

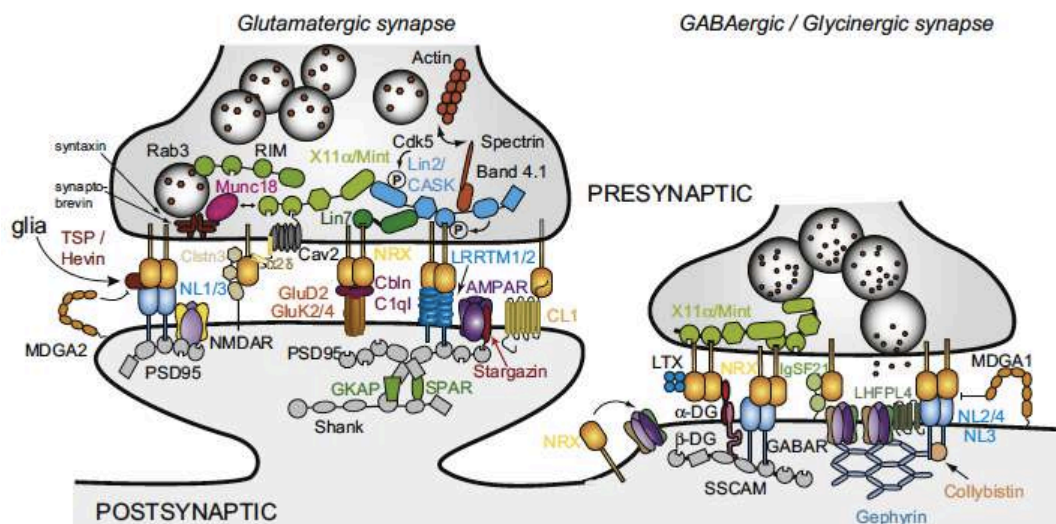


Figura 9. Red molecular de interacciones proteína-proteína con el complejo neurexina-neuroliguina en las sinapsis glutamatérgicas, GABAérgicas y glicinérgicas. Imagen tomada de (Schreiner & Scheiffele, 2020).

¹³ En la última versión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11) de la OMS los trastornos mentales se definen como “síndromes que se caracterizan por una alteración clínicamente significativa en la cognición, la regulación emocional o el comportamiento de un individuo que refleja una disfunción en los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que subyacen al funcionamiento mental y comportamental”.

Neurexinas

Las neurexinas son una familia de moléculas de adhesión presinápticas de gran importancia en la formación, mantenimiento y reestructuración de la sinapsis al interactuar con una gran cantidad de factores tanto pre- como postsinápticos. Al mismo tiempo estos factores interactúan con otras proteínas de señalización intracelulares y extracelulares, creando una gran red molecular dinámica (Südhof, 2017). La neurexinas son proteínas transmembrana, codificadas en mamíferos por tres genes: *NRXN1*, *NRXN2* y *NRXN3*, localizados respectivamente en los cromosomas 2, 11 y 14. Estos contienen dos promotores¹⁴ alternativos que dan lugar a dos isoformas¹⁵ diferentes para cada uno de los genes, una larga, α -neurexina, y otra corta, β -neurexina (Figura 10) (Ullrich, Ushkaryov, & Südhof, 1995). Además, *NRXN1* presenta un tercer promotor específico que da lugar un pequeño transcrito para la isoforma γ -neurexina (Sterky et al., 2017). Gracias a los procesos altamente regulados de *splicing*¹⁶ alternativo y el uso de promotores alternativos se generan un gran número de transcritos diferentes, los cuales se expresarán en distintas combinaciones en función del tipo de neurona (Missler & Südhof, 1998) con una mayor abundancia de las isoformas α frente a las β y las terceras las γ (Sterky et al., 2017). Esta combinación de isoformas es uno de los elementos que actúa en la especificación de la sinapsis (Südhof, 2017).

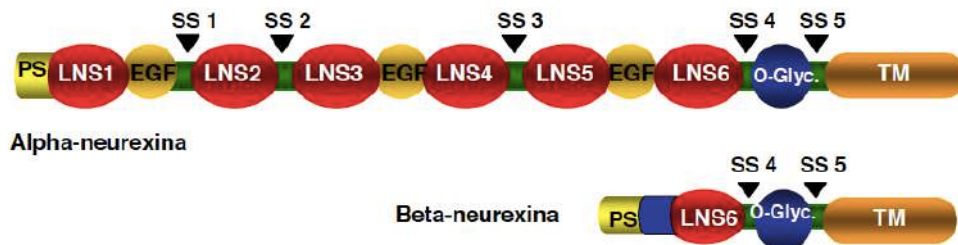


Figura 10. Estructura de las neurexinas α y β . Las α -neurexinas están compuestas por una secuencia extracelular que contiene un péptido señal (PS), seis dominios *laminin-alpha, neurexin and sex hormone-binding globulin* (LNS) separados por tres dominios *epidermal growth factor* (EGF), seguido por una región de O-glicosilación (O-Glyc), un dominio transmembrana (TM) y una pequeña región intracelular que contiene un sitio de interacción PDZ (no mostrado). Las β -neurexinas contienen un solo dominio LNS

¹⁴ El promotor es la región de un gen donde se regula la iniciación de su transcripción. En determinadas ocasiones un mismo gen presenta promotores alternativos donde se producen diferentes transcritos de la misma proteína, dando lugar a distintas isoformas de la misma proteína.

¹⁵ Las isoformas son las distintas formas que puede tener una misma proteína, ya sea porque estén generadas por distintos genes relacionados, por *splicing* alternativo, polimorfismos o modificaciones postraduccionales.

¹⁶ El *splicing* es el proceso de corte y empalme del transcrito primario de ARN mensajero para su maduración mediante la eliminación de los intrones y la unión de los exones entre sí. En caso de poder producirse este proceso de distinta manera dando lugar a diferentes transcritos maduros se denomina *splicing alternativo*. Un ejemplo de *splicing alternativo* es el uso de promotores alternativos.

precedido de una secuencia específica de β -neurexinas (azul) y un PS diferente al de α -neurexinas. Los triángulos invertidos (SS) indican la localización de los sitios de *splicing* alternativo presentes en ambas neurexinas. Imagen tomada de (Calahorro, 2011).

Tal es la importancia de las neurexinas que son esenciales para la supervivencia postnatal, siendo los ratones triple *knockout* para NRXN-1 α , NRXN-2 α y NRXN-3 α incapaces de sobrevivir más de un día desde su nacimiento, los dobles *knockout* más de una semana e incluso los *knockout* simples para neurexina 3 α muestran una supervivencia reducida (Missler et al., 2003). En humanos, mutaciones en los genes codificantes para neurexinas se han relacionado con múltiples trastornos. La mayoría se han descrito con la α NRXN1 cuyas alteraciones se han asociado con una predisposición a trastornos del espectro autista, TDAH¹⁷, esquizofrenia, síndrome de Tourette, discapacidad intelectual, algunas dependencias y retraso en el desarrollo y del lenguaje. Por otro lado, se han detectado mutaciones en NRXN2 y NRXN3 en algunos casos de trastornos del espectro autista (Schreiner & Scheiffele, 2020).

Neuroliquinas

Las neuroliquinas son una familia de moléculas de adhesión neuronal postsinápticas transmembrana que interaccionan con las neurexinas presinápticas. En humano se han identificado cinco genes codificantes en humano NLGN1, NLGN2, NLGN3, NLGN4(X) y NLGN4Y o NLGN5, localizados en los cromosomas 3, 17, X e Y respectivamente (Schreiner & Scheiffele, 2020). Estas proteínas comparten gran parte de su secuencia aminoacídica y presentan una gran similitud estructural (Figura 11) (Bemben et al., 2015), siendo las neuroliquinas 1, 3 y 4 más similares entre sí que a la neuroliquina 2 (Maćkowiak, Mordalska, & Wędzony, 2014). Al igual que las neurexinas, las neuroliquinas también sufren un proceso de *splicing* alternativo en dos sitios de su dominio extracelular, aunque en menor medida que éstas (Ichtchenko, Nguyen, & Südhof, 1996). La neuroliquina 1 se localiza exclusivamente en sinapsis excitatorias glutamatérgicas y colinérgicas, las neuroliquinas 2 y 4 se concretan en sinapsis inhibitorias GABAérgicas y glicinérgicas, y la neuroliquina 3 se encuentra tanto en sinapsis glutamatérgicas como GABAérgicas (Schreiner & Scheiffele, 2020). De su estructura, el dominio intracelular parece ser necesario para la maduración terminal; mientras que el dominio extracelular, que se encuentra más conservado, podría ser

¹⁷ TDAH son las siglas de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

suficiente para inducir el ensamblaje de los terminales presinápticos funcionales (Maćkowiak et al., 2014).



Neuroliquina

Figura 11. Estructura de las neuroliquinas. Las neuroliquinas están compuestas por una secuencia extracelular que contiene un péptido señal (PS), seguido por un dominio *cholinesterase-like* con dos sitios de *splicing* alternativo (SS A y B), una región de oligomerización (bloque rayado), un sitio de O-glicosilación (O-glyc) y un dominio transmembrana (TM) seguido por una región corta intracelular con un motivo de reconocimiento PDZ (no mostrado). Imagen tomada de (Calahorro, 2011).

Las neuroliquinas parecen jugar un rol importante durante el desarrollo. Los ratones dobles y simples *knockout*¹⁸ para las neuroliquinas 1-3 son viables; sin embargo, los triples mueren al poco tiempo desde su nacimiento debido a un fallo respiratorio como consecuencia de una reducción en la transmisión sináptica GABAérgica/glicinérgica y glutamatérgica, y de la actividad de las redes neuronales en los centros del tronco del encéfalo que controlan la respiración (Varoqueaux et al., 2006). El simple hecho de expresar neuroliquina en una célula no neuronal puede inducir la formación de una sinapsis funcional (Scheiffele, Fan, Choih, Fetter, & Serafini, 2000). No obstante, no son estrictamente necesarias para la formación de la sinapsis, sino que son más relevantes para la maduración de las sinapsis y la función cerebral (Varoqueaux et al., 2006), aunque la variación de sus niveles durante la sinaptogénesis modifica notablemente el número de sinapsis formadas por cada neurona (Bemben et al., 2015). Por lo que el hecho de que no sean estrictamente necesarias para la formación de la sinapsis podría explicarse por la existencia de otras moléculas de adhesión que ejerzan una función redundante cuando éstas no estén (Tallafuss, Constable, & Washbourne, 2010).

En humanos, ciertas mutaciones en los genes codificantes para neuroliquinas se han relacionado con diferentes trastornos. Entre otros, *NLGN1* se ha relacionado con retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, convulsiones y microcefalia; *NLGN2* con esquizofrenia; y *NLGN3* y *NLGN4* principalmente con trastornos del espectro autista (Schreiner & Scheiffele, 2020). Un aspecto al que se ha prestado especial interés es el hecho de que los genes *NLGN3* y *NLGN4* son genes presentes en el cromosoma X y el

¹⁸ Los mutantes *knockout* son organismos que han sido modificados genéticamente para desactivar uno o más genes de manera específica.

NLGN5 en el cromosoma Y, algo que podría ser relevante en el caso de los trastornos del espectro autista donde se ha observado una mayor frecuencia de casos en hombres que en mujeres (Nguyen, Lehr, & Roche, 2020).

Polimorfismos genéticos

Además de las mutaciones, otro aspecto importante que influencia el comportamiento son los polimorfismos genéticos en genes involucrados en el correcto funcionamiento del sistema nervioso. Un polimorfismo genético hace referencia a un locus que presenta diferentes alelos, cada uno con una frecuencia en la población igual o superior al 1%. En el caso de que la frecuencia de algún alelo sea menor a este porcentaje, éste se considera normalmente como una mutación, especialmente si está relacionada con alguna enfermedad o ha sido causado por agentes externos como virus o radiaciones (Ismail & Essawi, 2012; Karki, Pandya, Elston, & Ferlini, 2015). El hecho de que se dé una mayor incidencia de un determinado alelo en la población podría indicar que el polimorfismo está presente siendo neutro o beneficioso para la vida. Por lo tanto, los polimorfismos genéticos son una fuente de variabilidad entre individuos, grupos y poblaciones. Existen diferentes tipos de polimorfismos, entre los que se encuentran los CNV¹⁹ (*Copy Number Variation*), InDel²⁰ (abreviatura de *Insertion-Deletion*), VNTR²¹ (*Variable Number of Tandem Repeats*), microsatélites²² y SNP²³ (*Single Nucleotide Polymorphism*) (Ramírez-Bello, 2019). Existen polimorfismos en la mayoría de los genes involucrados en la formación y funcionamiento del sistema nervioso, entre los que se incluyen los transportadores de dopamina y serotonina y las moléculas involucradas en su degradación; y en muchos otros como pueden ser los receptores sensoriales.

DAT 3' UTR VNTR

DAT es el transportador de dopamina que se encarga la recaptación de la dopamina del espacio sináptico a la neurona presináptica para su reciclaje o degradación. Ciertas

¹⁹ Los CNV son segmentos de ADN de entre una Kb y varias Mb presentes en distinto número entre los individuos y que difieren entre ellos debido a inserciones, deleciones, inversiones, duplicaciones o recombinaciones.

²⁰ Los InDel consisten en una inserción o eliminación de nucleótidos en determinadas regiones del ADN, dando lugar a distintos alelos.

²¹ Los VNTR son secuencias de ADN en las que un fragmento de entre 9 y 100 pares de bases se repite de manera consecutiva, creándose distintos alelos en función del número de repeticiones.

²² Los microsatélites, también conocidos como STR (*Short Tandem Repeat*) o SSR (*Simple Sequence Repeat*) son similares a los VNTR, sólo que en estos las secuencias que se repiten son más cortas, estando compuestas de entre dos y seis pares de bases

²³ Los SNP son variaciones en la secuencia de ADN que sólo afectan a una base en una determinada secuencia, lo que da lugar a distintos alelos que varían en dicha base.

drogas como la cocaína o las anfetaminas ejercen sus efectos actuando sobre este transportador (Eriksen, Jørgensen, & Gether, 2010), así como ciertos fármacos usados para diferentes trastornos como es el caso del metilfenidato como primera línea de actuación para el TDAH (Storebø et al., 2018). En la región 3'UTR (región no traducida) del gen *SLC6A3*, codificante para esta proteína, existe un VNTR de 40 pares de bases (pb) (Figura 12). Esto da lugar a alelos que presentan entre 3 y 13 repeticiones de dicha secuencia, siendo los alelos de 9 y 10 repeticiones los más frecuentes en la población y aquellos con pocas repeticiones los menos frecuentes (Miller & Madras, 2002; Mitchell et al., 2000). Este VNTR afecta a la expresión génica donde se ha asociado el alelo de 9 repeticiones con un mayor eficiencia en la recaptación de la dopamina que el de 10 repeticiones, aunque estos resultados son inconsistentes con otros estudios (Del Hoyo et al., 2016; G. Guo, Roettger, & Shih, 2007). Este polimorfismo se ha estudiado con multitud de condiciones, donde se ha asociado con una gran cantidad de variables entre ellas con el TDAH y depresión (Gatt, Burton, Williams, & Schofield, 2015; Grünblatt, Werling, Roth, Romanos, & Walitza, 2019).

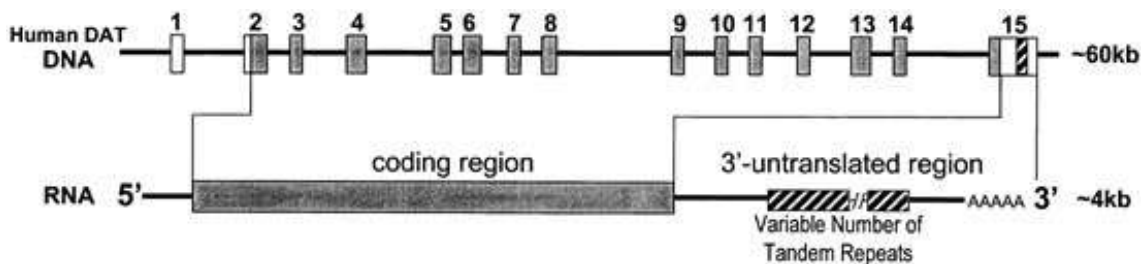


Figura 12. Esquema del gen *SLC6A3* codificante para DAT en humano. El gen *SLC6A3* se encuentra en el brazo corto del cromosoma 5. Este gen presenta un VNTR de 40 pb en el exón 15 perteneciente a la región 3' UTR que presenta entre 3 y 13 repeticiones, dando lugar a distintos transcritos que afectan la expresión génica de DAT. Imagen tomada de (Miller & Madras, 2002).

5-HTTLPR

5-HTT o SERT es el transportador de serotonina que se encarga de recaptar la serotonina del espacio sináptico a la neurona presináptica para volver a usarla o para su degradación. Dicho transportador es la diana principal de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la fluoxetina o el citalopram (Chu & Wadhwa, 2020). En el gen *SLC6A4*, codificante para esta proteína, existe un polimorfismo en el promotor denominado 5-HTTLPR que da lugar a dos alelos, uno largo y uno corto, en función de la presencia o ausencia de un InDel de 44 pb. Esta variación se ha asociado con cambios en la actividad transcripcional del gen (Figura 13). Así, aunque ambos alelos dan lugar a la misma proteína, el largo presenta una expresión y

recaptación de la serotonina aproximadamente tres veces mayor que el alelo corto (De Neve, 2011). Este polimorfismo ha sido uno de los más estudiados y se ha sugerido que este gen juega un papel pleiotrópico²⁴ en gran cantidad de características psicológicas y trastornos mentales (Gatt et al., 2015; Gressier, Calati, & Serretti, 2016; Martínez et al., 2020; Rubens et al., 2016).

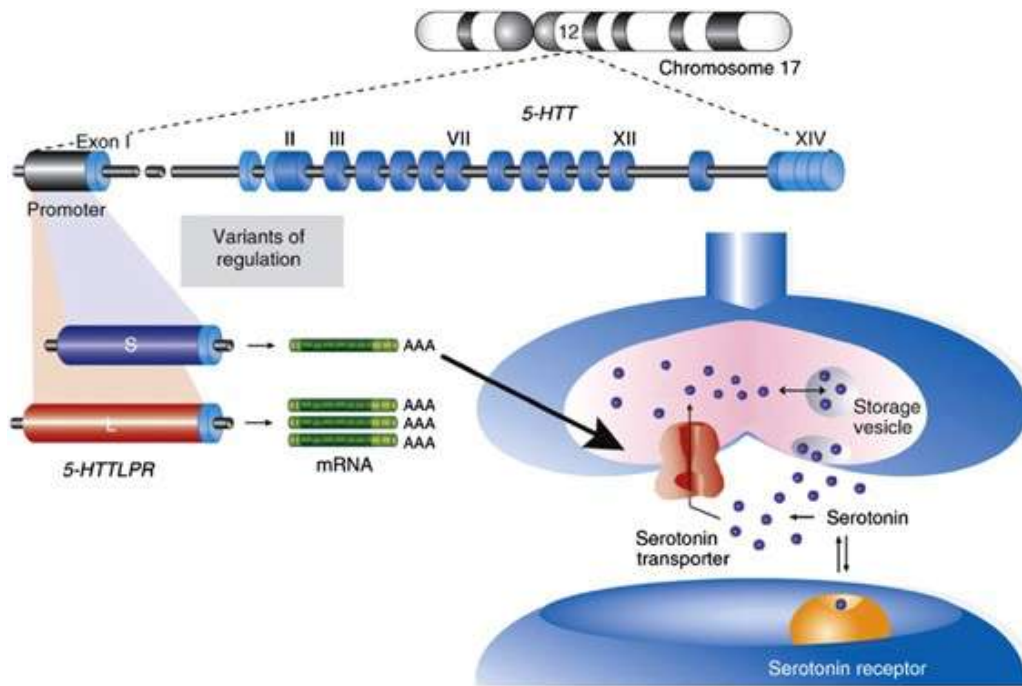


Figura 13. Representación de los dos alelos del polimorfismo 5-HTTLPR del gen *SLC6A4*. El gen *SLC6A4* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17. En referencia al polimorfismo 5-HTTLPR, el alelo corto (484 pb) se representa en azul por la letra ‘S’, mientras que el alelo largo (528 pb) se representa en rojo por la letra ‘L’. Asimismo, a la derecha se encuentra representado un esquema de una sinapsis serotoninérgica donde se muestran la liberación, recepción y reciclaje de la serotonina en la neurona serotoninérgica. Imagen tomada de (De Neve, 2011).

MAOA uVNTR

Las monoamino oxidasas (MAO) son una familia de enzimas implicadas en la inactivación de monoaminas endógenas y exógenas, entre las que se incluyen los neurotransmisores monoaminérgicos y aquellas aminas presentes en la dieta, a través de la catálisis de una deaminación oxidativa (Figura 14), jugando un papel importante en la regulación de los niveles de neurotransmisores monoaminérgicos, tanto en el sistema nervioso central como periférico (Yeung, Georgieva, Atanasov, & Tzvetkov, 2019). En humanos existen dos tipos de MAO, MAO-A y MAO-B; cuyos genes se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma X (Grimsby, Chen, Wang, Lan, & Shih,

²⁴ La pleiotropía es el fenómeno mediante el cual un mismo gen está involucrado en distintos fenotipos no relacionados.

1991). A pesar de su gran similitud, estos dos tipos de MAO presentan diferencias estructurales, a nivel de especificidad de sustrato y de inhibidor, de distribución a lo largo del sistema nervioso y también distinta importancia clínica (J. Tong et al., 2013). MAO-A es inhibida selectivamente por clorgilina y metaboliza preferentemente serotonina; mientras que MAO-B es inhibida selectivamente por selegilina y metaboliza principalmente bencilamina y feniletilamina. Por otro lado, ambas proteínas metabolizan las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), aunque existen ciertas particularidades sobre cuál está más presente en distintas regiones del organismo²⁵ (Bortolato, Chen, & Shih, 2008). Así, la MAO-A es la principal isoforma presente en el tracto digestivo, corazón y placenta; mientras que la MAO-B está principalmente en sangre (en concreto en las plaquetas) y las células gliales (Ramsay, 2013).

Dado que sólo MAO-A está involucrada en la degradación de la serotonina, se utilizan inhibidores selectivos de MAO-A para el tratamiento de la depresión y otras patologías. Sin embargo, estos fármacos son menos utilizados debido a que se deben tener ciertas restricciones dietéticas, ya que al no estar la MAO-A para degradar la tiramina procedente de la dieta puede producirse hipertensión y otros problemas (Carradori, Secci, & Petzer, 2018). Por otro lado, los inhibidores selectivos de MAO-B son el tratamiento de elección en las fases tempranas de la enfermedad de Parkinson para retrasar el uso de levodopa, principal tratamiento de esta enfermedad neurodegenerativa. El hecho de que MAO-B sea la principal isoforma presente en sangre también repercute en la acción de la levodopa, ya que este precursor de la dopamina es metabolizado por dicha enzima, por lo que también se usan estos fármacos como coadyudante a este tratamiento (Carradori et al., 2018).

²⁵ Existen excepciones a esta regla de especificidad, dado que la especificidad de las MAO por sus sustratos depende de la concentración de enzima, así como de la afinidad, concentración y número de recambio del sustrato (Shih, Chen, & Ridd, 1999).

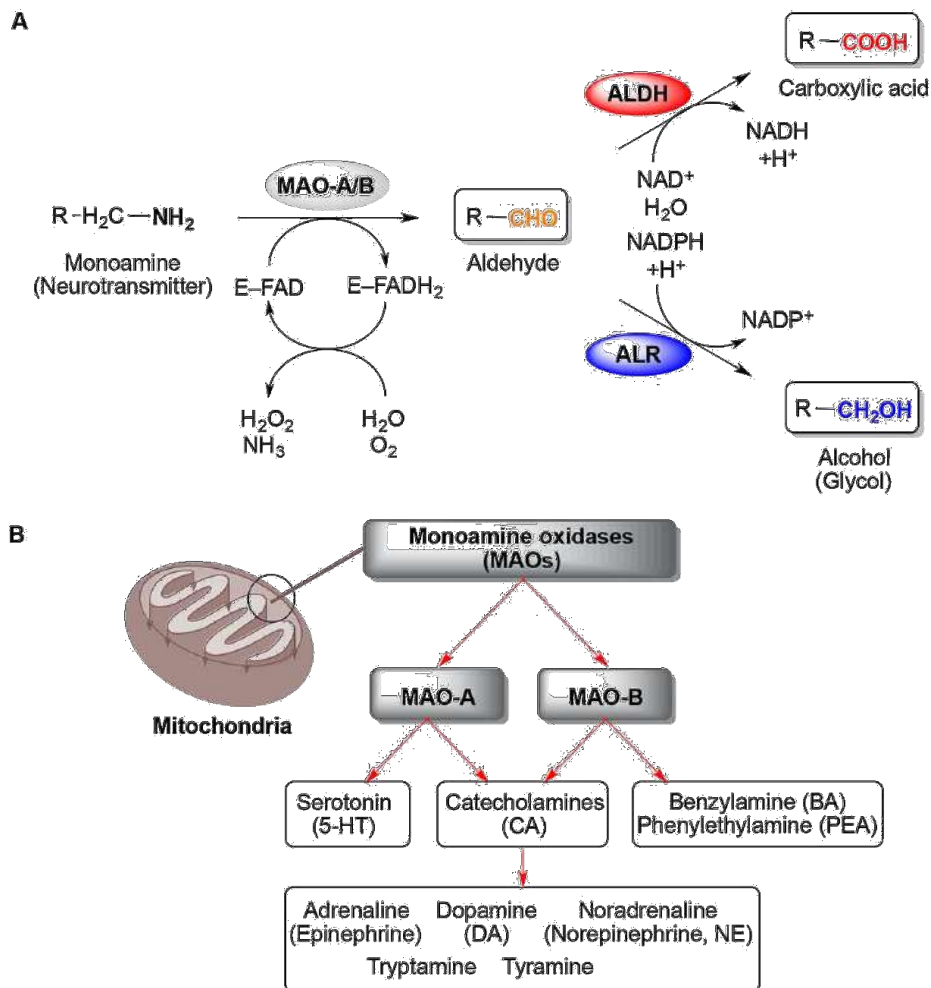


Figura 14. Deaminación oxidativa catalizada por las MAO. A) Esquema general de la inactivación de las monoaminas. En el primer paso, las MAO utilizan el oxígeno y el cofactor FAD para eliminar un grupo amino de la monoamina, pasando a ser un aldehído y liberándose agua y amonio. El aldehído formado es transformado bien en ácido carboxílico por la aldehído deshidrogenasa (ALDH) o bien en glicol por la aldehído reductasa (ALR)²⁶. B) Localización y especificidad de las MAO. Las MAO se encuentran unidas a la membrana externa de la mitocondria, donde ambas metabolizan las catecolaminas, la MAO-A preferentemente serotonina y la MAO-B preferentemente bencilamina y feniletilamina. Imagen tomada de (Yeung et al., 2019).

A nivel clínico, un raro trastorno genético conocido como síndrome de Brunner es causado por la deficiencia de MAOA que conlleva a un exceso de neurotransmisores monoaminérgicos. Este síndrome está caracterizado principalmente por una discapacidad intelectual leve y un comportamiento impulsivo que aparece durante la infancia, lo que se refleja en cambios de humor extremos, trastornos del sueño, hipersexualidad y tendencia a la violencia (Brunner, Nelen, Breakefield, Ropers, & van Oost, 1993; P. Hunter, 2010; Palmer et al., 2016). Debido a que se trata de un síndrome recesivo ligado

²⁶ En humanos la serotonina es transformada principalmente en ácido 5-hidroindolacético (5-HIAA) y la dopamina en ácido homovanílico (HVA) que posteriormente son excretados en orina.

al cromosoma X todos los casos observados han sido en hombres, lo que posiblemente sea debido también a que las mujeres portadoras tienen además un alelo normal, aunque dada la inactivación aleatoria del cromosoma X pueden llegar a presentar un fenotipo intermedio (P. Hunter, 2010).

Por otro lado, *MAOA* presenta un VNTR de 30 pb en la región promotora a 1,2 Kb *upstream* de la región codificante, pudiendo presentar 2, 3, 3,5, 4 o 5 copias (G. Guo, Ou, Roettger, & Shih, 2008; Sabol, Hu, & Hamer, 1998) siendo los alelos con 3 y 4 repeticiones los más comunes (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012). Esta variación afecta a la transcripción, expresándose de manera más eficaz los alelos con 3,5 y 4 repeticiones que aquellos con 2, 3 y 5 repeticiones, lo que se traduce en una mayor o menor actividad respectivamente (G. Guo et al., 2008; Sabol et al., 1998). Diversos estudios han encontrado una asociación entre los alelos de baja actividad y conducta antisocial, pero sólo en hombres que han sufrido condiciones de maltrato durante la infancia (Figura 15) (Byrd & Manuck, 2014; Caspi et al., 2002; Kim-Cohen et al., 2006). De manera similar, recientemente se ha observado que en mujeres esta tendencia podría ocurrir a la inversa, en aquellas con alelos de alta actividad que han sido criadas en entornos negativos durante la infancia (Aslund et al., 2011; Byrd & Manuck, 2014; McGrath et al., 2012; Prom-Wormley et al., 2009; Sjöberg et al., 2007; Verhoeven et al., 2012; Wakschlag et al., 2010). Este es un claro ejemplo de interacción genes-ambiente, donde los hombres con un genotipo de *MAOA* de baja actividad y las mujeres con *MAOA* de alta actividad que han sufrido maltrato durante la infancia tenderán a mostrar más conductas antisociales y agresivas que los que presenten el genotipo opuesto. Cabe mencionar, que dada la implicación de MAO-A en la regulación de los niveles de neurotransmisores, numerosos estudios han abordado la asociación entre el VNTR de *MAOA* con distintas características psicológicas además de la conducta antisocial (Bortolato, Floris, & Shih, 2018; Z. Liu, Huang, Luo, Wu, & Li, 2016).

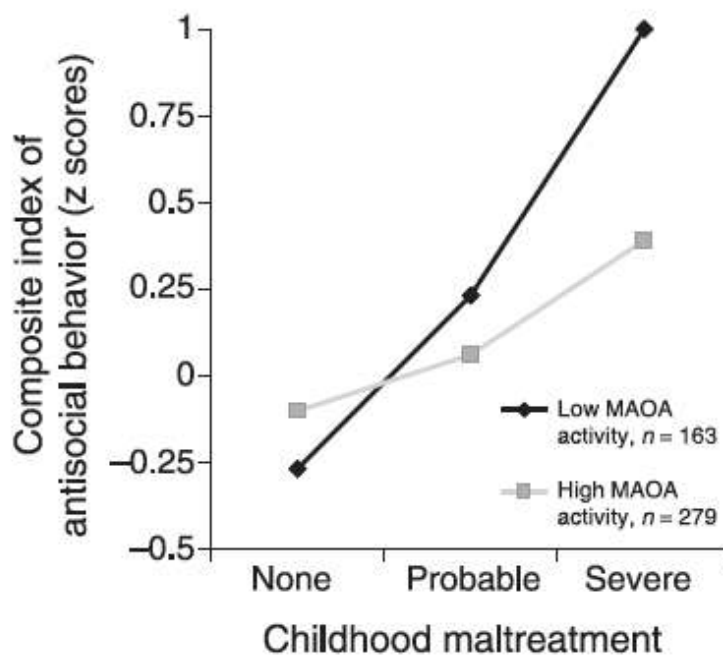


Figura 15. Interacción gen x ambiente entre el VNTR de *MAOA* y el maltrato durante la infancia en la conducta antisocial en hombres. Los hombres que han sido sometidos a maltrato durante la infancia tienden a mostrar mayores niveles de comportamiento antisocial si presentan el polimorfismo de MAO-A de baja actividad (negro) que si presentan el de mayor actividad (gris). Sin embargo, en el caso que no sean sometidos a maltrato durante la infancia no existe esta tendencia, por lo que se trata de una interacción gen y ambiente más que una influencia puramente genética o ambiental. Imagen tomada de (Caspi et al., 2002).

COMT Val108/158Met (rs4680)

Junto con las MAO, la catecol-O-metiltransferasa (COMT) es otra enzima que está involucrada en la degradación de catecolaminas. COMT cataliza la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosil metionina a un grupo hidroxilo del catecol (Figura 16) (Lotta et al., 1995). Enzimas con una función similar se encuentran en microorganismos, plantas y animales (Siegrist et al., 2017). En humano, el gen *COMT* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 22, en una de las principales regiones ligadas a trastornos mentales como la esquizofrenia o el trastorno bipolar (Witte & Flöel, 2012). Este gen presenta dos promotores que controlan la expresión de dos transcritos diferentes, uno más largo codificante para una COMT unida a la membrana (MB-COMT) y otro más corto que codifica para una COMT soluble (S-COMT) (Lotta et al., 1995). Estas proteínas presentan ciertas diferencias, la MB-COMT se expresa principalmente en el cerebro, mientras que la S-COMT se expresa mayormente en otros tejidos como el hígado, la sangre o el riñón. Por otro lado, la MB-COMT tiene una mayor afinidad por el sustrato, pero menor actividad catalítica que la S-COMT (Chen et al., 2004). La COMT, al

encontrarse distribuida a lo largo del cuerpo, juega un papel importante en el metabolismo y la detoxificación de compuestos que contienen grupos catecol. Este hecho también repercute en la acción de compuestos como la levodopa, que contiene un grupo catecol y puede ser metabolizado por dicha enzima. Por esta razón, una de las estrategias usadas para evitar su degradación, además de los inhibidores de la MAO-B, es el uso de inhibidores de COMT como la entacapona y la tolcapona (Connolly & Lang, 2014).

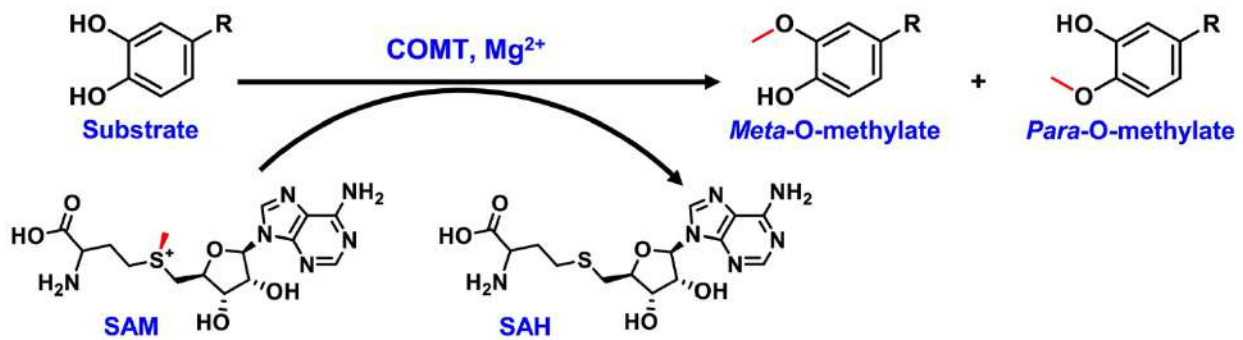


Figura 16. Reacción catalizada por COMT. COMT cataliza la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosil metionina a uno de los dos grupos hidroxilo de la estructura catecol presente en compuestos como las catecolaminas, usando como cofactor el magnesio. Abreviaturas: S-adenosil metionina (SAM), S-adenosil homocisteína (SAH). Imagen tomada de (F.-Y. Wang et al., 2020).

Entre los diferentes polimorfismos presentes en *COMT* se encuentra un SNP no sinónimo donde el cambio de base G → A produce un cambio de valina a metionina en la secuencia de aminoácidos de la proteína (Val108Met en S-COMT y Val158Met en MB-COMT), repercutiendo en la actividad enzimática de COMT. De esta manera, la variante Val presenta una actividad hasta cuatro veces mayor que la variante Met. Como consecuencia de este hecho, los homocigotos para Met presentan mayores niveles de dopamina sináptica tras su liberación que los que tienen al menos un alelo Val, lo que se traduce en una mayor señalización dopaminérgica (Figura 17) (Chen et al., 2004; Lotta et al., 1995). Este polimorfismo, al igual que los otros que se han mencionado, parece tener un efecto pleiotrópico en el comportamiento humano donde se ha visto asociado con multitud de trastornos mentales como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno bipolar o el abuso de sustancias, entre muchos otros (Craddock, Owen, & O'Donovan, 2006; Hosák, 2007; Witte & Flöel, 2012).

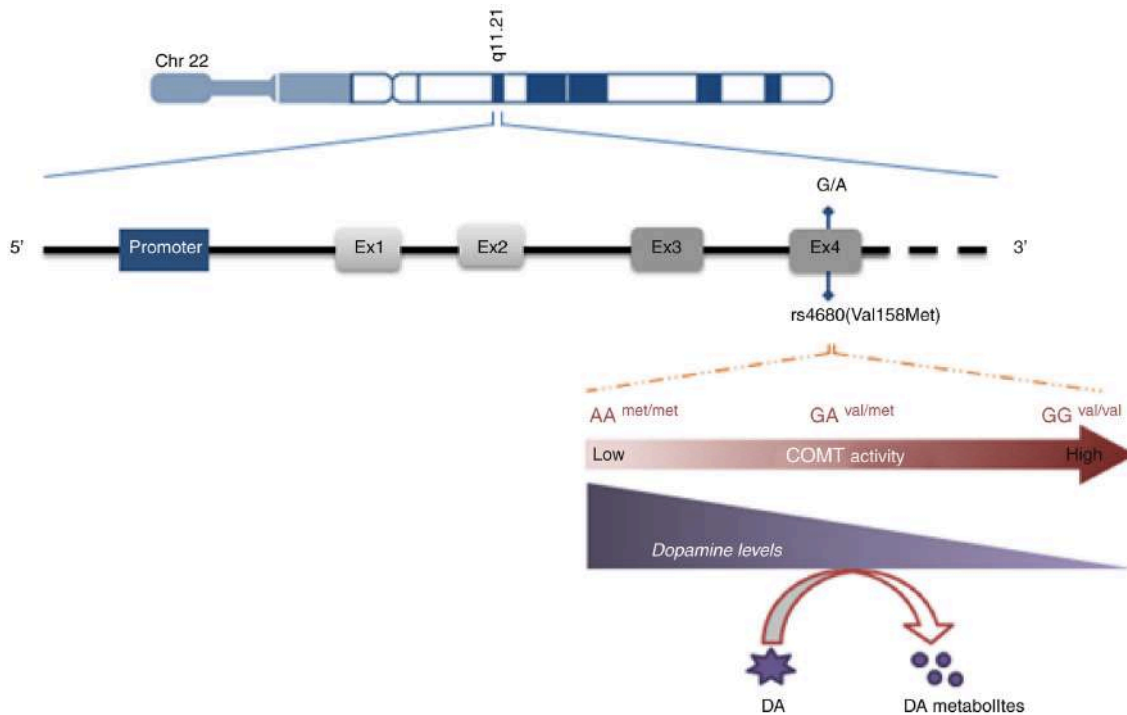


Figura 17. Implicación del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* sobre su actividad enzimática en el metabolismo de la dopamina. El gen codificante para COMT se encuentra en el brazo largo del cromosoma 22. En este esquema se muestra sólo el promotor que codifica para la isoforma MB-COMT, que es la que está presente principalmente en el cerebro. El polimorfismo Val158Met se encuentra en el exón 4 donde un cambio de base G → A produce un cambio de valina a metionina en la secuencia aminoacídica, siendo la variante Met menos activa que Val. De esta manera, los homocigotos Met/Met presentan menor actividad que los homocigotos Val/Val y los heterocigotos Val/Met que presentan una actividad intermedia, lo que influye en los niveles de dopamina presentes en la hendidura sináptica tras su liberación dada la diferente tasa de metabolización de este neurotransmisor. Imagen tomada de (Fatjó-Vilas, Prats, & Fañanás, 2017).

TAS2R38 (Haplotipos AVI/PAV)

El gen *TAS2R38* pertenece a la familia de receptores gustativos de los sabores amargos T2R (*Taste Receptors type 2*), presentes sólo en las células receptoras del gusto que expresan la proteína G gustducina. Los genes codificantes para este tipo de receptores se suelen encontrar en forma de clústeres en el genoma, de manera que una misma célula receptora gustativa suele expresar muchos de estos receptores, por lo que una misma célula está involucrada en el reconocimiento de distintos saborizantes (Adler et al., 2000). En concreto, el gen *TAS2R38* se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica para el miembro 38 de esta familia, el cual se ha asociado con la capacidad de degustar 6-n-propiltiouracilo (PROP) y feniltiocarbamida (PTC) (Figura 18). Estos compuestos pueden saborearse como amargos o bien ser insípidos en función del individuo que lo prueba (S. W. Guo & Reed, 2001). La capacidad de detectar el sabor

amargo en estos compuestos parece depender de una herencia mendeliana dominante (Gustadores > No gustadores), aunque ciertos estudios han sugerido que existe un tipo de herencia más compleja (Keller & Adise, 2016). En este gen se han detectado tres SNP diferentes Ala49Pro, Val262Ala y Ile296Val, cuyas combinaciones dan lugar a distintos haplotipos²⁷, siendo los haplotipos de la mayoría de la población AVI y PAV (se nombran en función de los aminoácidos codificados en el genotipo específico del individuo). Entre estos, el haplotipo PAV que da lugar al fenotipo gustador sería dominante sobre el haplotipo AVI del no gustador (Boxer & Garneau, 2015; U. Kim et al., 2003; Prodi et al., 2004).

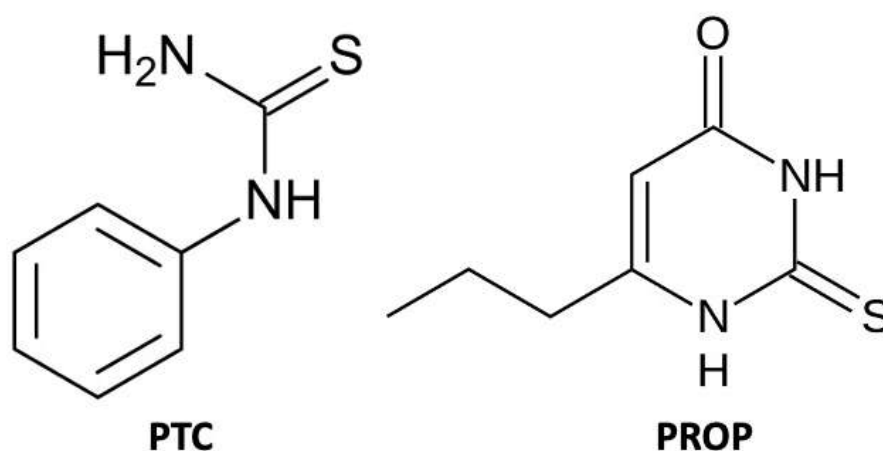


Figura 18. Estructura química de la feniltiocarbamida (PTC) y el 6-n-propiltiouracilo (PROP). Imágenes de libre acceso.

La capacidad de detectar estos compuestos es de gran interés, incluso evolutivamente, dado que este fenotipo también se ha correlacionado con la habilidad de detectar otras sustancias amargas diferentes, algunas de ellas tóxicas (Wooding et al., 2004). De esta manera, distintos estudios han encontrado una asociación entre la capacidad de degustar estas sustancias y una preferencia por ciertos alimentos; así como una tendencia a la obesidad. En este contexto, se ha hipotetizado que a los degustadores le agradarán menos los alimentos amargos, posiblemente debido a que tienen una mayor sensibilidad para percibir los compuestos amargos (caféina, quinina, naringina, ...); ya que, aunque ni el PROP ni la PTC se encuentran presentes en los alimentos, otros compuestos contienen grupos tiourea (N-C=S) semejante a estos y que son los responsables de su sabor amargo, como es el caso del brócoli o las coles de Bruselas. Por otro lado, los no gustadores percibirían menos las grasas presentes en los alimentos y podrían tender a tener

²⁷ Un haplotipo es un conjunto de polimorfismos situados en un mismo cromosoma que tienden a transmitirse conjuntamente a la descendencia.

sobrepeso, aunque en cualquier caso en este hecho están involucrados muchos otros factores (Keller & Adise, 2016). Asimismo, este fenotipo se ha relacionado con otras características como ser fumador (Risso et al., 2016), algunos rasgos de la personalidad (Kimmel & Lester, 1987; Mascie-Taylor, McManus, MacLarnon, & Lanigan, 1983; Very & Iacono, 1968), y algunas condiciones psiquiátricas como la anhedonia²⁸ (Thomas, Al-Mesaabi, Bahusain, & Mutawa, 2014) o la esquizofrenia (Moberg et al., 2007).

Testosterona prenatal

El sexo biológico viene determinado en el momento de la concepción dependiendo de la carga genética del individuo, lo que da lugar al desarrollo de un individuo como varón o mujer gracias principalmente a la acción de las hormonas sexuales. Esta diferenciación entre sexos no depende única y exclusivamente de las gónadas y órganos sexuales, sino que también se produce una diferenciación sexual del cerebro al tener éste el potencial de ser masculinizado o feminizado (Figura 19) (Turano, Osborne, & Schwarz, 2018). Estas diferencias sexuales en el cerebro vendrían dadas por la organización del cerebro durante el desarrollo y su posterior activación por las hormonas sexuales circulantes. Por lo que según esta hipótesis organizacional-activacional las hormonas sexuales tendrían dos tipos de efectos, organizacionales y activacionales (Phoenix, Goy, Gerall, & Young, 1959), aunque en algunas ocasiones las características de ambos tipos se mezclan (Arnold & Breedlove, 1985).

²⁸ La anhedonia es un síntoma psiquiátrico descrito en el DSM-5 como "Falta de disfrute, participación o energía para las experiencias de la vida; déficits en la capacidad de sentir placer y tener interés en las cosas".

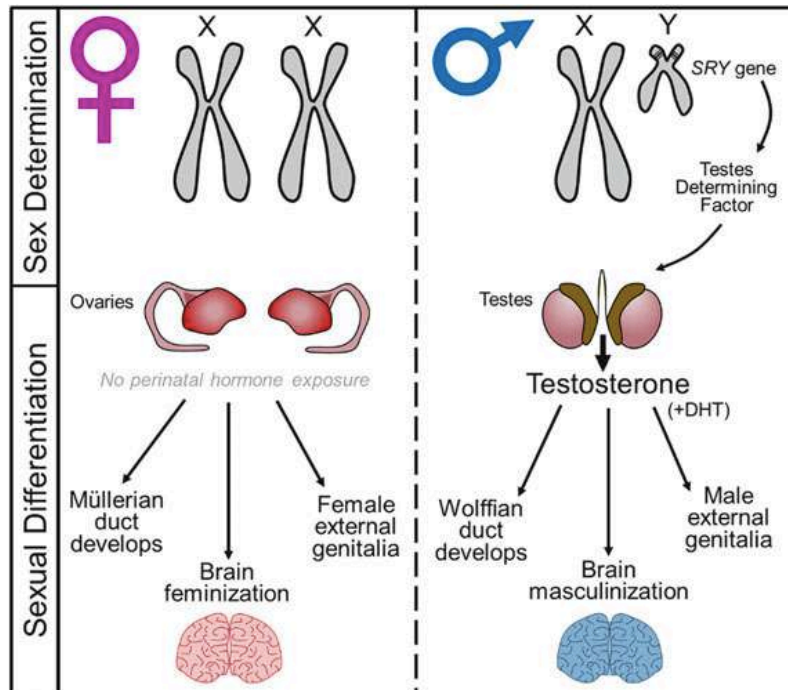


Figura 19. Determinación del sexo y diferenciación sexual del cerebro en mamíferos.

En el momento de la concepción el embrión recibe un cromosoma sexual de la madre y otro del padre pudiendo ser XY o XX, masculino o femenino respectivamente. El cromosoma Y presenta el gen SRY (*sex-determining region Y*) encargado de determinar el sexo masculino al expresarse en las gónadas indiferenciadas, induciendo su diferenciación en testículos de manera temprana durante el desarrollo. Posteriormente, los testículos empiezan a secretar testosterona y dihidrotestosterona (DHT) que hacen que los genitales externos se masculinicen, el conducto de Wolff se convierta en los conductos, epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales, y que el cerebro se masculinice. En caso de no estar presente el cromosoma Y, y en específico el gen SRY, las gónadas se diferencian en ovarios, lo que conlleva que al no existir una posterior secreción de testosterona los genitales externos se feminicen, el conducto de Müller se desarrolle como útero y trompas de Falopio, y el cerebro se feminice. Imagen tomada de (Turano et al., 2018).

Los efectos organizacionales son permanentes y conducen a la organización y estructura final del sistema nervioso (Auyeung, Lombardo, & Baron-Cohen, 2013). Estos se explican por cambios que ocurren en el sistema nervioso a nivel de cambios epigenéticos, en la mielinización, remodelación dendrítica, poda sináptica y apoptosis (Vigil et al., 2016). Ocurren durante periodos sensibles en etapas específicas del desarrollo donde los efectos de las hormonas son máximos, siendo el desarrollo prenatal temprano y la pubertad los principales periodos durante los cuales las hormonas sexuales modifican el cerebro (Berenbaum & Beltz, 2011; Vigil et al., 2016). Modelos más recientes proponen que más que dos etapas distintas de organización, o una en el caso de los primeros modelos donde sólo se tenía en cuenta el desarrollo embrionario, existe una gran ventana postnatal de sensibilidad decreciente a las acciones organizadoras de la

testosterona en la que se producen dos periodos de secreción hormonal elevada (Figura 20) (Schulz, Molenda-Figueira, & Sisk, 2009). Estos efectos dan lugar a una organización dimórfica en función del sexo de ciertas regiones cerebrales como el núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica, el núcleo espinal del bulbocavernoso, el núcleo del lecho de la estría terminal y el núcleo periventricular anteroventral, resultando en comportamientos específicos de cada sexo e influyendo en sus diferencias en características psicológicas, aunque ambos también son dependientes del ambiente (Turano et al., 2018). En el caso de las mujeres existen otros períodos en los que se dan altas fluctuaciones en los niveles de hormonas lo que también parece modificar el cerebro y afectar ciertos aspectos del comportamiento. Estos cambios son especialmente notorios durante el embarazo y la transición a la menopausia, aunque incluso se han observado cambios durante el ciclo menstrual; no obstante, generalmente estos cambios regresan a sus valores iniciales (Catenaccio, Mu, & Lipton, 2016; Rehbein, Hornung, Sundström Poromaa, & Derntl, 2020).

Por otro lado, los efectos activacionales se dan generalmente durante la adolescencia y la edad adulta, son transitorios y facilitan la conducta en contextos específicos dependiendo de los niveles de hormonas presentes en el momento concreto, actuando sobre el cerebro ya organizado (Auyeung et al., 2013).

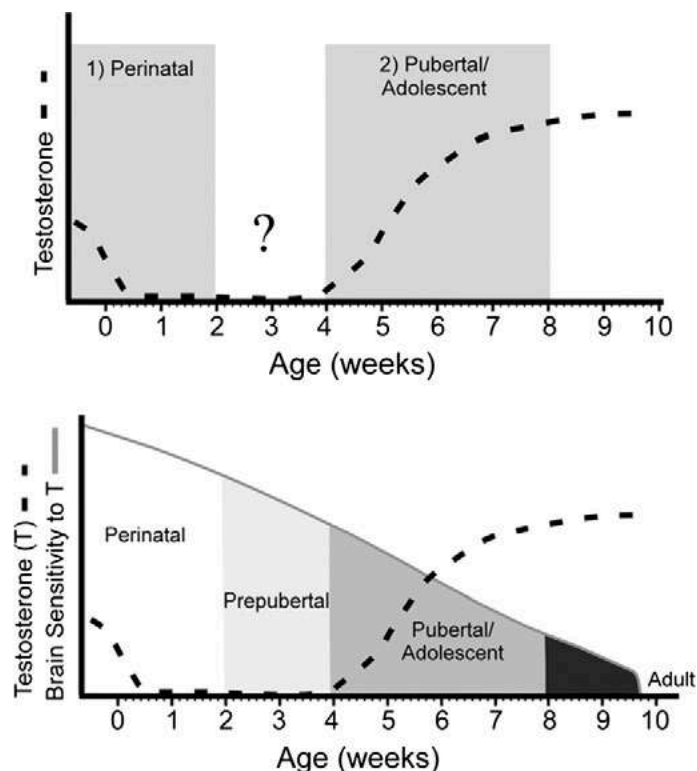


Figura 20. Modelos de periodos sensibles para los efectos organizacionales de las hormonas sexuales basados en estudios en el hámster sirio. En la parte superior se

muestra un modelo de dos etapas, en el cual las secreciones de testosterona durante el desarrollo perinatal y adolescente dan lugar a la organización del cerebro para la conducta sexual en los machos adultos. En la parte inferior se muestra un modelo de sensibilidad decreciente a lo largo del desarrollo postnatal a los efectos organizacionales de las hormonas sexuales, donde la mayor exposición a las hormonas sexuales se produce durante el desarrollo perinatal y posteriormente desde la adolescencia a la adultez. Imágenes tomadas de (Schulz et al., 2009).

En este contexto han sido de gran utilidad los estudios realizados sobre conducta sexual en hámsteres, dado que el comportamiento sexual está altamente regulado por niveles circulantes de hormonas sexuales incluyendo estrógenos, andrógenos y progesterona (Jennings & de Lecea, 2020). En estos experimentos se observó que la presencia de testosterona durante la pubertad masculiniza y defeminiza la conducta reproductora de los machos. Los machos adultos que fueron castrados antes de la pubertad mostraban muchas menos conductas sexuales masculinas tras ser tratados con testosterona que aquellos que fueron castrados tras la pubertad; de lo que se deduce que la testosterona tiene un efecto activador al potenciar la conducta sexual durante la adultez, pero también tiene un efecto organizador durante la pubertad que prepara el cerebro para responder a las mismas (Schulz et al., 2004). Similarmente se ha observado que la exposición a hormonas ováricas durante la adolescencia organiza el comportamiento femenino (Schulz et al., 2009).

En humanos se observan diferencias sexuales, además de a nivel físico, en distintos aspectos psicológicos típicos de cada sexo entre los que se incluyen la orientación sexual, habilidades cognitivas, el interés por determinadas actividades, problemas de comportamiento y psicopatologías; así como diferencias en distintos rasgos de la personalidad y comportamientos sociales como la agresión, la toma de riesgos o el reconocimiento de emociones (Berenbaum & Beltz, 2011). Durante la pubertad se han asociado los comportamientos agresivos con el aumento de hormonas, especialmente la testosterona en chicos, cuyos niveles son dependientes a su vez del contexto social y en función de dicho contexto las hormonas actuarán de distinta manera sobre el comportamiento (Van Anders & Watson, 2006); por lo que en muchas ocasiones no es sencillo distinguir si esta acción de las hormonas sexuales es debida a efectos activacionales u organizacionales (Berenbaum & Beltz, 2011). Por otro lado, aunque las diferencias sexuales en la morfología del cerebro se creen que son resultado de los efectos organizacionales durante el desarrollo embrionario y la adolescencia, las hormonas sexuales siguen ejerciendo efectos activacionales en el cerebro durante toda la vida. El

caso más claro son los cambios que se dan durante el ciclo menstrual, razón por la que se ha especulado que el cerebro femenino es más susceptible a las influencias de las hormonas sexuales para poder responder a las constantes fluctuaciones que se dan durante estos periodos (Pletzer, 2019). Asimismo, se ha descrito que las hormonas sexuales son esenciales para mantener ciertos aspectos sexuales específicos en el cerebro humano. En mujeres se ha observado que el estradiol promueve una morfología cerebral más femenina mientras que la testosterona promueve una morfología cerebral más masculina (Pletzer, 2019). De hecho, las mujeres transexuales tratadas con andrógenos muestran cambios cerebrales hacia proporciones masculinas y los hombres transexuales tratados con anti-andrógenos y estrógenos muestran cambios hacia proporciones femeninas (Hulshoff Pol et al., 2006).

2D:4D como medida indirecta de los niveles de hormonas prenatales

El índice 2D:4D hace referencia al cociente entre la longitud del dedo índice y el dedo anular, el cual es constante durante toda la vida. Este índice tiende a ser más bajo en hombres que en mujeres; es decir, el dedo anular de los hombres suele ser mayor que el índice, mientras que en mujeres suelen ser iguales o el índice un poco mayor que el anular (Figura 21) (T. B. Kim & Kim, 2016). Esta relación es usada comúnmente como una medida indirecta de la exposición prenatal a testosterona y estrógeno durante el desarrollo temprano (Manning, Kilduff, Cook, Crewther, & Fink, 2014). Sin embargo, la relación entre 2D:4D y los niveles de testosterona en adultos no es significativa (Warrington et al., 2018; K. Zhang et al., 2020).

Varios estudios han estimado que 2D:4D es altamente heredable (50-80%) (Kalichman, Batsevich, & Kobylansky, 2019). Con el fin de explicar cómo actúan las hormonas prenatales sobre los dedos, diferentes estudios han intentado encontrar una asociación entre este índice y la repetición corta en tándem CAG del gen del receptor de andrógenos, en el que los alelos con más repeticiones se asocian con una disminución de la transcripción del receptor de andrógenos y de la sensibilidad a la testosterona (Manning, Bundred, Newton, & Flanagan, 2003). Entre los resultados obtenidos se han observado algunas controversias, pero lo que parece claro es que no existe una relación significativa con este polimorfismo (K. Zhang et al., 2020) o si la hay, esta asociación es débil (Warrington et al., 2018). Por otro lado, estudios llevados a cabo en ratones han indicado que los andrógenos y estrógenos regulan distintamente los genes que controlan la proliferación de condrocitos durante el embarazo. Además, observaron que la

inactivación del receptor de andrógenos aumentaba el índice 2D:4D, mientras que la inactivación del receptor de estrógenos lo disminuía (U. Zheng & Cohn, 2011); no obstante, otro estudio posterior observó todo lo contrario (Huber, Lenz, Kornhuber, & Müller, 2017). Por lo tanto, a pesar de que varios estudios han encontrado una asociación directa entre 2D:4D y los niveles de hormonas prenatales en humanos (Manning & Fink, 2017), el mecanismo exacto por el cual las hormonas sexuales ejercen su efecto sobre el 2D:4D está aún por determinar.

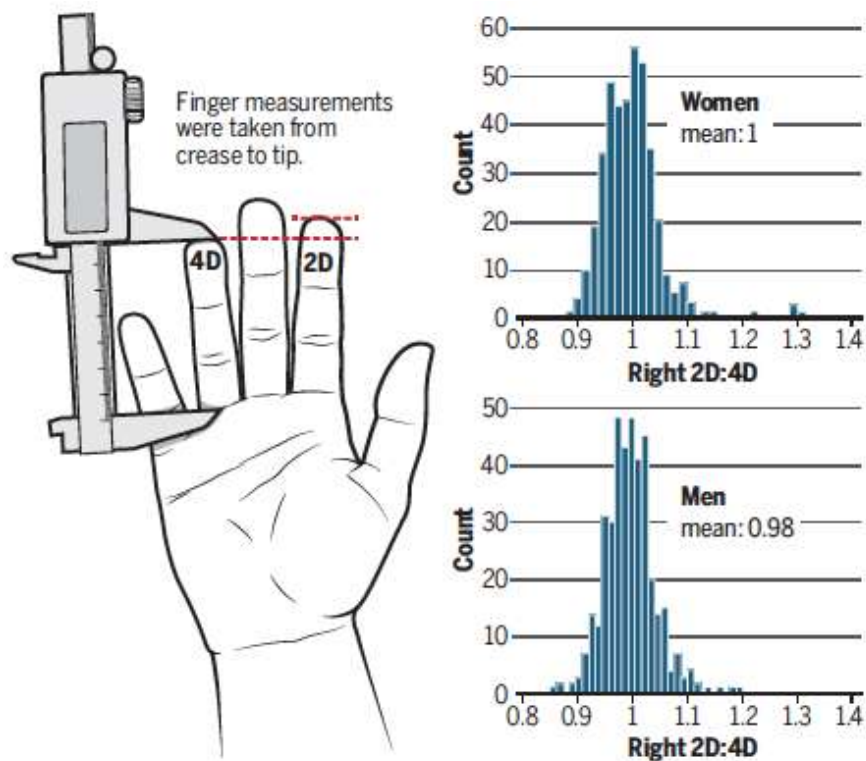


Figura 21. Medición de los dedos para el cálculo del índice 2D:4D. El índice 2D:4D se calcula mediante el cociente entre la longitud del dedo índice (2D) y la del dedo anular (4D), medidos desde el pliegue inferior hasta la punta del dedo. A la derecha se muestran dos gráficas, una para una muestra de mujeres y otra para hombres con sus respectivas medias, donde puede observarse que los hombres generalmente presentan menores 2D:4D que las mujeres. Imagen tomada de (Leslie, 2019).

A pesar de no conocerse su mecanismo, una gran cantidad de estudios de asociación han sido llevados a cabo entre 2D:4D y multitud de variables de diversa índole (físicas, fisiológicas, psicológicas, sociales, ...), incluidos ciertos trastornos mentales, donde se ha encontrado que 2D:4D explicaría una pequeña o moderada parte de la variación en cada variable (Lenz & Kornhuber, 2018). No obstante, dado que en varios de estos estudios se han encontrado discrepancias entre los resultados obtenidos, algunos autores se muestran escépticos sobre si 2D:4D es un buen candidato como marcador del entorno hormonal temprano (Leslie, 2019), incluso han hipotetizado que este dimorfismo sexual

es debido a que el tamaño de las manos de los hombres es mayor que el de las mujeres (Kratochvíl & Flegr, 2009), y en su lugar proponen otras medidas como la distancia anogenital (Lolli et al., 2017; Wong & Hines, 2016).

La personalidad como modulador del comportamiento humano

Antecedentes históricos de la personalidad

Desde la antigüedad siempre ha existido un gran interés por las diferencias existentes entre individuos, lo que ha permitido la clasificación y selección de distintos grupos en función de las características de relevancia para la tarea que se les iba a encomendar. Una de las primeras formas de clasificar a las personas y que aún sigue existiendo en la actualidad ha sido la astrología²⁹, aunque ésta es considerada un antecedente mítico dada su falta de validez desde el punto de vista científico (Jayme-Zaro, 2009). Por otro lado, los filósofos de la antigua Grecia reflexionaban sobre las causas de las diferencias individuales entre personas proponiendo posibles tipologías y clasificaciones, razón por la que se consideran antecedentes precientíficos (Jayme-Zaro, 2009; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005). Muchas de estas teorías precientíficas han tenido una fuerte influencia sobre modelos psicológicos posteriores, por lo que es de gran importancia conocerlas para hablar de modelos de personalidad. Entre estas teorías destacan la doctrina de los humores, la fisiognomía y la caracterología literaria.

Doctrina de los humores

El médico y filósofo griego Hipócrates fue el primero en enunciar una teoría de las diferencias individuales en personalidad, posteriormente ampliada por el médico romano Galeno. Hipócrates se basó en la teoría de Empédocles, el cual consideraba que todo en el universo estaba compuesto por cuatro elementos irreductibles (agua, aire, fuego y tierra) lo que reflejaba las propiedades de estos (humedad, frialdad, calor y sequedad, respectivamente). Hipócrates creó una teoría del temperamento humano en la que consideraba que estos elementos se encontraban en el cuerpo en forma de cuatro humores³⁰: flema, sangre, bilis amarilla y bilis negra. La correcta mezcla de los humores (temperamento³¹) se consideraba la base de una buena salud y en el caso de no mezclarse correctamente (intemperancia), ya fuese por influencias internas como la herencia o

²⁹ Ptolomeo, en el *Tetrabiblos*, relacionó los signos del Zodiaco con rasgos humanos.

³⁰ Del latín *humor*, *humōris* que significaba líquidos.

³¹ La palabra temperamento proviene del latín *temperamentum* que significaba combinación proporcionada.

externas como la alimentación o los problemas familiares, aparecían las distintas enfermedades (Belloch Fuster, Sandín Ferrero, & Ramos Campos, 2020a; López Férez, 1986). La combinación de estos humores se daría de manera diferencial en cada persona, siendo el temperamento característico de un individuo debido al predominio de alguno de los humores. En función del humor predominante clasificó el temperamento en cuatro tipos mutuamente excluyentes: flemático, sanguíneo, colérico y melancólico. Cada tipo tenía unas características particulares, estables a lo largo de toda su vida y que incluirían la diversidad de personas y los trastornos mentales a los que estarían predispuestas (Sánchez-Elvira Paniagua, 2005). Además, suponía de la existencia de una estrecha relación entre individuos y condiciones ambientales, y entre las enfermedades y las estaciones del año (López Férez, 1986). Por otro lado, Hipócrates y sus discípulos destacaron la importancia de la relación entre diagnóstico y tratamiento, ya que sólo la descripción de la patología no era suficiente para realizar un pronóstico. Una vez realizado el diagnóstico, se prescribían distintos tratamientos con el fin de reestablecer el equilibrio humoral causante de los estados alterados. Estos tratamientos consistían en prácticas de todo tipo entre las que se incluían la dieta, el ejercicio, la tranquilidad, aplicación de calor o las sangrías, entre otras (Belloch Fuster et al., 2020a).

A pesar del pensamiento de la época liderado por la filosofía y la dualidad alma-cuerpo³², Hipócrates destacó una visión más empirista y naturalista en la que tanto los trastornos mentales como los físicos tenían una causa dentro del paciente y no en fenómenos espirituales. Hipócrates no consideraba a los dioses griegos menos verdaderos o sagrados que aquellos de su época, pero pensaba que existían una serie de leyes naturales a las que estaban sometidas los dioses de la enfermedad, las cuales el médico podía descubrir para tratar las distintas enfermedades. A pesar del enfoque de precientífico de Hipócrates, la doctrina de los humores ha sido la base del desarrollo de algunas teorías de la personalidad en la psicología moderna (Belloch Fuster et al., 2020a; Pichot, 1979).

Fisiognomía

La fisiognomía es el estudio de la personalidad a partir de la observación de las características físicas de una persona, especialmente a través de su rostro. Aunque se

³² Los planteamientos de Hipócrates convivían con la doctrina filosófica de Platón que planteaba que los trastornos mentales estaban causados por la pérdida de la conexión existente entre el alma irracional y la racional. Este misticismo platónico debilitó la aceptación del enfoque más naturalista de los supuestos hipocráticos durante varios siglos debido, al menos en parte, a gran cantidad de sus célebres discípulos como Aristóteles.

atribuye, con ciertas dudas, el primer tratado sobre esta corriente a Aristóteles en la obra *Physiognomonica*, existen referencias a esta práctica desde épocas más antiguas (Sánchez-Elvira Paniagua, 2005; Val Naval, 2002). En esta obra se expone cómo a partir del análisis de los rasgos fisiognómicos de un individuo se pueden saber el carácter³³ y los hábitos psicológicos de un individuo. Para ello, establece la existencia de tres métodos de investigación fisiognómica: patognómico, en el que se obtiene la información a partir de la interpretación de las emociones; etnológico, a partir de la comparación entre etnias o pueblos; y el zoológico, basado en la comparación con los animales (Val Naval, 2002).

Esta disciplina tuvo gran aceptación durante muchos siglos gracias a la difusión que le dieron los seguidores de Aristóteles. Entre los numerosos fisiognomistas de la historia uno de los más conocidos fue Johann Caspar Lavater en el siglo XVIII, el cual tenía la idea de que los rasgos y expresiones faciales tenían implicaciones en la manera de ser de las personas (G. Arias & Walter, 2018). Este tipo de ideologías repercutió en ciertas escuelas psicológicas que estudiaron las diferencias individuales en función de las características físicas en áreas como el carácter o las capacidades personales. Entre ellas se encuentran la frenología de Franz Joseph Gall, en la que defendía que la forma del cráneo se relacionaba con la forma del cerebro y que las facultades mentales estaban en zonas específicas del cerebro, por lo que se podían conocer estas facultades a partir de la observación de la forma del cráneo (G. Arias & Walter, 2018); y las tipologías constitucionales de Ernst Kretschmer y William Herbert Sheldon en las que se relacionaban los tipos de cuerpo humano o somatotipos con las personalidades o trastornos psiquiátricos (Ikeda et al., 2018).

Aunque actualmente la fisiognomía es considerada una pseudociencia, hoy en día existen numerosos estudios que encuentran asociaciones significativas entre características psicológicas y características físicas como la longitud de los dedos, incluido el 2D:4D previamente mencionado, o diferentes rasgos faciales, mediante el uso del método científico y tecnologías novedosas como la imagen digital (Kamenskaya & Kukharev, 2008; Re & Rule, 2016).

³³ Etimológicamente la palabra carácter procede del término griego *charaktér* que significaba “el que marca”. Posteriormente pasó a definir también a cualquier marca o signo, de ahí que posteriormente se usara para referirse a la manera de ser de una persona; es decir, su marca personal.

Caracterología literaria

La caracterología se encargaba del estudio del carácter y se fundamentaba en la clasificación de los individuos en distintos tipos en función de las características que compartían y sobresalían, buscando conocer y describir aquellas características que diferenciaban a una persona de otra para luego poder predecir el comportamiento de cada individuo a partir de su categorización (Jayme-Zaro, 2009; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005). Teofrasto, discípulo de Aristóteles, en su obra *Caracteres* describe distintos tipos comunes de seres humanos, a partir de los cuales distinguían de manera sencilla y universal a las distintas personas. En esta obra presenta al menos 30 caracteres distintos describiendo la forma de actuar de cada uno en condiciones socioculturales semejantes, y cuestionando el origen de las diferencias individuales. Algunos autores sitúan el origen de la psicología diferencial³⁴ en esta obra y no en autores posteriores (Sánchez-Elvira Paniagua, 2005).

Este enfoque tuvo posteriormente una gran influencia en la descripción de la manera de ser de los distintos individuos, teniendo su máximo auge en los siglos XVII y XVIII por la caracterología europea con autores como Gerard Heymans, Enno Dirk Wiersma o René Le Senne, desligándose de la psicología científica. Asimismo, grandes autores literarios como Cervantes y Voltaire se han considerado grandes caracterólogos debido a su gran capacidad de descripción de los personajes, incluso se le atribuye a Homero y a la tradición narrativa y teatral clásica los inicios de la caracterología (Dolcet i Serra, 2006). En la edad moderna este enfoque fue heredado por la corriente psicoanalista, siendo un claro ejemplo de ello la teoría del desarrollo de la personalidad de Freud. En este caso, dado que en la época de Freud la psicología como ciencia acababa de surgir, éste se basó sólo en casos concretos y en la interpretación propia de los comportamientos humanos para el desarrollo de sus teorías, supuestamente extrapolables al resto de la población.

Antecedentes científicos

Además de los antecedentes precientíficos previamente citados, hubo una serie de antecedentes científicos que propiciaron una clasificación más científica de las

³⁴ La psicología diferencial es la rama de la psicología cuyo objetivo es el estudio de la naturaleza, magnitud, causas y consecuencias de las diferencias psicológicas entre individuos y grupos, así como los métodos para evaluar estas diferencias. Estos estudios se han desarrollado en áreas psicológicas de interés, algunos en constructos tradicionales como la inteligencia y personalidad, y otros en constructos integradores como la creatividad o la inteligencia emocional.

diferencias individuales (Jayme-Zaro, 2009). Entre estos se pueden citar algunas como la taxonomía de clasificación jerárquica de animales y plantas en función de las diferencias existentes entre especies y/o individuos de Carlos Linneo; la creación de taxonomías para clasificar las distintas enfermedades físicas y psíquicas como la de Emil Kraepelin en el caso de los trastornos mentales; la importancia de la genética en los rasgos individuales con las leyes de la herencia de Gregor Mendel; la teoría de la evolución de Charles Darwin en la que se evidencia que las diferencias individuales son las que permiten la selección natural de las especies en función de las demandas ambientales; los estudios estadísticos de Adolphe Quetelet en los que prueba que las características humanas se distribuyen siguiendo una curva normal; las investigaciones en la rama de la psicofísica de Gustav Fechner donde se establece la relación entre estímulo físico y sensación asociada; y los descubrimientos en relación al funcionamiento del sistema nervioso y su organización con algunos representantes como Santiago Ramón y Cajal y John Hughlings Jackson.

Concepto de personalidad

Etimológicamente el término personalidad proviene del latín antiguo *per sonare*³⁵, refiriéndose a la boquilla de la máscara que los actores usaban en el teatro clásico por donde los actores proyectaban su voz. Con la evolución de esta lengua, se empezó a usar la palabra *persōna* para hacer referencia a dichas máscaras, cada una de las cuales se asociaba con un determinado tipo de carácter para que el público imaginase el papel que el actor iba a representar. Este término fue evolucionando hacia una concepción más amplia que ya no sólo se refería a la máscara, sino también a la persona que la portaba (Sollod, Wilson, & Monte, 2009). Hasta la Edad Media el término persona no adquirió el significado vigente de la palabra convirtiéndose en sinónimo de ser humano, mientras que la concepción actual de personalidad quedaba recogida en otras como razón o psique (Bermúdez-Moreno, Pérez García, & Sanjuán Suárez, 2017). De esta manera, durante el medioevo este término derivó a la palabra *personalitas*, muy similar al español y a los términos *personalité*, *personality* y *personlichkeit* usados para referenciar la personalidad en francés, inglés y alemán respectivamente (Sollod et al., 2009). En la actualidad existen diferentes concepciones para la palabra personalidad, algunas relacionados con el campo del derecho, otras con connotaciones de valor y las más interesantes para el campo de la psicología de la personalidad serían aquellas que hacen referencia a lo que constituye a

³⁵ La traducción literal de *per sonare* sería “hacer sonidos a través de”.

una persona y la distingue de las demás (Bermúdez-Moreno, Pérez García, Ruiz Caballero, Sanjuán Suárez, & Laffond Rueda, 2012).

A lo largo de la historia se han dado numerosas definiciones sobre el concepto personalidad en psicología. Aunque en la vida cotidiana es muy común el uso de este término para describir a personas, especialmente para transmitir un deseable sentido de continuidad o consistencia acerca de una persona y un origen intrínseco a la propia persona de sus acciones; la realidad es que dar una definición precisa sobre la personalidad es una tarea compleja (Carver & Scheier, 2014). De hecho, hoy en día no existe ninguna definición que sea aceptada de manera unánime. Entre las figuras más destacadas dentro de la investigación en personalidad se encuentra Gordon Allport, considerado el padre de la psicología de la personalidad. Éste hizo grandes esfuerzos por clasificar las distintas definiciones dadas de este constructo y a raíz de este exhaustivo estudio la definió como “*Organización dinámica, interna del individuo, de aquellos sistemas psicofísicos que determinan su forma característica de pensar y comportarse para adaptarse al ambiente*” (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Carver & Scheier, 2014; Feist, Feist, & Roberts, 2014; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005).

Para comprender correctamente las concepciones inherentes al término y así poder entender de manera más precisa y completa qué es la personalidad, algunos autores posteriores han tratado de analizar cuáles son las características comunes que aparecen en las distintas definiciones, entre las que se pueden destacar (Bermúdez-Moreno et al., 2017):

- La personalidad no es una entidad directamente observable, sino que se trata de un constructo hipotético que se puede inferir a través de los comportamientos de una persona, abordando tanto la conducta manifiesta como las experiencias privadas del individuo.
- Es algo propio y distintivo de cada individuo que permite inferir su conducta, pero que no implica connotaciones de valor sobre el mismo.
- Está formada por elementos estables y consistentes a lo largo del tiempo y las situaciones, pero que se ven influenciados por otros elementos menos estables como las emociones, motivaciones y cogniciones, que conjuntamente explican la estabilidad de la conducta y las desviaciones que ocurren en ocasiones.
- Los elementos que configuran la personalidad son producto de la interacción entre factores genéticos y ambientales.

- Se destaca una dimensión temporal, ya que, aunque la personalidad sólo actúa en el momento presente, las experiencias pasadas y las expectativas y metas futuras ejercen una gran influencia sobre el momento presente del individuo.

Cabe mencionar que los términos temperamento y carácter han sido usados en ciertas ocasiones como sinónimos de personalidad, aunque existen ciertas connotaciones que los diferencian. Así, mientras que el temperamento generalmente hace referencia a las bases constitucionales heredadas y de base biológica, el carácter se refiere a los aspectos culturales o aprendidos. La personalidad, sin embargo, es un término más amplio que engloba ambas concepciones junto con la conducta que se da en función de la situación (Dolcet i Serra, 2006).

Por último, debe destacarse que la personalidad se ha asociado con la tendencia a sufrir ciertos trastornos mentales desde la antigüedad, siendo un claro ejemplo de ello la doctrina de los humores de Hipócrates y Galeno (Kotov, Gamez, Schmidt, & Watson, 2010; Sperandeo et al., 2020). Además de las relaciones observadas entre personalidad y algunos trastornos mentales, hoy en día existe una clasificación específica de trastornos de la personalidad³⁶ en los cuales la personalidad de un individuo se desvía de los patrones esperados por la cultura a la que pertenece (Papalia, Olds, Martos Perales, & Nielsen, 2000; Sperandeo et al., 2020). Dado que la personalidad hace referencia al modo global de pensar, sentir y actuar de una persona, el hecho de mostrar una personalidad poco adaptativa da lugar a que las personas que sufren un trastorno de la personalidad muestren anomalías en un rango amplio de aspectos y situaciones muy diversas, afectando en gran medida a su vida diaria (Belloch Fuster, Sandín Ferrero, & Ramos Campos, 2020b).

Modelos teóricos de la personalidad

En la actualidad existen multitud de teorías que buscan describir y explicar la personalidad. La mayoría pretenden dar explicación a toda la conducta, aunque lo cierto es que desde ellas sólo se consigue abordar una parte de la misma. Dada la gran diversidad de teorías de la personalidad existentes, éstas se suelen agrupar siguiendo un determinado criterio con el fin de organizarlas. A lo largo de los años se han seguido distintas

³⁶ En el DSM-5 se define un trastorno de la personalidad como “Un patrón permanente de experiencia interna y de comportamiento que se aparta acusadamente de las expectativas de la cultura del sujeto; se trata de un fenómeno generalizado y poco flexible, estable en el tiempo, que tiene su inicio en la adolescencia o en la edad adulta temprana y que da lugar a un malestar o deterioro”.

directrices para su clasificación, siendo una forma usual de hacerlo el basarse en los paradigmas organísmico, mecanicista y contextual-dialéctico (Bermúdez-Moreno et al., 2017). A partir de estos tres paradigmas se derivan tres tipos de modelos teóricos que se diferencian en función de donde sitúan los determinantes de la conducta del individuo. De esta manera se distinguen el modelo internalista o personalista, en el que se asume que la conducta está determinada en gran medida por factores personales, intrínsecos al propio individuo; el modelo situacionista o ambientalista, que propone que la conducta está fundamentalmente determinada por características externas al individuo como el ambiente o la situación en la que ésta se da; y el modelo interaccionista, más integrador, en el que se entiende que la personalidad está determinada tanto por factores personales como situacionales, pero principalmente por la interacción entre ambos (Figura 22) (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005).

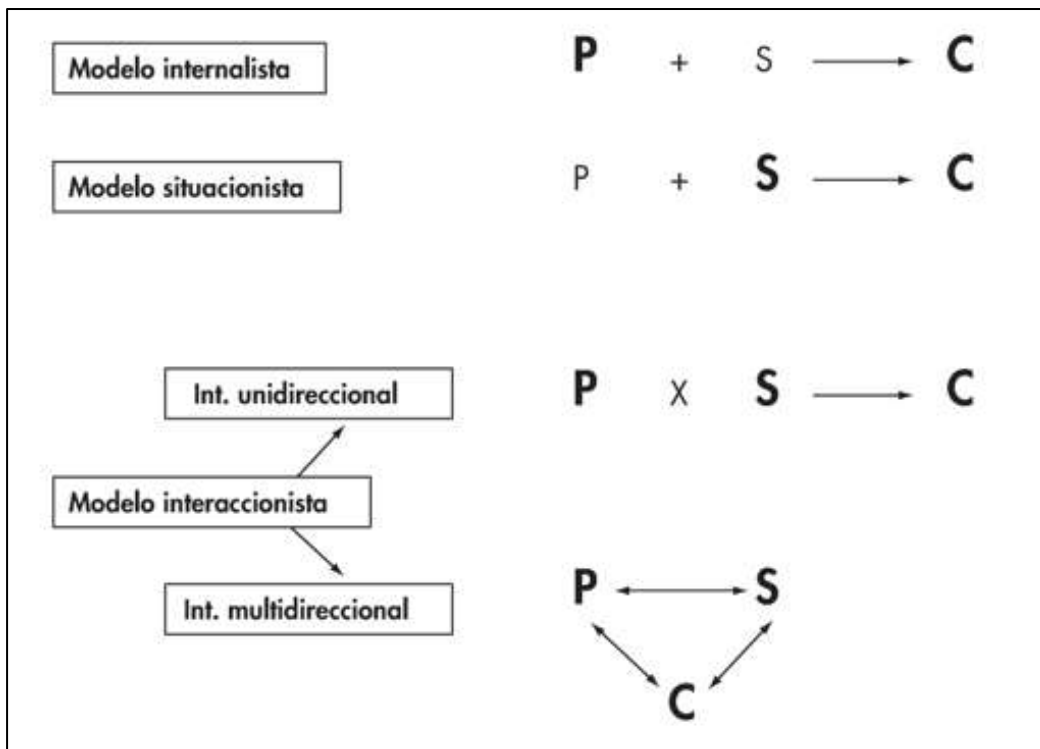


Figura 22. Esquema de los modelos teóricos en psicología de la personalidad. En este esquema se representan los modelos internalista, situacionista e interaccionista (unidireccional y multidireccional), resaltando en negrita el valor que se le da a las variables personales (P), ambientales o situacionales (S) y a la conducta (C) en cada uno de ellos. Imagen tomada de (Bermúdez-Moreno et al., 2017).

Modelo internalista o personalista

Basándose en el paradigma organísmico³⁷, el modelo internalista considera al individuo como un organismo activo, responsable de su propia conducta en distintos contextos, donde los principales factores que rigen la conducta son las variables personales, asignándole un papel minoritario a la situación; ya que aunque a nivel teórico se tienen en cuenta las variables situacionales, la realidad es que a nivel metodológico éstas se intentan minimizar para darle más valor a los factores personales (Sánchez-Elvira Paniagua, 2005). El objeto de estudio en las teorías incluidas dentro del modelo internalista es la persona de manera global, razón por la que se hace uso principalmente de una metodología clínica y/o correlacional. Dado que los principales determinantes de la conducta de un individuo son los factores personales y se asume que estos son relativamente duraderos y consistentes, se admite que la conducta también será estable a lo largo del tiempo y las distintas situaciones, y que puede predecirse a raíz de conocer estos factores (Bermúdez-Moreno et al., 2017).

Aunque todas las teorías incluidas en este modelo comparten las características antes mencionadas, se pueden distinguir tres tipos de planteamientos en función de la naturaleza de las variables personales (Bermúdez-Moreno et al., 2012):

- *Estructurales*: En estos planteamientos se considera que las variables personales son de naturaleza estructural y se denominan rasgos o disposiciones estables de la conducta que son comunes a todas las personas. Cada persona se sitúa a lo largo del continuo de cada rasgo explicando las diferencias individuales, siendo el conjunto de todos ellos lo que configura la personalidad de un individuo. Entre estos planteamientos se encuentran todos aquellos modelos basados en rasgos, los cuales se abordarán posteriormente en un apartado diferente dada la importancia de estos en esta tesis doctoral.
- *Procesuales o de estado*: Estos planteamientos surgen de la generalización de datos clínicos a contextos no clínicos. En estos se considera que las variables personales son de naturaleza dinámica como estados y mecanismos cognitivos y/o afectivos. Para su estudio se hace uso principalmente de una metodología clínica en la que se considera a cada individuo como un todo con una organización específica de los

³⁷ El paradigma organísmico u organicista (analogía a un organismo biológico) es una concepción sistémica y holística que considera al organismo vivo como un todo organizado, compuesto por partes que interactúan entre sí y cuya estructura final es diferente a la suma de sus partes, donde cada una de las partes no tienen sentido sin sus relaciones con el resto de los componentes, sólo por una función del todo.

estados o procesos internos. Entre estos planteamientos se incluyen, entre muchas otras, las teorías psicodinámicas como la de Sigmund Freud en la que las pulsiones inconscientes son la fuerza motivadora de las personas y donde la personalidad adulta sería en gran medida resultado de las experiencias infantiles que quedan almacenadas en el inconsciente; y las teorías fenomenológicas como la teoría de los constructos personales de George Kelly en la que se expone que cada persona crea representaciones mentales basadas en la observación y las experiencias personales desde la niñez, de modo que serán estas representaciones las que guían la manera de ser de la persona, y por lo tanto constituyen su personalidad.

- *Biológicos*: En este tipo de planteamientos los factores determinantes de la conducta son también variables personales, sólo que, a diferencia de los otros dos tipos, en estos la naturaleza de estas variables no es psicológica. En este tipo se incluyen las teorías de las tipologías constitucionales como las de Kretschmer y Sheldon, y aquellas que explican la conducta por el funcionamiento del sistema nervioso o el sistema endocrino, como las de Ivan Pavlov o la de Gregorio Marañón, respectivamente.

Modelo situacionista o ambientalista

En 1967, Walter Mischel publicó su obra *Personality and Assessment* en la que criticaba duramente el concepto de personalidad de la época y los modelos clásicos basados en rasgos, especialmente la estabilidad temporal y la consistencia transituacional respaldada en ellos; defendiendo una visión puramente situacionista donde los factores situacionales serían los principales determinantes de la conducta (Sánchez-Elvira Paniagua, 2005).

En el modelo situacionista, siguiendo el paradigma mecanicista³⁸, se considera al individuo como un agente reactivo al ambiente externo, que es el que determina la conducta; por lo que será el conocimiento de las variables situacionales lo que permitirá predecir las conductas que tendrán lugar en futuras ocasiones. En estos modelos se entiende que la conducta es aprendida, siendo su estudio la unidad de análisis mediante una metodología experimental, donde se manipulan diferentes variables ambientales para ver que cambios ocasiona en el comportamiento. A diferencia del modelo internalista

³⁸ El paradigma mecanicista (analogía a una máquina) es una concepción reduccionista, que concibe que todo lo que sucede en un sistema puede ser explicado por el funcionamiento de las partes más simples que lo componen, en la que se entiende que las causas que activan y dirigen a un organismo son externas a él.

donde a partir del estudio de las conductas se determinan las variables personales subyacentes a la personalidad, en este modelo se llega a igualar la personalidad con la conducta (Bermúdez-Moreno et al., 2017). Asimismo, en el modelo situacionista cabría hablar más de especificidad con respecto a la situación que de consistencia, ya que la conducta individual es considerada altamente específica respecto a la situación en la que se da (Sánchez-Elvira Paniagua, 2005). De esta manera, la conducta varía en función de las condiciones ambientales en las que se encuentre el individuo y en caso de darse la misma en distintos momentos se entiende que es debido a la equivalencia entre ambas situaciones (Bermúdez-Moreno et al., 2017).

Estas características hacen referencia a todas las teorías incluidas en este modelo, aunque existen algunos matices que las diferencian. Así, existen teorías como la de John Dollard y Neal Miller que buscan contrastar experimentalmente otros planteamientos anteriores, en este caso el psicoanálisis que es de naturaleza procesual; otras que buscan la aplicación de los principios del aprendizaje a la conducta humana como es el caso de las teorías conductistas de Burrhus Frederick Skinner o Watson, cuya base es el paradigma E-R donde se omite el papel del propio individuo en el proceso; o aquellas como la de Albert Bandura del aprendizaje social o vicario en la que se postula que también se puede dar aprendizaje sólo por observación, entre otras.

Modelo interaccionista

Los dos modelos anteriormente mencionados no ignoran el hecho de que las variables no consideradas principales también sean responsables de la conducta, pero al no tenerlas en cuenta hace que estos modelos sean probablemente insuficientes para explicar la conducta por completo. Por esta razón aparece el modelo interaccionista como una integración entre los modelos internalista y situacionista, buscando superar sus limitaciones. El modelo interaccionista surge del paradigma contextual-dialéctico³⁹ y acepta que los determinantes de la conducta son ambos tipos de variables, personales y situacionales, pero sobre todo la interacción entre ambos tipos. En este modelo la personalidad se concibe, más que como una entidad predeterminada o una máquina, como un sistema capaz de autorregularse que interacciona con otros sistemas; por lo que la

³⁹ El paradigma contextual-dialéctico (analogía a una orquesta o un diálogo) es una concepción integradora en la que el individuo y su ambiente se condicionan mutuamente.

autorregulación y la interacción, junto con los dos tipos de variables, serían la base de la personalidad (Bermúdez-Moreno et al., 2017).

En los planteamientos incluidos en este modelo el individuo es un agente activo e intencional en el proceso de interacción entre las variables personales y situacionales. Cada persona interpreta las situaciones en función de sus experiencias personales y selecciona en la medida de lo posible las situaciones a las que se enfrenta; y en función del significado que se le dé, se pondrán en marcha unas conductas u otras. La conducta está por tanto determinada por un proceso continuo de interacción bidireccional entre los factores personales y situacionales, donde entre los personales los más importantes son los factores cognitivos y entre los situacionales el significado psicológico de la situación o situación percibida⁴⁰ (Bermúdez-Moreno et al., 2017). De aquí surge el concepto de estado, un reajuste temporal de una variable personal en una determinada situación (Sánchez-Elvira Paniagua, 2005). La ansiedad rasgo, por ejemplo, representa una tendencia individual relativamente estable a la ansiedad; no obstante, una persona caracterizada por un rasgo de ansiedad elevado no expresará siempre altos niveles de ansiedad, sino que tendrá una mayor predisposición a sufrirla en momentos y situaciones que considere como amenazantes, este estado momentáneo es lo que se denomina ansiedad estado (Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970). Por lo que en función de la disposición personal y la valoración que se dé de la situación, se producirá un estado momentáneo y se darán una serie de conductas asociadas al rasgo (Sánchez-Elvira Paniagua, 2005).

Entre los planteamientos incluidos en el modelo interaccionista se puede mencionar el sistema cognitivo-afectivo de personalidad de Mischel y Yuichi Shoda, ya que aunque Mischel en un principio tomó un enfoque plenamente situacionista, posteriormente cambió de concepción considerando una propuesta más interaccionista en la que defiende que el comportamiento es el resultado la interacción entre rasgos personales relativamente estables y procesos cognitivo-afectivos con situaciones específicas (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Feist et al., 2014; Papalia et al., 2000).

⁴⁰ La situación percibida es el “proceso por el que las situaciones y las condiciones situacionales son percibidas, construidas cognitivamente, y valoradas por la persona”.

Planteamientos estructurales: Modelos disposicionales o de rasgos

Como se ha mencionado anteriormente, los planteamientos estructurales se encuentran englobados dentro del modelo internalista o personalista. En estos planteamientos las unidades fundamentales que configuran la personalidad son los rasgos, que en el DSM-5 son definidos como “una tendencia a comportarse, sentir, percibir y pensar de una manera relativamente constante a lo largo del tiempo y en las situaciones en las que el rasgo se manifiesta”. En las teorías de rasgos, a diferencia de las tipologías, las diferencias individuales son cuantitativas más que cualitativas, ya que se trata de un enfoque factorial en el que cada persona se sitúa en un punto de la dimensión o rasgo, lo que indica cuánto manifiesta dicha característica (Carver & Scheier, 2014). A lo largo de la historia se han descrito distintos modelos basados en rasgos, aquí se abordarán algunos de los más importantes englobados dentro del enfoque psicológico de la personalidad, que se aproximan a la estructura de la personalidad desde un punto de vista taxonómico y no explicativo-casual como se hace desde el enfoque biológico⁴¹ (Dolcet i Serra, 2006).

La psicología del individuo de Gordon Allport

El enfoque psicológico de la personalidad es una forma indirecta de aproximarse a las unidades básicas estructurales de la personalidad, basándose para ellos en los términos lingüísticos en los que éstas están codificadas en el lenguaje. Francis Galton fue el primero que recurrió al diccionario para extraer términos de características personales para estudiar las diferencias individuales. Sin embargo, su estudio fue poco sistemático y no tuvo mucha repercusión. Posteriormente, los estudios de Ludwig Klages y Hermann Baumgarten los llevaron a enunciar el supuesto básico de este enfoque conocido como criterio léxico, por el que se asume que aquellas diferencias individuales en las cualidades humanas más destacadas y socialmente relevantes han quedado codificadas en términos recogidos en las distintas lenguas que han evolucionado durante miles de años, y que cuanto más destacada sea la característica más probable es que quede recogida en una sola palabra (Bernardos, 1992).

⁴¹ Al igual que en el enfoque psicológico de la personalidad, los modelos incluidos dentro del enfoque biológico también estructuran la personalidad en factores, sólo que en estos las diferencias individuales en personalidad son debidas a la base biológica de los procesos psicológicos. En estos modelos, más que una descripción, se busca una explicación causal y pragmática de estas diferencias. Dentro de este tipo de modelos se pueden mencionar algunos como el modelo PEN de Hans Eysenck, la teoría evolucionista de David Buss, el modelo psicobiológico de Claude Robert Cloninger, la teoría de la sensibilidad al refuerzo de Jeffrey Gray, o el modelo alternativo de los cinco grandes de Marvin Zuckerman, entre otros.

Uno de los primeros teóricos en abordar los rasgos como unidad fundamental de la personalidad fue Allport, el cual definió el rasgo como “*sistema neuropsíquico generalizado y focalizado, dotado de la capacidad de convertir muchos estímulos en funcionalmente equivalentes, y de iniciar y guiar formas coherentes de comportamiento adaptativo y expresivo*” (Bermúdez-Moreno et al., 2012). En su teoría destacaba enormemente la singularidad del individuo y consideraba que el estudio del rasgo debía abordarse desde dos puntos de vista diferentes: uno nomotético, en el que los rasgos están presentes en todos los individuos diferenciándose en su situación a lo largo de la dimensión; y uno ideográfico, en el que los rasgos son individuales y característicos de cada individuo, independientemente de los demás (Carver & Scheier, 2014; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005). De esta manera, Allport distinguió dos tipos de rasgos: rasgos comunes, características generales presentes en gran parte de la población y que permiten la comparación entre individuos de la misma cultura; y disposiciones personales, rasgos individuales de cada persona y que consideraba más importantes, ya que permitían estudiar las características distintivas de cada individuo (Schultz & Schultz, 2010). Los rasgos comunes se podían deducir a través del uso de tests de personalidad y mediante análisis factorial⁴² (Feist et al., 2014); mientras que para la identificación de las disposiciones personales Allport y Henry Odbert contaron cerca de 18000 palabras que designaban características personales en el *Webster's New International Dictionary* (1925). Éstas fueron agrupadas en cuatro categorías diferentes según el criterio de un grupo de jueces, entre las que 4.504, un cuarto aproximadamente, describían “tendencias generalizadas consistentes y estables”, que acorde con la definición de rasgo serían los que guiarían las clasificaciones taxonómicas posteriores (Bernardos, 1992; John, Angleitner, & Ostendorf, 1988). Estas palabras abarcaban desde aspectos primordiales a otros de menor importancia para la persona, por lo que las dividió en tres tipos en función de su relevancia (Feist et al., 2014):

- *Rasgos fundamentales o cardinales*: Estos rasgos hacen referencia a características sobresalientes de determinados individuos. No todo el mundo tiene este tipo de rasgos, pero aquel que los presenta suele ser conocido por ello y todo en su vida gira alrededor de este rasgo. Este es el caso de algunos personajes populares, reales o ficticios, por los que incluso se llegan a crear nuevas palabras. Entre estos se

⁴² El análisis factorial es una técnica estadística usada para la reducción de datos a partir de las correlaciones obtenidas entre distintas variables observadas, obteniéndose otra serie de variables no observadas denominadas factores o variables latentes.

puede mencionar que el narcisista por antonomasia fue Narciso, que Don Quijote fue ciertamente quijotesco, o que el Marqués de Sade fue un auténtico sádico. No obstante, estas palabras se convierten en rasgos comunes cuando son usadas para describir a otras personas.

- *Rasgos principales o centrales*: En contraste con los rasgos fundamentales, todas las personas presentan entre cinco y diez rasgos principales en los que se incluyen las características más destacadas que definen a la persona. Estos serían los que mencionarían al hablar de la personalidad de un amigo o al escribir una carta de recomendación.
- *Rasgos secundarios*: Estos rasgos son más numerosos que los rasgos principales, aunque menos influyentes que estos. No son esenciales en su personalidad, pero aparecen esporádicamente dando lugar a comportamientos específicos de una persona. En este grupo se incluirían por ejemplo la preferencia por un determinado tipo de música o comida.

La teoría de Allport fue elaborada en base a especulación filosófica y sentido común, y haciendo uso de teorías anteriores de una manera ecléctica, razón por la que fue especialmente criticada (Feist et al., 2014). El hecho de seguir un enfoque principalmente ideográfico, dando especial importancia a la singularidad del individuo, no permitía hacer generalizaciones a otras personas, algo que iba en oposición al enfoque nomotético seguido por la psicología del momento, donde se buscaban leyes generales aplicables a todas las personas (Schultz & Schultz, 2010). A pesar de estas críticas, la teoría de Allport ha sido la base de las teorías de rasgos posteriores, principalmente debido a su esfuerzo por considerar la personalidad de una manera objetiva y plantear qué unidades deberían ser usadas en el desarrollo de una teoría de la personalidad (Feist et al., 2014).

Modelo de 16 factores de Raymond Cattell

Cattell consideraba que los rasgos eran las unidades básicas de la personalidad y los definió como una tendencia relativamente estable a responder de una determinada manera. Estos los clasificó de distintas formas (Schultz & Schultz, 2010):

- *Rasgos comunes y rasgos singulares o únicos*: Los rasgos comunes son aquellos que están presentes en todas las personas, sólo que se encuentran en diferente medida entre los distintos individuos; es decir, son universales, pero también una base de variabilidad interindividual. Entre estos se pueden mencionar algunos como

la inteligencia, la extroversión y la afiliación. Por otro lado, las personas también se diferencian por presentar una serie de rasgos singulares o únicos, compartidos con un menor número de personas. Estos rasgos se manifiestan principalmente en los intereses y actitudes.

- *Rasgos de capacidad, de temperamento y dinámicos*: Los rasgos de capacidad serían aquellos relacionados con las habilidades y la eficacia para lograr alcanzar una determinada meta, este es el caso de la inteligencia. Los rasgos de temperamento hacen referencia al estilo general de respuesta al entorno que tiene una persona, como por ejemplo la reactividad emocional. Finalmente, los rasgos dinámicos se refieren a los factores motivadores que guían la conducta, definen las motivaciones, ambiciones e intereses. Los rasgos dinámicos son menos consistentes que los de temperamento, por lo que resultan menos predictivos que estos.
- *Rasgos fuente y superficiales*: Los rasgos fuente o factores primarios son factores individuales que se obtienen mediante el análisis factorial y que al combinarse dan lugar a los rasgos superficiales de la personalidad. Los rasgos fuente son los más importantes, ya que son más estables y permanentes dando cada uno de ellos origen a algún aspecto de la conducta. Estos se dividen a su vez en *rasgos de constitución*, cuya base es biológica pero no son necesariamente innatos, y *rasgos modelados por el entorno* que provienen de las influencias ambientales. Por otro lado, los rasgos superficiales al estar compuestos por varios rasgos fuente que se correlacionan, son menos estables y permanentes, por lo que no son tan útiles para describir la personalidad.

Con el fin de elaborar un modelo multidimensional de la estructura de la personalidad hizo uso del método inductivo⁴³, tomando como punto de partida la lista de rasgos realizada por Allport y Odbert, la cual modificó incluyendo y eliminando ciertos elementos. A continuación, con la ayuda de jueces y mediante diferentes análisis agrupó estos términos, la mayoría pares antónimos, en 171 variables bipolares (Colom Marañón, 2013; Feist et al., 2014; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005). Una vez simplificado el campo de estudio y con el objetivo de replicar y validar la estructura obtenida, recogió datos de tres fuentes distintas en un entorno no clínico: Datos L (*Life-data*), derivados de las

⁴³ El método inductivo es aquel por el cual, sin partir de una hipótesis previamente definida y mediante la observación de eventos particulares, se llega a una conclusión general.

observaciones realizadas por un observador sobre la conducta de los individuos sujetos de análisis; datos Q (*Questionnaire-data*), derivados del autoinforme del propio individuo al cumplimentar diferentes tests desarrollados principalmente para medir aspectos difíciles de observar desde fuera, con las limitaciones propias de este tipo de técnicas como la deseabilidad social⁴⁴; y datos T (*Experimental-data*), derivados de la evaluación de respuestas o comportamientos haciendo uso de pruebas objetivas en situaciones controladas (Feist et al., 2014; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005; Schultz & Schultz, 2010).

En primer lugar, a partir de la recolección de datos L en las 171 variables iniciales extrajo 35 rasgos que tras la aplicación de un nuevo análisis factorial se redujeron a 12 rasgos fuente o factores primarios. Posteriormente, a partir de los datos Q obtuvo 16 rasgos fuente, 12 de ellos similares a los obtenidos con los datos L y otros 4 nuevos derivados de estos datos, que constituirían los factores básicos de la personalidad (Tabla 1) (Colom Marañón, 2013; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005; Schultz & Schultz, 2010). A raíz de estos rasgos elaboro el conocido cuestionario de los 16 factores de la personalidad (16 PF), comúnmente usado para evaluar la personalidad en investigación, para diagnósticos clínicos y principalmente en el ámbito laboral, siendo en general la segunda prueba más utilizada en España (Macías, Zambrano-Cruz, & Gallego, 2011). Al analizar las relaciones entre estos 16 factores primarios, encontró 8 factores superficiales o de segundo orden que comprenderían distintos grupos de rasgos fuente: Exvia, ansiedad, cortertia, independencia, discreción, subjetividad, buena educación e inteligencia (Colom Marañón, 2013). Diferentes estudios han fallado en la replicación de estos factores de segundo orden, llegando a la conclusión de que se podía reducir su número. En la quinta edición del 16 PF se ha reducido el número de estos factores a cinco similares a los incluidos en el modelo de los cinco grandes factores que se abordará posteriormente: Extraversión, ansiedad, autocontrol, independencia y dureza (Aluja & Blanch, 2003).

Por último, a partir de los datos T obtuvo otros 21 rasgos a los que denominó UI y un número entre el 17 y el 37. Estos últimos han tenido poca repercusión dada la escasa garantía científica que han ofrecido, principalmente debido al costo económico y temporal que tendría su replicación. Además, se ha encontrado poca relación entre los datos T y los otros dos tipos. Por lo tanto, no parece existir una única estructura de la

⁴⁴ La deseabilidad social se describe como la tendencia de un individuo a ofrecer una respuesta sesgada con el fin de dar una imagen de sí mismo más socialmente deseable de lo que sería su respuesta real.

personalidad derivada de las tres fuentes de datos recopiladas por Cattell (Colom Marañón, 2013; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005).

Tabla 1. Rasgos fuente de la personalidad según Cattell.

Rasgo Fuente	Puntuaciones bajas	Puntuaciones altas
A (Afabilidad)	Reservado (Sizotimia)	Abierto (Afectotimia)
B (Razonamiento)	Lerdo (Baja inteligencia)	Alta inteligencia (Alta inteligencia)
C (Estabilidad)	Afectado por sentimientos (Poca fuerza del ego)	Emocionalmente estable (Mucha fuerza ego)
E (Dominancia)	Sumiso (Sumisión)	Dominante (Dominancia)
F (Animación)	Sobrio (Desurgencia)	Descuidado (Surgencia)
G (Atención a las normas)	Despreocupado (Poca fuerza del superego)	Escrupuloso (Mucha fuerza del superego)
H (Atrevimiento)	Cohibido (Trectia)	Emprendedor (Parmia)
I (Sensibilidad)	Sensibilidad dura (Harria)	Sensibilidad blanda (Premsia)
L (Vigilancia)	Confiante (Alaxia)	Suspica (Protensión)
M (Abstracción)	Práctico (Praxernia)	Imaginativo (Autia)
N (Privacidad)	Franco (Sencillez)	Astuto (Astucia)
O (Aprensión)	Apacible (Adecuación imperturbable)	Aprensivo (Tendencia a la culpabilidad)
Q1 (Apertura al cambio)	Conservador (Conservadurismo)	Analítico-crítico (Radicalismo)
Q2 (Autosuficiencia)	Dependiente del grupo (Adhesión al grupo)	Autosuficiente (Autosuficiencia)
Q3 (Perfeccionismo)	Autoconflictivo (Baja integración)	Controlado (Mucho control de autoimagen)
Q4 (Tensión)	Relajado (Poca tensión energética)	Tenso (Mucha tensión energética)

Para entender con claridad la teoría de Cattell, desarrollada tras más de 20 años de investigación, habría que irse a los textos originales donde la describe rigurosamente, ya que ésta es casi con seguridad la teoría más compleja expuesta hasta la fecha. En ésta, además de los rasgos estructurales que se han comentado en parte anteriormente, se hace referencia a rasgos dinámicos con otra serie de clasificaciones que la hacen más compleja aún, ya que para él la personalidad no sólo se define por el cómo actúan las personas sino también por las razones por las que lo hacen (Colom Marañón, 2013). Entre las críticas más importantes a su teoría se encuentra la dificultad de interpretación y manejo del modelo dada su compleja formulación matemática y la utilización de un lenguaje muy

técnico, ya que Cattell consideraba que para evitar que las palabras pudiesen tener distintas connotaciones no debía usarse un lenguaje común. Por otro lado, la inestabilidad de los factores primarios ha hecho difícil su replicación. Además, debido a la dependencia existente entre estos factores es difícil elaborar un modelo teórico global. A pesar de estas críticas, es incuestionable la repercusión que estos estudios han tenido sobre otros modelos teóricos de la personalidad. En especial, por el desarrollo de los métodos cuantitativos en el estudio de la personalidad y por su repercusión en el modelo de los cinco grandes factores, que es el más aceptado actualmente; así como sobre la psicología aplicada, donde se puede observar que el 16 PF es una de las pruebas más usadas para evaluar la personalidad (Colom Marañón, 2013; Feist et al., 2014; Sánchez-Elvira Paniagua, 2005; Schultz & Schultz, 2010).

Modelo de los cinco grandes factores de Paul Costa y Robert McCrae

Hasta llegar al conocimiento actual acerca de la estructura de la personalidad se han realizado numerosas investigaciones (Figura 23) y se han propuesto un gran número de modelos, algunos de ellos descritos anteriormente. Toda la investigación realizada sobre el enfoque psicológico de la personalidad puede dividirse en tres etapas (Bernardos, 1992). La primera etapa hace referencia a los comienzos, con los estudios iniciales de Galton (1884) sobre las diferencias individuales y la definición del criterio léxico por Klages y Baumgarten (1926, 1932) previamente citados.

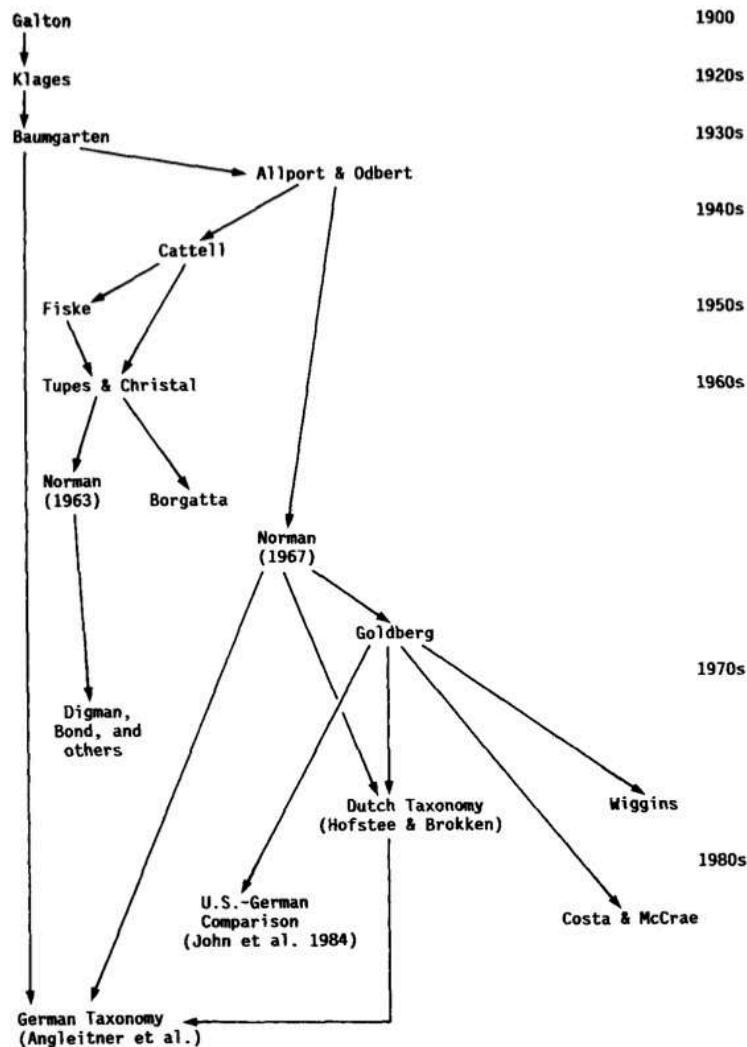


Figura 23. Cronología de las principales investigaciones en el enfoque psicológico de la estructura de la personalidad. Imagen tomada de (John et al., 1988).

La segunda etapa está caracterizada por el empleo de jueces para la categorización de los términos y la evaluación de los sujetos, el uso de métodos cuantitativos para el análisis de los datos, y la aparición de la estructura de los cinco grandes rasgos de la personalidad. Esta etapa comienza con los estudios de Allport y Odbert (1936), que son ampliados por Cattell (1943) hasta llegar a los 16 factores básicos de la personalidad. Posteriormente, Donald Fiske (1949) hizo uso de 22 de las 35 escalas desarrolladas por Cattell para que en un grupo de psicólogos clínicos estos se autoevaluaran, y fueran evaluados entre compañeros y por el personal del centro. El análisis de los tres tipos de datos sugirió la existencia de una estructura de cinco factores de la personalidad (Bernardos, 1992; John et al., 1988). Luego, Ernest Tupes y Raymond Christal (1961) también haciendo uso de las escalas desarrolladas por Cattell, reanalizaron ocho muestras diferentes de sujetos, dos de Cattell, dos de Fiske y cuatro muestras de aviadores del primero de los autores, con un

nivel de estudios desde secundaria hasta estudiantes universitarios que fueron evaluados en distintas situaciones por compañeros, supervisores o clínicos con experiencia. En estos encontraron, al igual que Fiske, cinco factores recurrentes y relativamente fuertes a los que denominaron: I - Extraversión (Surgency) [hablador, abierto, asertivo, enérgico]; II - Afabilidad (Agreeableness) [bondadoso, cooperativo, confiado, buen carácter]; III - Tesón (Dependability) [perseverante, exigente, responsable, ordenado]; IV - Estabilidad emocional (Emotional Stability) [equilibrado, tranquilo, sosegado, no hipocondriaco] y V - Apertura (Culture) [intelectual, culto, refinado, imaginativo] (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Bernardos, 1992; John et al., 1988).

Este estudio dio paso a la tercera etapa, caracterizada principalmente por la descripción de los criterios de inclusión y exclusión de los términos durante los estudios, la investigación centrada en los rasgos estables de la personalidad y la clasificación taxonómica de los rasgos en distintos idiomas (Bernardos, 1992). La estructura encontrada por Tupes y Christal fue replicada en diferentes ocasiones a partir de las 35 escalas de Cattell como por Warren Norman (1963), Edgar Borgatta (1964), y John Digman con Naomi Takemoto-Chock (1981), lo que hizo que esto se valorase como un criterio de fiabilidad ya que se obtenían siempre los mismos factores, pero no de validez del modelo (Bermúdez-Moreno et al., 2017; John et al., 1988). Por lo que, con el fin de validar este modelo, otros estudios partieron de otra serie de variables independientes a las descritas por Cattell. Entre estos es de especial relevancia el estudio realizado por Norman (1967) donde a partir del análisis del diccionario Webster, y con gran similitud a lo descrito por Allport y Odbert, clasificó los distintos términos en: rasgos estables, estados temporales y actividades, y roles sociales; de manera que la persona se podía definir a diferentes niveles en el lenguaje natural. Entre estos niveles se centró en los rasgos estables, los cuales terminó clasificando en diez clases, una por cada uno de los polos de las cinco dimensiones, y dentro de cada clase distinguió 75 categorías de nivel medio con un número de términos variable (Bermúdez-Moreno et al., 2017). Lewis Goldberg (1990, 1993), partiendo del estudio de Norman, encontró que los términos usados para describir la personalidad se pueden clasificar de más específicos a más amplios, indicando la existencia de factores de orden inferior y superior. Asimismo, Goldberg mediante diferentes estrategias metodológicas y distintas fuentes de datos, comprobó la estabilidad y generalidad de la estructura de cinco factores, a los cuales denominó los cinco grandes factores de la personalidad (*Big Five*). Actualmente, los

máximos representantes de este modelo son Costa y McCrae (1985, 1992) especialmente por el desarrollo del cuestionario NEO-PI (*NEO Personality Inventory*) en su versión revisada para medir los cinco grandes factores de la personalidad, siendo ampliamente usado en todo el mundo y donde se concentra toda la investigación realizada dentro del enfoque psicológico (Bermúdez-Moreno et al., 2017).

La estructura en cinco grandes factores de la personalidad ha sido replicada de manera consistente en distintos idiomas y a lo largo de distintas culturas, tanto orientales como occidentales. Asimismo, estos rasgos se han asociado con multitud de condiciones como la salud física, el éxito académico, el bienestar o la psicopatología (Feist et al., 2014). Estas observaciones, junto con los datos obtenidos sobre la estabilidad temporal y la base genética de estos rasgos, parecen mostrar que estos cinco grandes rasgos no son derivados únicamente del aprendizaje o de las normas culturales, sino que existe una estructura universal de la personalidad que es estable a través del tiempo, biológicamente inherente a la especie humana y que no cambia a través de las distintas culturas (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Schultz & Schultz, 2010). Aunque no todos los profesionales aceptan este modelo como el más válido, en la actualidad existe un amplio consenso sobre esta estructura de la personalidad, ya que ésta ha surgido desde un enfoque eminentemente científico y tiene en cuenta tanto aspectos genéticos como ambientales, por lo que ha propiciado una gran cantidad de investigaciones en esta área (Feist et al., 2014).

Instrumentos de evaluación

Como se ha ido comentando en los apartados anteriores, a lo largo de la historia se han postulado distintas teorías para abordar la estructura de la personalidad e incluso hoy en día no existe unanimidad sobre cuál es la más válida. Con el fin de evaluar la personalidad, muchos autores desarrollaron sus propias pruebas para evaluar la personalidad con diferente número de ítems, escalas, factores, etc., incluso al abordar modelos similares. Este hecho por sí sólo da idea de la gran diversidad de instrumentos de evaluación de la personalidad que existen. Estos se suelen dividir en función de la técnica usada para su creación, distinguiéndose principalmente técnicas psicométricas, proyectivas y de entrevista. Las técnicas psicométricas consisten en la creación de tests estructurados a través de sofisticados métodos estadísticos, generalmente constituidos por una batería de ítems con distintas opciones de respuesta (Lilienfeld, Lynn, Namy, & Woolf, 2011; Papalia et al., 2000). En este grupo se encontrarían las pruebas como el 16-PF o el NEO-PI, así como todas aquellas pruebas desarrolladas para la evaluación de la

personalidad en los distintos estudios previamente mencionados. También se pueden citar otras como el MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) muy usada para detectar síntomas de trastornos psiquiátricos, el EPQ (*Eysenck Personality Questionnaire*) usado para evaluar los rasgos psicoticismo, extraversión y neuroticismo del modelo PEN de Eysenck, o el MBTI (*Myers-Briggs Type Indicator*) que basado en la teoría de Carl Jung es usado para distinguir 16 tipos de personalidad en función de cuatro dimensiones con dos posibilidades cada una: introversión-extraversión, sensación-intuición, sentimiento-pensamiento, juicio-percepción. Este último, a pesar de ser uno de los cuestionarios más usados en la actualidad sobre todo en el ámbito laboral, se cuestiona su fiabilidad y validez (Lilienfeld et al., 2011).

Por otro lado, las técnicas proyectivas consisten en la presentación de un material ambiguo, el cual la persona evaluada debe interpretar o dar un sentido, permitiéndose respuestas más amplias. Éstas son pruebas que suelen usarse en contextos terapéuticos, más que en investigación básica o contextos no terapéuticos; son menos estructuradas que las psicométricas y suelen requerir más preparación profesional del personal que las aplica. Por estas razones, este tipo de pruebas son criticadas de dudosa fiabilidad y validez; aunque algunas de ellas se ha demostrado que la tienen en determinados ámbitos (Lilienfeld et al., 2011; Papalia et al., 2000). Entre las técnicas proyectivas se encuentran el test de Rorschach, esta es la prueba más utilizada en la cual se presentan una serie de láminas con manchas de tinta en las cuales el evaluado debe indicar qué ve en ellas; el test de apercepción temática (TAT), esta es la segunda prueba más usada en la que se le presenta al evaluado una serie de tarjetas con situaciones ambiguas para las que éste deberá crear una historia, indicando todos los datos posibles sobre la situación y las personas implicadas; y los pruebas proyectivas gráficas, en las que la persona evaluada debe hacer un dibujo el cual tendrá un lenguaje simbólico interpretable, siendo el más usado es el test HTP (*House-Tree-Person test*).

Por último, las técnicas de entrevista consisten en reuniones para dialogar con la persona a evaluar donde se tienen en cuenta, además de la conversación, la manera de expresarse y el lenguaje no verbal, entre otros aspectos. Las entrevistas pueden variar en diferentes características, como por ejemplo se puede tratar de una entrevista estructurada donde se sigue un guion de previamente elaborado, o no estructurada, la cual toma forma a medida que transcurre el encuentro ya que no tiene una estructura predefinida. Todos

los terapeutas hacen uso de esta técnica para conocer más en profundidad a sus pacientes (Papalia et al., 2000).

En relación a los cinco grandes factores de la personalidad, el instrumento evaluativo más ampliamente utilizado es el NEO-PI-R, que ha sido traducido a más de 30 idiomas (McCrae et al., 2005). Además de éste, existen muchos otros usados con tal fin, siendo en España ampliamente usado el BFQ (*Big Five Questionnaire*) de Gian Vittorio Caprara y sus colaboradores (Caprara, Barbaranelli, Borgogni, & Perugini, 1993).

NEO Personality Inventory (NEO-PI)

A raíz de aplicar el 16 PF en distintas muestras, Costa y McCrae obtuvieron tres dimensiones principales: neuroticismo, extraversión y apertura a la experiencia, siendo los dos primeros similares a los descritos en el modelo PEN de Eysenck (1968), en el cual los tres rasgos contemplados son bipolares. Estos resultados junto a otros similares, los llevaron a crear el NEO Inventory (*Neuroticism, Extraversion and Openness Inventory*) (1980), un cuestionario diseñado para evaluar estos tres factores con seis rasgos más específicos o facetas en cada uno, mediante ocho escalas para cada una de las facetas, sumando en su conjunto un total de 144 ítems (McCrae & Costa, 1983). No obstante, cada vez aparecían más investigaciones que encontraban una estructura de la personalidad de cinco factores, por lo que se dispusieron a investigar a partir de los trabajos de Goldberg si estas dimensiones eran similares a las que ellos encontraban. Fue entonces cuando descubrieron una estructura de cinco factores entre los cuales tres de ellos eran equivalentes a los anteriores. Tras estos hallazgos decidieron crear un test para medir las cinco dimensiones propuestas por gran parte de la investigación en el enfoque psicológico; ya que, a pesar de que esta estructura había sido encontrada en repetidas ocasiones, no existía aún ninguna prueba estandarizada para medirlas (Bermúdez-Moreno et al., 2017).

A partir de estas observaciones crearon el NEO-PI (1985) (*NEO Personality Inventory*), una modificación del NEO constituida por 181 ítems donde además de medir neuroticismo, extraversión y apertura a la experiencia, permitía medir las dimensiones de afabilidad y tesón, aunque de estas últimas sólo se medían la dimensión global y no sus facetas. Posteriormente, el NEO-PI-R (1992), la versión revisada de éste constituida por 241 ítems, sería el que permitiría medir los cinco grandes factores con seis facetas cada uno (Costa, McCrae, & Dye, 1991). En ambas versiones del NEO-PI, los autores

ofrecieron una versión abreviada conocida comúnmente como NEO-FFI (*NEO Five-Factor Inventory*), que permitía medir los cinco grandes factores, pero no sus facetas (McCrae & Costa, 2004). Los rasgos de la personalidad así como sus facetas son bipolares, al igual que en el modelo de Eysenck, formando un continuo entre dos extremos con una distribución en forma de campana de Gauss donde la mayoría de los individuos se encuentran en los valores intermedios y sólo algunos se encuentran en los extremos (Feist et al., 2014). Los cinco grandes factores con sus seis facetas en este cuestionario son los siguientes:

Factor I. Extraversión (*E, Extraversion*): Alude al nivel de actividad, la necesidad de estímulos, a la capacidad de disfrutar y a la cantidad e intensidad de interacción con otras personas. Las personas que puntúan alto en extroversión tienden a ser activas, optimistas, afectuosas, sociables, divertidas y locuaces, mientras que aquellas que puntúan bajo en este factor suelen ser reservadas, solitarias, tímidas, tranquilas e incapaces de expresar emociones fuertes (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Feist et al., 2014). Este factor se subdivide en las siguientes facetas:

- E1. Cordialidad (*Warmth*): Capacidad de relacionarse con otras personas, formando vínculos afectivos.
- E2. Gregarismo (*Gregariousness*): Preferencia por estar acompañado por otras personas (aspecto cuantitativo de las relaciones interpersonales).
- E3. Asertividad (*Assertiveness*): Tendencia a dominar sobre otras personas.
- E4. Actividad (*Activity*): Necesidad de estar constantemente ocupado.
- E5. Búsqueda de emociones (*Excitement Seeking*): Disposición hacia la búsqueda de excitación y estimulación.
- E6. Emociones positivas (*Positive Emotions*): Tendencia a ser optimista y experimentar emociones positivas.

Factor II. Afabilidad (*A, Agreeableness*): Hace referencia a las relaciones interpersonales, pero a diferencia de la extraversión, éste lo hace en su aspecto cualitativo, distinguiendo a las personas compasivas de las crueles. Las personas que puntúan alto en afabilidad suelen ser generosas, amigables, confiadas, condescendientes, indulgentes y sinceras. Aquellas que puntúan bajo, sin embargo, suelen ser tacañas, cínicas, hostiles, irritables, vengativas, manipuladoras y críticas con los demás (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Feist et al., 2014). Las seis facetas descritas para este factor son:

A1. Confianza (*Trust*): Propensión a considerar que las demás personas son honestas y tienen buenas intenciones.

A2. Franqueza (*Straightforwardness*): Inclinación hacia la sinceridad.

A3. Altruismo (*Altruism*): Tendencia a preocuparse por el bienestar de los demás y prestar su ayuda.

A4. Actitud conciliadora (*Compliance*): Disposición a ser cooperativo y respetuoso en caso de conflictos interpersonales.

A5. Modestia (*Modesty*): Predisposición a ser humilde, tratar de pasar desapercibido y no alardear (no necesariamente asociado a baja autoestima⁴⁵)

A6. Sensibilidad a los demás (*Tender-Mindedness*): Propensión a tener actitudes de simpatía y preocupación por los demás.

Factor III. Tesón (C, *Conscientiousness*): Indica el grado de perseverancia, organización, control y motivación para la consecución de metas y propósitos. Las personas que puntúan alto en tesón suelen ser personas de confianza, trabajadoras, ordenadas, meticulosas, disciplinadas, limpias, persistentes, ambiciosas y puntuales, mientras que las que puntúan bajo tienden a ser desordenadas, perezosas, descuidadas, poco confiables y tienden a sucumbir ante las dificultades (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Feist et al., 2014). Las seis facetas de este rasgo son:

C1. Competencia (*Competence*): Sentimiento de propia capacidad, prudencia y eficacia.

C2. Orden (*Order*): Tendencia a la limpieza, el orden y la organización.

C3. Sentido del deber (*Dutifulness*): Inclinación por seguir rigurosamente los principios éticos y las obligaciones morales.

C4. Necesidad de logro (*Achievement Striving*): Predisposición por un nivel de aspiraciones elevado y trabajo intenso para lograr los objetivos.

C5. Autodisciplina (*Self-Discipline*): Capacidad de desarrollar tareas a pesar de la monotonía, las distracciones y los inconvenientes.

C6. Deliberación (*Deliberation*): Tendencia a reflexionar detenidamente antes de actuar.

⁴⁵ La autoestima hace referencia a la valoración que realiza una persona de la imagen que tiene sobre sí misma, es decir, sobre su autoconcepto.

Factor IV. Neuroticismo (N, *Neuroticism*): Mide el grado de ajuste emocional con el que se reconocen las personas con estrategias de afrontamiento poco adaptativas y propensas al sufrimiento psicológico. Las personas que puntúan alto en neuroticismo tienden a ser impulsivas, sensibles al estrés, preocupadas, nerviosas, inseguras, emotivas e hipocondríacas. En cambio, las personas que puntúan alto suelen ser seguras, tranquilas, estables y están satisfechas consigo mismas (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Feist et al., 2014). Las seis facetas del neuroticismo son:

- N1. Ansiedad (*Anxiety*): Predisposición a experimentar miedo, preocupación, tensión y nerviosismo.
- N2. Hostilidad (*Angry Hostility*): Propensión a experimentar ira y estados relacionados como enfado, frustración o rencor.
- N3. Depresión (*Depression*): Tendencia a experimentar afectos negativos como culpa, soledad, tristeza o desesperanza.
- N4. Ansiedad social (*Self-Consciousness*): Inclinação a sentir emociones como la vergüenza o el ridículo.
- N5. Impulsividad (*Impulsiveness*): Dificultad para controlar los impulsos y necesidades.
- N6. Vulnerabilidad (*Vulnerability*): Incapacidad para afrontar situaciones con elevados niveles de estrés.

Factor V. Apertura a la experiencia (O, *Openness to experience*): Hace alusión al grado de receptividad a nuevas experiencias. Las personas que puntúan alto en este factor son curiosas, originales, creativas, imaginativas, liberales, con muchos intereses y que disfrutan de las nuevas experiencias como conocer gente nueva o probar nuevos platos de comida. Sin embargo, las personas que puntúan bajo en este factor suelen ser más tradicionales, realistas, conservadoras, prácticas, poco curiosas y con pocos intereses (Bermúdez-Moreno et al., 2017; Feist et al., 2014).

- O1. Fantasía (*Fantasy*): Propensión a fantasear.
- O2. Estética (*Aesthetics*): Apreciación del arte y la belleza.
- O3. Sentimientos (*Feelings*): Receptividad a los propios sentimientos y considerarlos como parte del ser como persona.
- O4. Acciones (*Actions*): Interés por cambiar de actividades.
- O5. Ideas (*Ideas*): Curiosidad intelectual y apertura a nuevas ideas.
- O6. Valores (*Values*): Disposición a cuestionar valores políticos, sociales y religiosos.

Big Five Questionnaire (BFQ)

Además del NEO-PI-R, en España otro de los cuestionarios comúnmente usados es el BFQ de Caprara y colaboradores (1993). Este cuestionario consiste en 132 ítems de opción múltiple del tipo Likert de 5 puntos para medir las cinco dimensiones de la personalidad, dos subdimensiones de cada una, y una escala de distorsión usada para evaluar la deseabilidad social con el fin de identificar la tendencia de una persona a ofrecer una imagen alterada de si misma de manera más o menos intencionada. Al igual que en el NEO-PI-R, cada una de estas dimensiones es medida en un continuo donde un individuo puede estar en cualquier punto entre sus dos extremos. Los creadores de este modelo consideraron que debía reducirse el número de facetas del NEO-PI-R, ya que algunas presentaban cierta controversia con la literatura y eran redundantes entre sí, por lo que decidieron utilizar una terminología diferente definiendo las siguientes dimensiones y sus respectivas subdimensiones (Caprara et al., 1993):

Dimensión I. Energía (*Energy*) [Extraversión en el modelo de Costa y McCrae]:

Dinamismo (*Dynamism*): Hace referencia a la capacidad de disfrutar y estar entusiasmado, evaluando aspectos relacionados con comportamientos enérgicos y la facilidad de palabra.

Dominancia (*Dominance*): Alude a la asertividad y la confianza, valorando aspectos relacionados con la capacidad de sobresalir, imponerse e influir sobre los demás.

Dimensión II. Afabilidad (*Friendliness*) [*Agreeableness* en el modelo de Costa y McCrae. Aunque en español se denomina igual en ambos modelos, en inglés sí que existe diferencia]:

Cooperación/Empatía (*Cooperativeness/Empathy*): Se refiere a la preocupación y sensibilidad de una persona por los demás, evaluando la capacidad para ayudar a otros y de comprender sus problemas y necesidades.

Cordialidad/Amabilidad (*Politeness*): Hace referencia a la bondad, cortesía, civismo y confianza en los demás, midiendo aspectos relacionados con la amabilidad, confianza y apertura a los demás.

Dimensión III. Tesón (*Conscientiousness*) [Igual en ambos modelos]:

Escrupulosidad (*Scrupulousness*): Alude al orden, precisión y confianza en uno mismo, valorando aspectos relacionados con la meticulosidad, la fiabilidad y el gusto por el orden.

Perseverancia (*Perseverance*): Se refiere a la capacidad de cumplir con las propias tareas y compromisos, evaluando la persistencia y constancia con la que se llevan a cabo.

Dimensión IV. Estabilidad emocional (*Emotional Stability*). [Inversa al Neuroticismo en el modelo de Costa y McCrae]:

Control de emociones (*Emotion control*): Hace referencia a la capacidad de afrontar adecuadamente la propia ansiedad y emocionalidad, midiendo aspectos relacionados con el correcto control de las experiencias emocionales.

Control de impulsos (*Impulse control*): Alude a la capacidad de controlar el descontento y la ira, evaluando la capacidad de controlar el propio comportamiento incluso en condiciones adversas.

Dimensión V. Apertura mental (*Openness*) [Apertura a la experiencia en el modelo de Costa y McCrae]:

Apertura a la cultura (*Openness to Culture*): Se refiere a la ampliación de los propios intereses culturales, midiendo aspectos relativos al terreno intelectual como el interés por la lectura, la adquisición de conocimientos y el mantenerse constantemente informado y actualizado de las novedades.

Apertura a la experiencia (*Openness to Experiences*): Hace referencia a la apertura a la novedad, la tolerancia a diferentes valores, el interés por diferentes personas, hábitos y estilos de vida, valorando aspectos sobre la disposición favorable hacia la experimentación de nuevas situaciones, la consideración de las cosas desde distintos puntos de vista, y la apertura a valores, estilos, modos de vida y culturas distintos al propio.

Factores que influyen en la personalidad

Desde la antigüedad también ha existido un continuo debate acerca de si la personalidad y las diferencias individuales observadas en este constructo eran debidas a causas genéticas o ambientales. Hoy en día se conoce que la respuesta no es ninguna de

las dos, sino la interacción entre ambas. En este contexto, multitud de investigaciones han estudiado qué proporción de la varianza es explicada por los genes, los ambientes compartidos y no compartidos, aunque es importante destacar que el hecho de que no existan animales que presenten rasgos de la personalidad equivalentes a los humanos, dificulta la investigación en esta área (Sanchez-Roige, Gray, MacKillop, Chen, & Palmer, 2018). Diferentes metaanálisis sobre estas investigaciones han obtenido que los coeficientes de heredabilidad para las puntuaciones en cada uno de los cinco rasgos son de aproximadamente 0,5 oscilando entre 0,4 y 0,6; por lo que genes y ambiente son igualmente importantes a la hora de explicar las diferencias individuales en personalidad (Bermúdez-Moreno et al., 2012; Colom Marañón, 2013). No obstante, no todas las características englobadas en cada rasgo se heredan en la misma medida (Colom Marañón, 2013; Røysamb, Nes, Czajkowski, & Vassend, 2018). En referencia al efecto del ambiente, se ha obtenido que los ambientes no compartidos explicarían el otro 50%⁴⁶, siendo el efecto del ambiente compartido prácticamente nulo⁴⁷ (Bermúdez-Moreno et al., 2012). Sin embargo, algunos ambientes compartidos, principalmente los sociales como la cultura, el estilo de crianza, los amigos, la familia, etc., pueden interpretarse de diferente manera en función de la percepción particular de los individuos, por lo que también podrían entenderse en cierta medida como ambientes no compartidos.

Entre los factores genéticos, una gran fuente de variabilidad son los polimorfismos genéticos. Entre los estudios que han buscado una relación con el sistema dopaminérgico, un estudio ha indicado que las diferencias observadas en extraversión y neuroticismo son debidas en parte a la influencia de diferentes polimorfismos de genes de este sistema (*SLC6A3*, *DRD2*, *DRD3* y *DRD4*), aunque sólo en entornos climáticamente estresantes. Así, aquellos genotipos con un alto funcionamiento del sistema dopaminérgico darían lugar a una mayor extraversión y menor neuroticismo en entornos estresantes, pero no parecen influir en entornos climáticamente no estresantes (R. Fischer, Lee, & Verzijden, 2018). Por otro lado, con respecto al sistema serotoninérgico éste parece ser el principal sistema involucrado en la regulación de la estabilidad emocional-neuroticismo. A partir

⁴⁶ En referencia a los ambientes no compartidos, la influencia que estos tienen sobre la personalidad puede estar sobreestimada, ya que estos datos se corresponden con la varianza residual donde se encuentran incluidos también los errores de medida y los efectos de las interacciones entre genes y ambiente.

⁴⁷ Con respecto a los ambientes compartidos, ciertos aspectos pueden hacer que estos se infravaloren como es el caso del efecto de contraste por el que una persona tiende a comparar con otra al responder un cuestionario (por ejemplo, los padres al hablar de sus hijos). Cuando las mismas variables son evaluadas en estudios observacionales por personas externas, el ambiente compartido se sitúa en torno al 0,2, por lo que posiblemente este efecto no sea tan nulo.

de diversos estudios, incluidos algunos que han estudiado la asociación entre algunos polimorfismos de este sistema como *5-HTTLPR* o *MAOA*, se ha postulado que unos bajos niveles de serotonina sinápticos serían la base fisiológica de unos altos niveles de neuroticismo en mujeres (Rodríguez-Ramos, Moriana, García-Torres, & Ruiz-Rubio, 2019). De manera similar, determinados estudios han buscado una posible asociación entre los rasgos de personalidad y ciertos polimorfismos existentes en los genes codificantes para neurexinas y neuroliginas, en los que se han encontrado algunos resultados interesantes como una asociación entre impulsividad y algunos polimorfismos en *NRXN3* (Stoltenberg, Lehmann, Christ, Hersrud, & Davies, 2011). Además de los aquí mencionados, una gran cantidad de estudios han encontrado asociaciones entre genes relacionados con la neurotransmisión monoaminérgica y los rasgos de la personalidad; no obstante, muchos de estos resultados son confusos y contradictorios, por lo que es necesario seguir realizando investigaciones en esta área (Shao & Zhu, 2020; Zmorzyński, Styk, Klinkosz, Iskra, & Filip, 2021).

Finalmente, con el fin de estudiar la influencia de la testosterona prenatal sobre la personalidad, diversos estudios han analizado la posible relación entre 2D:4D y los rasgos de la personalidad usando distintos cuestionarios. Aunque muchos de estos estudios han encontrado asociaciones significativas entre 2D:4D y personalidad, en algunos casos estos resultados han sido contradictorios, por lo que es necesaria más investigación en este campo (Rodríguez-Ramos, Moriana, García-Torres, & Ruiz-Rubio, 2021).

Como puede observarse, la personalidad es un constructo complejo influenciado por multitud de factores genéticos y ambientales, incluidos los aquí descritos. Aún se necesita mucha más investigación para comprender completamente qué variables explican los rasgos de personalidad y las diferencias individuales observadas en ellos, y en qué medida lo hacen. Comprender los factores que influyen en la personalidad podría ayudar a comprender las causas de las diferencias en la personalidad y la posible predisposición de determinadas personas a algunos trastornos mentales

Estabilidad de la personalidad

Como se ha ido comentando a lo largo de los apartados anteriores, las teorías de la personalidad han sido muy cambiantes en muy poco tiempo. Concretamente, en referencia a los rasgos han existido distintas opiniones, desde aquellas que exponen que los rasgos son transitorios y que las situaciones son las auténticas responsables del

comportamiento, hasta aquellas en las que los rasgos de la personalidad son muy estables a lo largo de la vida del individuo. En el caso de la segunda opción, se han barajado distintas opciones sobre si la personalidad alcanza su máximo grado de estabilidad en algún momento de la vida. En este contexto, algunas teorías psicodinámicas afirmaron que la personalidad está completamente formada de los tres a los cinco años principalmente por la crianza en la niñez (Sapir, 1934). Otras teorías, en cambio, exponen que la estabilidad de la personalidad se consigue en la edad adulta, donde se ha propuesto que la personalidad alcanzaría su máxima estabilidad a los 20 (Bloom, 1964), 30 (Terracciano, McCrae, & Costa, 2010) o 50 años (Ardelt, 2000). No obstante, otros autores han defendido que aunque la personalidad es bastante estable durante la adultez, ésta presenta cierta flexibilidad durante toda la vida, por lo que la personalidad nunca llega a ser completamente estable, siguiendo evolucionando incluso durante la vejez (B. W. Roberts & DelVecchio, 2000).

Con el fin de analizar estos datos se han llevado diferentes tipos de estudios tanto transversales como longitudinales⁴⁸ con autoinformes y heteroinformes. A partir de estos se ha deducido que a nivel de diferencias individuales existe una significativa estabilidad a lo largo del tiempo. Esto quiere decir que los valores relativos que cada persona obtiene para los distintos rasgos de la personalidad en comparación con su grupo de referencia se mantienen bastante estables a lo largo de la vida, independientemente del sexo o la edad (Costa & McCrae, 1988); inclusive cuando se tiene la sensación de haber cambiado mucho (Herbst, McCrae, Paul T. Costa, Feaganes, & Siegler, 2000). Esta sensación de cambio es en gran medida causada por las distintas situaciones, actividades y roles a las que las personas se enfrentan a lo largo de la vida, más que por un cambio en la estructura de su personalidad (Bermúdez-Moreno et al., 2012).

Por otro lado, aunque la puntuación relativa de una persona se sitúe en dos momentos diferentes por encima de cierto porcentaje de la población, esto no quiere decir que las puntuaciones absolutas no cambien con el paso de los años; por lo que habría que valorar si existe un patrón claro de cambios en términos absolutos a lo largo del curso de la vida de todos los individuos. En estos estudios se encontró que existía una tendencia hacia ciertos cambios con la edad en los distintos rasgos, aunque pequeños en ciertos casos. Así, en este estudio se señaló un aumento con la edad en las puntuaciones en tesón,

⁴⁸ Los estudios transversales son aquellos que recogen información de un grupo de participantes sólo en un momento temporal, mientras que los estudios longitudinales son aquellos que hacen un seguimiento del mismo grupo durante períodos de años.

estabilidad emocional (disminución del neuroticismo) y la faceta dominancia social de la extraversión⁴⁹, especialmente durante la adultez temprana entre los 20 y 40 años, aunque en muchos casos también durante mediana edad y la vejez (Figura 24). En el caso de la afabilidad se observó un incremento progresivo durante la adultez, aunque donde se observó un cambio más sustancial fue durante la mediana edad y la vejez. Por último, la apertura a la experiencia y la faceta vitalidad social de la extraversión mostraron un aumento durante la adultez, pero luego un descenso durante la vejez (B. W. Roberts, Walton, & Viechtbauer, 2006). Teniendo en cuenta estos resultados, parece ser que la personalidad sufre continuas variaciones, incluso en etapas tardías de la vida.

Por lo tanto, parece ser que, en condiciones normales, los cambios que se producen al adoptar distintos roles y afrontar distintas situaciones se dan de manera gradual, asimilándose como parte de la maduración y evolución global de la personalidad y ofreciendo así la sensación de continuidad a lo largo de la vida. Pese a esto, en ciertas ocasiones pueden aparecer períodos de mayor cambio, generalmente causados por cambios importantes en la situación que exigen un gran esfuerzo de adaptación para el individuo como pueden ser algunas transiciones y sobre todo situaciones traumáticas severas como las agresiones o la guerra (Bermúdez-Moreno et al., 2012).

⁴⁹ En el caso de la extraversión, algunos estudios habían mostrado una tendencia negativa con la edad. No obstante, cuando se divide esta dimensión en dos facetas que reflejan las dos naturalezas que abarca este rasgo se matizan estos resultados, ya que cada faceta madura de una diferente forma. De esta manera, la extraversión se divide en este estudio en dominancia social que hace referencia a aspectos como la asertividad, independencia y autoconfianza, mientras que la vitalidad social hace referencia a la sociabilidad, afecto positivo, gregarismo y nivel de energía.

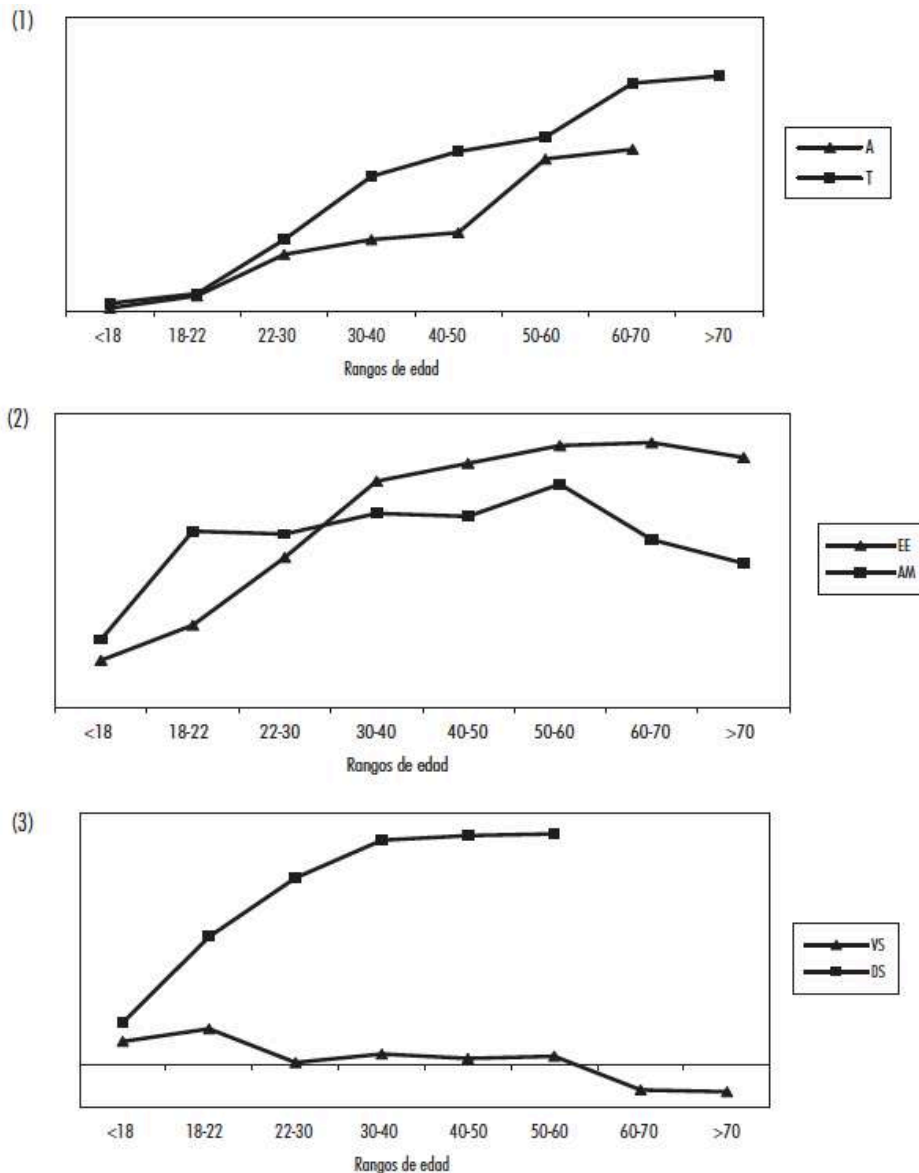


Figura 24. Perfil de cambio acumulado de los cinco grandes rasgos de la personalidad a lo largo de la vida. Las distintas gráficas muestran la evolución de los rasgos: (1) afabilidad (A) y Tesón (T); (2) estabilidad emocional (EE, inversa al neuroticismo) y apertura a la experiencia (AM); y (3) extraversión, dividido en las facetas vitalidad social (VS) y dominancia social (DS). Imagen adaptada de (B. W. Roberts et al., 2006) por (Bermúdez-Moreno et al., 2012).

Diferencias sexuales en la personalidad

La estabilización de la personalidad durante el curso de la vida ha sido diferente entre hombres y mujeres, principalmente debido a los roles tradicionales asignados a cada sexo en los que la mujer debía enfocarse en lo maternal y doméstico, mientras que los hombres lo debían hacer en el empleo y lo público; aunque por suerte esto parece estar cambiando en la actualidad (Royo Prieto, 2013). Los hombres solían encontrarse a sí mismos más temprano en la vida a través de sus elecciones ocupacionales. En el caso de las mujeres,

el curso de la vida tiende a ser más diverso ya que la personalidad de las mujeres se suele ver afectada por sus roles familiares y ocupacionales, por lo que en función de la trayectoria individual de cada una de las mujeres, las personalidades pueden desarrollarse de manera muy diferente (Ardelt, 2000).

Diferentes estudios han abordado la posible existencia de diferencias significativas entre hombres y mujeres en los cinco grandes factores de la personalidad. En referencia al neuroticismo, en estudios realizados en distintas culturas se ha observado que las mujeres tienden a puntuar más alto en neuroticismo que los hombres, aunque dentro de sus facetas éstas puntúan más bajo en hostilidad (Costa, Terracciano, & McCrae, 2001; Weisberg, Deyoung, & Hirsh, 2011). Estas diferencias se vuelven menores con la edad, aunque existen pequeñas diferencias incluso en la vejez (Soto, John, Gosling, & Potter, 2011). Las personas con altos niveles de neuroticismo suelen tener más preocupaciones, experimentan más emociones negativas y tienen un menor control de sus impulsos y deseos (Rodríguez-Ramos et al., 2019), lo que se ha relacionado con algunos de los trastornos mentales más comunes y con un curso desfavorable de ellos, como es el caso de los trastornos del ánimo y los trastornos de ansiedad (Jeuring et al., 2018; Ormel et al., 2013; Struijs, Lamers, Spinhoven, van der Does, & Penninx, 2018). El hecho de que las mujeres tiendan a puntuar más alto en este rasgo podría moderar la asociación existente entre ser mujer y un mayor riesgo de padecer alguno de estos trastornos mentales (Eaton et al., 2012; Goodwin & Gotlib, 2004), especialmente durante la adultez temprana (Soto et al., 2011).

De la misma manera, se han encontrado diferencias en los grandes rasgos relacionados con el ámbito interpersonal, en concreto afabilidad y extraversión. En general, los hombres tienden a ser más dominantes y las mujeres más afectivas (Costa et al., 2001; Feingold, 1994). Asimismo, los hombres suelen tener un autoconcepto independiente de los demás, mientras que las mujeres suelen tener un autoconcepto más interdependiente de sus relaciones con los demás. Por esta razón, con el fin de mantener los lazos sociales y emocionales las mujeres podrían tender a mostrar con mayor frecuencia comportamientos afables y en mayor extensión que los hombres, y por lo tanto puntuar más alto en el rasgo afabilidad, algo que se ha observado en distintas culturas (Costa et al., 2001; Weisberg et al., 2011). Estas diferencias entre hombres y mujeres serían consistentes en todas las edades, tendiendo las mujeres a puntuar más alto que los hombres en esta dimensión en cualquier etapa de la vida (Soto et al., 2011). En el caso de

la extraversión, al combinarse aspectos tanto de dominancia como de afecto, las diferencias no son tan claras, aunque parece ser que en la dimensión global las mujeres tienden a puntuar un poco más alto que los hombres (Weisberg et al., 2011). No obstante, para hacer una mejor comparativa entre sexos en esta dimensión es mejor evaluar las facetas. En éstas se observa que los hombres puntúan más alto en asertividad y búsqueda de emociones, mientras que las mujeres lo hacen en cordialidad, gregarismo y emociones positivas (Costa et al., 2001), concordando con lo mencionado anteriormente.

En último lugar, no se observaron diferencias significativas entre sexos en tesón y apertura a la experiencia, aunque cabe matizar algunos hallazgos en sus facetas. En el caso del tesón, se ha observado una tendencia de las mujeres a puntuar más alto en orden, sentido del deber y autodisciplina, aunque no se ha observado consistencia de estos resultados entre distintas culturas (Costa et al., 2001; Feingold, 1994). En relación con la apertura a la experiencia, los estudios llevados a cabo no han encontrado una diferencia significativa entre hombres y mujeres en la dimensión global. Sin embargo, algunos estudios han encontrado ciertas diferencias entre las preferencias por experiencias emocionales o lógicas entre ambos sexos, existiendo una posible tendencia de las mujeres por las primeras y los hombres por las segundas (Costa et al., 2001; Feingold, 1994; Weisberg et al., 2011). De esta manera, las mujeres tenderían a puntuar más alto en las facetas estética y sentimientos, y los hombres lo harían en ideas, lo que puede relacionarse con los estudios que han encontrado que los hombres presentan un mayor interés profesional por temas investigadores y las mujeres por temas artísticos (Costa et al., 2001). Las diferencias entre hombres y mujeres en el ámbito más lógico en el que los hombres puntúan más alto, parece que se vuelven menores con la edad, indicando que los cambios que se producen en las mujeres son mayores que los que se producen en los hombres (Weisberg et al., 2011).

Personalidad y bienestar subjetivo

El bienestar subjetivo refleja en qué medida las personas piensan y sienten que su vida va bien, lo que coloquialmente se conoce como felicidad (Lucas & Diener, 2009). Este concepto hace referencia a la experiencia subjetiva dependiente de las propias vivencias del individuo, en la que éste hace una valoración global de todos los aspectos de su vida, no sólo teniendo en cuenta la ausencia de afecto negativo, sino que también debe existir afecto positivo (Diener, 1984). De esta manera, los principales componentes del bienestar

subjetivo serían, por un lado, un componente cognitivo conocido como satisfacción con la vida, que haría una evaluación general referente al grado de satisfacción con las circunstancias y las condiciones de vida de un individuo; y, por otro, dos componentes afectivos, uno positivo y otro negativo, manifestando las reacciones emocionales positivas y negativas a su vida, respectivamente. Aunque son dimensiones diferentes, estos tres componentes están íntimamente relacionados entre sí, por lo que para comprender el bienestar subjetivo completamente deberían evaluarse los tres componentes (Busseri & Sadava, 2011).

El bienestar subjetivo está influenciado por multitud de variables tanto genéticas como ambientales, entre las que se incluyen el estatus económico, el nivel educativo, el género y la edad, entre otras (Diener, Suh, Lucas, & Smith, 1999; Røysamb et al., 2018). Referente a la personalidad, se han encontrado relaciones entre los cinco grandes rasgos de la personalidad y los componentes del bienestar subjetivo (DeNeve & Cooper, 1998; Steel, Schmidt, & Shultz, 2008). Entre los distintos factores, los más importantes predictores de la personalidad serían el neuroticismo y la extraversión relacionados negativa y positivamente con el bienestar subjetivo (Røysamb et al., 2018; Steel et al., 2008). La personalidad en su conjunto, incluidos estos dos factores junto con la afabilidad, tesón y apertura a la experiencia, se ha planteado que cuentan sobre el bienestar subjetivo entre un 39-63% (Steel et al., 2008). Además de los rasgos, otros aspectos de la personalidad se han asociado con el bienestar subjetivo, como son las aspiraciones y las metas. Algunos estudios han encontrado que la consecución de metas pasadas y el grado de esfuerzo requerido para alcanzarlas está asociado con el afecto positivo, mientras que la percepción de una probabilidad de éxito baja y un alto conflicto entre objetivos se asocian con el afecto negativo (Lucas & Diener, 2009). Por lo tanto, la personalidad parece jugar un gran papel en la determinación del bienestar subjetivo.

***Caenorhabditis elegans* como organismo modelo**

Los organismos modelo pueden definirse como especies no humanas que se estudian en profundidad para comprender diferentes aspectos biológicos con el fin de que el conocimiento generado sea aplicable a otras especies, especialmente aquellas más complejas como es el caso de la nuestra (Leonelli & Ankeny, 2013). Según la teoría sintética de la evolución o neodarwinismo, las diversas especies habrían surgido por selección natural a través de mutaciones que se dieron al azar existiendo diferentes antepasados comunes previos a las especies actuales, lo que indicaría que también se

encuentran conservadas funciones y procesos biológicos entre ellas. De igual manera, el hecho de que dos especies realicen conductas similares podría indicar que son homólogas, compartiendo ciertos procesos y estructuras implicadas (Del Abril Alonso et al., 2017). A la hora de estudiar la fisiopatología se hace imprescindible el uso de organismos modelo para la investigación a distintos niveles, ya sea molecular, bioquímica o fisiológica, lo que podría trasladarse en gran parte a humanos dada la conservación de muchos de estos mecanismos. Por esta razón, estos organismos son de gran utilidad para el estudio de aspectos difíciles de abordar en los seres humanos, aunque hay que tener precaución con las conclusiones, ya que en ocasiones estos mecanismos descubiertos no son directamente extrapolables a humanos.

A pesar de que hay cientos de especies adecuadas para la investigación, se pueden mencionar las más usadas que son: la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, la planta *Arabidopsis thaliana*, el nematodo *Caenorhabditis elegans*, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, el pez cebra *Danio rerio* y el ratón *Mus musculus* (Leonelli & Ankeny, 2013). Entre los diferentes organismos modelo usados no todos han jugado el mismo papel en la investigación, siendo usados distintamente en función de sus características y el objeto de estudio. Un ejemplo característico es el de la *Aplysia* que ha sido de gran utilidad para la investigación en neurobiología desde que Eric Kandel la propuso como modelo de estudio para el estudio del aprendizaje y la memoria, dado que su sistema nervioso está constituido por pocas neuronas, más grandes de lo normal y muchas de sus células son invariantes, lo que permite identificarlas con más facilidad (Kandel, 2020).

La utilización de modelos animales ha sido esencial para avanzar en la comprensión de las bases neuronales del comportamiento humano, ya que sin su uso hubiera sido imposible entender cómo se dan muchas conductas que hoy en día se comprenden por completo o al menos en parte. La mayoría de los trabajos realizados en el campo de la neurociencia se han llevado a cabo con roedores. Sin embargo, se ha observado que gran cantidad de mecanismos neuronales se encuentran conservados en especies más distantes filogenéticamente, por lo que hacer uso de estas especies también es importante para ayudar a la comprensión del sistema nervioso, ya que cada especie tiene unas características concretas que pueden tener una serie de ventajas a la hora de realizar determinados estudios. Para lograr este objetivo, el enfoque actual basado sólo en las

especies de mamíferos debe ampliarse e incluir otras especies fuera del taxón de los mamíferos, incluidos los invertebrados (Maximino et al., 2015).

En referencia a la investigación con seres invertebrados, la ley española no establece que deban pasar por un comité de ética para preservar el bienestar de los animales sometidos a procedimientos científicos, a excepción de los cefalópodos los cuales se ha demostrado que tienen capacidad para experimentar dolor, sufrimiento, angustia y daño duradero (BOE Núm. 140 Miércoles 12 de junio de 2013 Sec. I. Pág. 44292). En cualquier caso, a la hora de llevar a cabo investigaciones con animales es conveniente tener en cuenta el principio de las tres Rs (Reemplazo, Reducción y Refinamiento) (Russell & Burch, 1959), uno de los ejes básicos del concepto de protección animal en investigación. Éste se basa en tres ideas bien descritas por el “*National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research*” (<https://www.nc3rs.org.uk>):

- El reemplazo de animales vivos conscientes por otras opciones en las que se evite o reemplace el uso de animales. Este reemplazo puede ser total, evitando usar animales de investigación mediante por ejemplo el uso de muestras humanas, líneas celulares o modelos informáticos y matemáticos; o bien puede ser un reemplazo parcial, usando animales que, según el pensamiento actual, no se consideran capaces de experimentar sufrimiento como es el caso de la mayoría de los invertebrados.
- La reducción del número de animales usados mediante una buena planificación de los estudios. En este sentido es importante la aplicación de métodos estadísticos para establecer el número mínimo de animales necesarios para obtener resultados científicos fiables, así como la elección de la especie animal más adecuada para el estudio a realizar. También debe intentar maximizarse la información recopilada de cada animal para reducir el uso de animales adicionales. Con estas medidas se garantiza que los resultados sean sólidos y reproducibles, limitando o evitando de manera importante el uso posterior de animales. Finalmente, compartir datos y recursos entre grupos de investigación también puede contribuir a su reducción.
- El refinamiento de las actuaciones y la mejora de las condiciones de vida de los animales de investigación con el fin de minimizar el dolor, sufrimiento, angustia y daño duradero, y mejorando su bienestar. El refinamiento se aplica en todos los aspectos del uso de animales desde su nacimiento a su muerte, desde su

alojamiento y cría hasta los procedimientos científicos llevados a cabo en ellos. Por otro lado, el dolor y el sufrimiento se ha demostrado que influyen diferentes aspectos del animal, lo que podría afectar a la fiabilidad y replicabilidad de los resultados.

- Por último, algunos autores mencionan una cuarta R a tener en cuenta por todas las personas que participen en el uso de los animales para investigación que es la responsabilidad a la hora de usar animales en investigación y de aplicar las tres Rs (Banks, 1995).

Características generales de *C. elegans*

Entre los diferentes organismos modelo usados actualmente en investigación se encuentra *Caenorhabditis elegans*. Sydney Brenner fue su precursor, pensando principalmente en su uso para facilitar el estudio de la biología del desarrollo y del sistema nervioso (Brenner, 1974). *C. elegans* es un pequeño nematodo de vida libre, no parásito, que habita en la naturaleza en suelos de ambientes húmedos y templados, donde se alimenta de microorganismos, principalmente bacterias. Desde el punto de vista anatómico se trata de un organismo relativamente simple, es un gusano cilíndrico, transparente, compuesto por unas 1000 células aproximadamente, cuya estructura se encuentra totalmente descrita a nivel de microscopía electrónica. A diferencia de la mayoría de seres vivos, el número de células somáticas y la posición de las mismas es invariante a lo largo de su desarrollo, lo que ha permitido que se conozca la historia del linaje de cada una de las células que lo constituyen (Corsi, Wightman, & Chalfie, 2005).

Su sistema nervioso está constituido aproximadamente por un tercio del total de células, con un total de 302 neuronas y 56 células gliales. Cada una de estas neuronas ha sido descrita en detalle, existiendo genes reporteros⁵⁰ marcadores de destino neuronal para prácticamente todas las neuronas (Hobert, 2010). Las características del desarrollo de este organismo y el pequeño número de neuronas comparado con las 100 mil neuronas que presenta la mosca de la fruta, 100 millones en el ratón (Kaiser, 2015) o las más de 10 mil millones de neuronas presentes en humano (Herculano-Houzel, 2009), han permitido construir el conectoma más completo hasta la fecha (Cook et al., 2019). No obstante, el hecho de que presente tan pocas neuronas podría implicar que cada neurona individual

⁵⁰ Un gen reportero es un aquel cuyo fenotipo es fácilmente detectable y que generalmente se usa en construcciones junto con otros genes para visualizar características que sean de interés. Entre los más conocidos se encuentra la GFP, una proteína verde fluorescente de medusa.

tuviese una mayor complejidad dada la economía del sistema (Wen et al., 2012). Además de encontrarse conservadas la mayoría de monoaminas existentes en humano, muchos otros neurotransmisores también se encuentran en *C. elegans* como el glutamato, la acetilcolina y el ácido γ -aminobutírico (GABA) (Loer & Rand, 2020). Asimismo, muchos de los receptores de neurotransmisores tienen homólogos en *C. elegans* (Altun, 2011), incluso se ha observado que responden a ciertos psicofármacos como la fluoxetina o el L-metilfenidato, inhibidores de la receptación de la serotonina y dopamina, respectivamente (P. G. Izquierdo, Calahorro, & Ruiz-Rubio, 2013), la risperidona, un antipsicótico atípico que actúa como agonista del receptor D2 de la dopamina y el receptor 5-HT2A de la serotonina, el aripiprazol, otro antipsicótico atípico cuyo mecanismo de acción es de agonista parcial del receptor D2 y como agonista y antagonista de los receptores 5-HT1A y 5-HT2A, respectivamente (Osuna-Luque, Rodríguez-Ramos, Gámez-del-Estal, & Ruiz-Rubio, 2018), o el litio, un metal usado en forma de sales para el tratamiento de la depresión bipolar (Meisel & Kim, 2016). Igualmente, este gusano también presenta receptores de hormonas esteroideas, respondiendo a tratamientos con hormonas como la testosterona o la pregnenolona (Gámez-del-Estal, Contreras, Prieto-Perez, & Ruiz-Rubio, 2014), sintetizadas posiblemente a partir del colesterol que toma del medio, ya que *C. elegans* es auxótrofo⁵¹ para esteroides (Ashrafi, 2007).

A nivel genético, el genoma de este gusano se terminó de secuenciar en 1998, convirtiéndose en el primer organismo multicelular eucariótico del que se ha conocido la secuencia completa de su genoma. El tamaño de su genoma es de unas 100 Mpb, estando constituido por 19.000 genes aproximadamente (The *C. elegans* Sequencing Consortium, 1998), de los cuales se estima que el 60-80% de los genes humanos tiene un ortólogo en el genoma de *C. elegans* y el 42% de los genes conocidos que están asociados a enfermedades humanas también tienen ortólogos en su genoma (Markaki & Tavernarakis, 2010). Son seres diploides con cinco pares de cromosomas autosómicos y un par de cromosomas sexuales, pudiendo ser hermafroditas o machos en función de si tienen dos cromosomas sexuales o uno, respectivamente. Los hermafroditas (XX) producen ovocitos y espermatozoides, y se reproducen por autofecundación, no pudiendo fertilizar a otros hermafroditas. Los machos (XO) surgen de manera espontánea con una frecuencia del 0,1-0,2% por una no disyunción meiótica en la línea germinal del hermafrodita; no

⁵¹ Un organismo auxótrofo para una sustancia es aquel que sólo es capaz de reproducirse en un medio si se encuentra dicha sustancia específica, ya que no es capaz de sintetizarla.

obstante, el porcentaje de machos puede aumentar a través del apareamiento. Los machos se diferencian de los hermafroditas en muchos aspectos de su anatomía (Figura 25), su morfología macroscópica y la expresión de ciertos comportamientos, de hecho mientras que los hermafroditas están compuestos por 959 células, los machos lo están de 1031 (Lints & Hall, 2009).

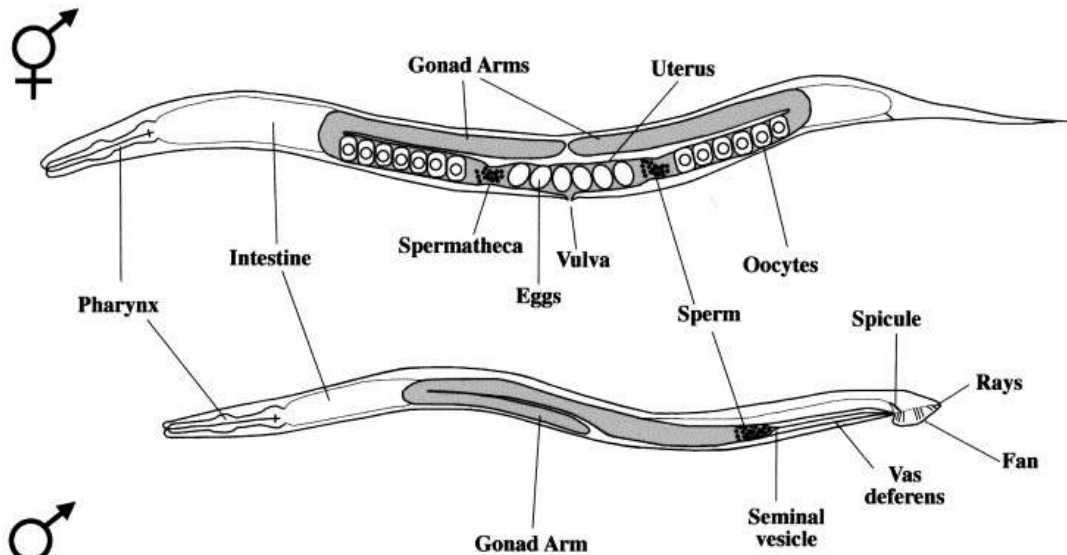


Figura 25. Anatomía básica de un hermafrodita adulto (arriba) y un macho (abajo). Las zonas grises representan las gónadas, observándose en el caso del hermafrodita dos brazos que se abren en la vulva en mitad de la zona ventral, mientras que el macho sólo tiene un brazo que se abre en la cloaca situada en la cola. Imagen tomada de (Hansen & Pilgrim, 1999)

En condiciones óptimas, el ciclo de vida de este nematodo es de aproximadamente tres días a 25°C desde la condición de huevo fertilizado hasta adulto capaz de poner huevos, aunque su duración puede variar en función de la temperatura de incubación (Corsi et al., 2005). Consta de cuatro estadios larvarios, L1, L2, L3 y L4, entre la embriogénesis y la etapa adulta donde medirá aproximadamente 1 mm de longitud, cada etapa interrumpida por un cambio de muda (Figura 26). Aunque su esperanza de vida es de unas tres semanas, el hermafrodita adulto maduro es fértil durante cinco días, pudiendo llegar a tener al alrededor de 300 crías a lo largo de su vida reproductiva (Chatterjee et al., 2013; Corsi et al., 2005). Sin embargo, cuando son fecundados por un macho su fertilidad puede aumentar hasta los 15 días (Chatterjee et al., 2013) siendo capaces de producir hasta 1000 crías (Corsi et al., 2005).

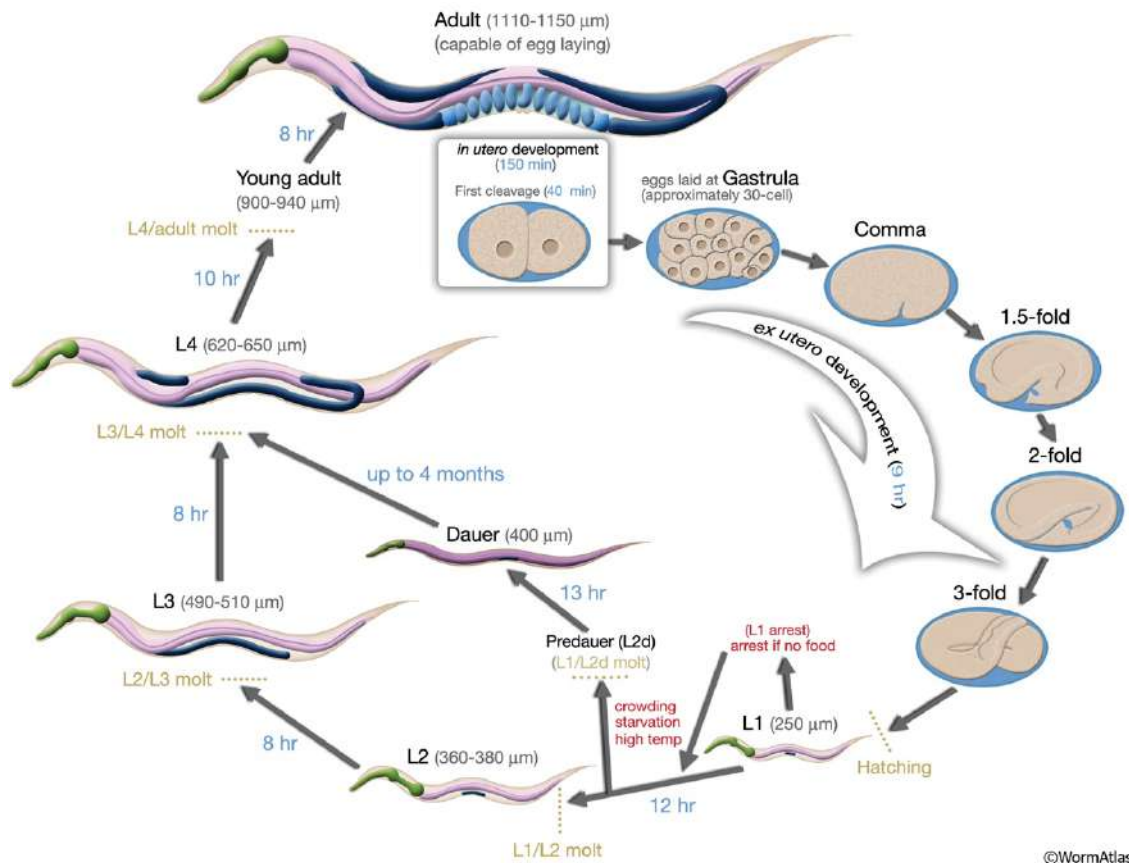


Figura 26. Ciclo de vida de *C. elegans* a 22°C. La fecundación se ha tomado como minuto 0, momento a partir del cual empieza a darse el desarrollo del animal. Los números en azul indican el tiempo que pasa en cada etapa y el valor en micrómetros que aparece junto al nombre de la etapa hace referencia al tamaño del animal durante ésta. Imagen tomada de (Altun & Hall, 2009b)

El desarrollo larvario está predeterminado genéticamente y ocurre de manera independiente a los factores ambientales. No obstante, existe un estadio de diapausa facultativa⁵², denominado Dauer, en el que el animal entra en un estado de latencia a finales de la fase larvaria L1. Este estadio se dará o no en función de tres parámetros: la disponibilidad de alimento, la temperatura ambiental y la densidad de población (P. J. Hu, 2007). Así, mientras que en condiciones óptimas la larva L1 pasará a L2 y sucesivas, en condiciones de escasez de alimento, alta densidad de población o altas temperaturas la larva entrará en Dauer hasta que las condiciones sean las correctas para volver a seguir su desarrollo, pasando directamente a L4 sin pasar por las fases L2 ni L3. En este estadio

⁵² La diapausa facultativa es un estado fisiológico en el que organismo se inactiva debido a ciertos factores ambientales desencadenantes. Este estadio llega a su fin con la llegada de un estímulo simbólico que indique que la condición desencadenante ha desaparecido. Por lo tanto, este estadio es una resistencia a condiciones ambientales adversas que permite la supervivencia del individuo.

son capaces de sobrevivir de cuatro a ocho veces más de la esperanza de vida normal de estos animales (Wolkow & Hall, 2015).

Durante el desarrollo también se producen determinados cambios a nivel metabólico. *C. elegans* generalmente almacena la energía en forma de lípidos, y en menor medida en forma de carbohidratos, principalmente glucógeno, aunque también en forma de glucosa y trehalosa (Braeckman, Houthoofd, & Vanfleteren, 2009). Los embriones y las larvas L1 usan como principal ruta metabólica el ciclo del glioxilato, una ruta anaplerótica⁵³ muy importante en este organismo, ya que les permite usar los lípidos almacenados como fuente de energía y para la producción de carbohidratos. A diferencia de las plantas donde éste se produce en orgánulos específicos que son los glioxisomas, en *C. elegans* parece darse en las mitocondrias o al menos con su colaboración (Erkut, Gade, Laxman, & Kurzchalia, 2016). A partir del estadio larvario L2, debido al aumento de los requerimientos energéticos, se va incrementando el consumo de oxígeno y la producción de energía al hacerse más activa la respiración aeróbica vía ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa, mientras decae la actividad del ciclo del glioxilato. En el caso de las larvas Dauer no llega a producirse esta transición, ya que con el fin de reducir el gasto energético suprimen las actividades metabólicas que consumen mucha energía, por lo que la principal ruta activa sigue siendo el ciclo del glioxilato para sobrevivir consumiendo las reservas energéticas disponibles. Finalmente, durante la vida adulta muchos de los parámetros metabólicos comienzan a disminuir de manera exponencial hasta su muerte (Braeckman et al., 2009)

C. elegans es fácil de mantener en el laboratorio en placas de agar o en cultivos líquidos usando *Escherichia coli* como fuente de alimento. El estadio Dauer permite que las estirpes continúen vivas durante varios meses incluso en condiciones adversas. Asimismo, los huevos y larvas L1 de los gusanos pueden mantenerse congelados en nitrógeno líquido de manera indefinida (Stiernagle, 2006). Su corto ciclo de vida, junto con su gran capacidad para reproducirse, permiten obtener un gran número de individuos en el estadio deseado en poco tiempo. La autofecundación de los hermafroditas hace que los individuos homocigotos generen una progenie genéticamente idéntica, facilitando así los estudios genéticos. Por otro lado, se pueden obtener mutantes en diferentes genes que son viables la mayoría de las veces. Además, el apareamiento con los machos facilita el aislamiento y mantenimiento de estirpes mutantes, así como el paso de mutaciones entre

⁵³ Las rutas anapleróticas son aquellas que producen intermediarios del ciclo de Krebs.

estirpes (Corsi et al., 2005). El hecho de conocer cada una de sus células y su localización permite que se lleven a cabo técnicas como la ablación láser de neuronas específicas⁵⁴, técnica que es de gran complejidad en otros organismos. Esto ha permitido determinar la función de algunos tipos neuronales como las involucradas en la alimentación, locomoción, mecanosensación o quimiosensación (Bargmann & Avery, 1995). Estas observaciones junto al hecho de que se conozca completamente su genoma, el alto grado de homología con el humano, y la simple anatomía y comportamiento del nematodo, hacen de *C. elegans* un organismo modelo de gran utilidad para el estudio de los mecanismos neurobiológicos y neurofisiológicos básicos, así como su posible traslacionalidad a humanos.

Sistema nervioso de *C. elegans*

El sistema nervioso de *C. elegans* está constituido por 302 neuronas y 56 células gliales. El sistema nervioso central del nematodo consiste principalmente en un neuropilo⁵⁵ con forma de anillo que rodea el cuello del músculo faríngeo y recibe el nombre de anillo nervioso o cerebro circumoral (Figura 27). Éste está compuesto mayoritariamente por axones y dendritas de células localizadas en la región anterior o posterior al anillo nervioso cuyos somas se encuentran empaquetados en ganglios (Schafer, 2016). La mayoría de las neuronas de *C. elegans* se sitúan en la cabeza organizadas alrededor de la faringe, estando dotadas de abundantes receptores sensoriales, principalmente mecanosensoriales y quimiosensoriales, con gran parte de las terminaciones cerca de la boca (White, Southgate, Thomson, & Brenner, 1976). Luego, desde la cabeza a la cola se encuentra el cordón nervioso ventral que recorre longitudinalmente todo el cuerpo del gusano por la línea media ventral del cuerpo, cuyos componentes regulan numerosos comportamientos entre los que se encuentran los relacionados con los sistemas motores (Schafer, 2016). Éste está formado por numerosos cuerpos celulares, principalmente de motoneuronas⁵⁶, y procesos, tanto axones como dendritas, muchos de los cuales dirigidos hacia el anillo nervioso, donde se producirán

⁵⁴ La ablación láser es una técnica que permite eliminar neuronas específicas de *C. elegans in vivo*.

⁵⁵ El neuropilo es una estructura en la que se localizan una gran cantidad de terminales axónicos, dendritas y células gliales.

⁵⁶ En relación con su función general la mayoría de las neuronas se pueden clasificar en: neuronas sensoriales, interneuronas y motoneuronas. Las neuronas sensoriales son las que reciben la información sensorial iniciando las vías aferentes, las interneuronas son las intermediarias de la información permitiendo la transmisión interna de la información al conectar con distintas neuronas, y las motoneuronas son las que envían la información eferente hacia las células musculares en las uniones neuromusculares.

sinapsis con otras neuronas. Por otro lado, estas proyecciones también llegan mediante comisuras circunferenciales a la línea media dorsal donde se constituye el cordón nervioso dorsal. Éste es más simple que el ventral, dado que está formado sólo por procesos entre los que se encuentran los de las motoneuronas que inervan los músculos de la zona dorsal y algunas interneuronas (Schafer, 2016; White et al., 1976).

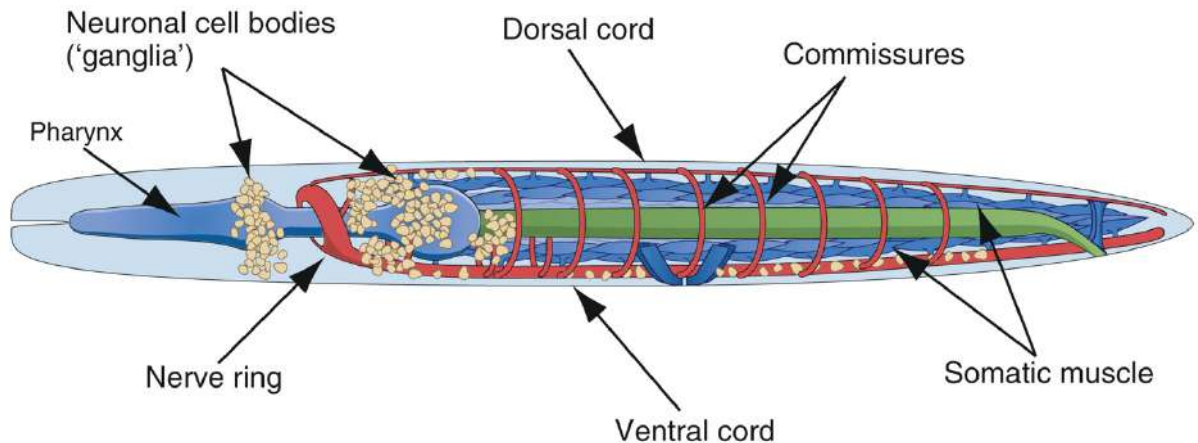


Figura 27. Descripción general del sistema nervioso de los nematodos. El neuropilo formado por el anillo nervioso y los cordones ventral y dorsal se muestra en rojo, los ganglios formados por cuerpos celulares en amarillo, los músculos en azul y el tubo digestivo en verde. Imagen tomada de (Schafer, 2016).

Neurotransmisión en *C. elegans*

C. elegans usa como neurotransmisores principalmente la acetilcolina, GABA, glutamato, dopamina, serotonina, octopamina y tiramina (Figura 28), así como diferentes neuropéptidos. No obstante, posiblemente existan algunos otros para los cuales aún no se han descubierto genes ortólogos a los de humano involucrados en sus respectivas rutas metabólicas (Hobert, 2013). Los tres mayores sistemas que constituyen la mayor parte de la neurotransmisión en el gusano son en primer lugar la acetilcolina, seguida por el glutamato y GABA (Serrano-Saiz et al., 2017). Las rutas metabólicas de los diversos neurotransmisores se encuentran altamente conservadas a lo largo de la filogenia. La identidad de este tipo de neuronas viene especificada por un grupo de genes que controlan la producción de diferentes enzimas implicadas en la biosíntesis, el empaquetado en vesículas sinápticas para su posterior liberación y la recaptación tras su liberación en caso de quedarse libre en el espacio sináptico. Como se ha mencionado anteriormente, en el caso de las monoaminas, a excepción de determinadas diferencias, estas vías se encuentran altamente conservadas en la mayoría de las especies animales (Flames & Hobert, 2011). Una diferencia interesante es el hecho de que los invertebrados no poseen

las enzimas dopamina-β-hidroxilasa y feniletanolamina-N-metiltransferasa, lo que impide transformar el aminoácido tirosina en adrenalina y noradrenalina. Sin embargo, estos organismos presentan enzimas específicas de invertebrados que permiten transformar la tirosina en octopamina y tiramina que son considerados funcionalmente equivalentes a estos. Ambos están involucrados en la respuesta de lucha o huida⁵⁷ en *Drosophila*, que es regulada por el sistema adrenérgico en vertebrados (Roeder, 2005); mientras que en *C. elegans*, la octopamina y tiramina se encuentran involucrados en comportamientos como la respuesta de escape, el bombeo faríngeo o la puesta de huevos (Chase & Koelle, 2007; Flames & Hobert, 2011).

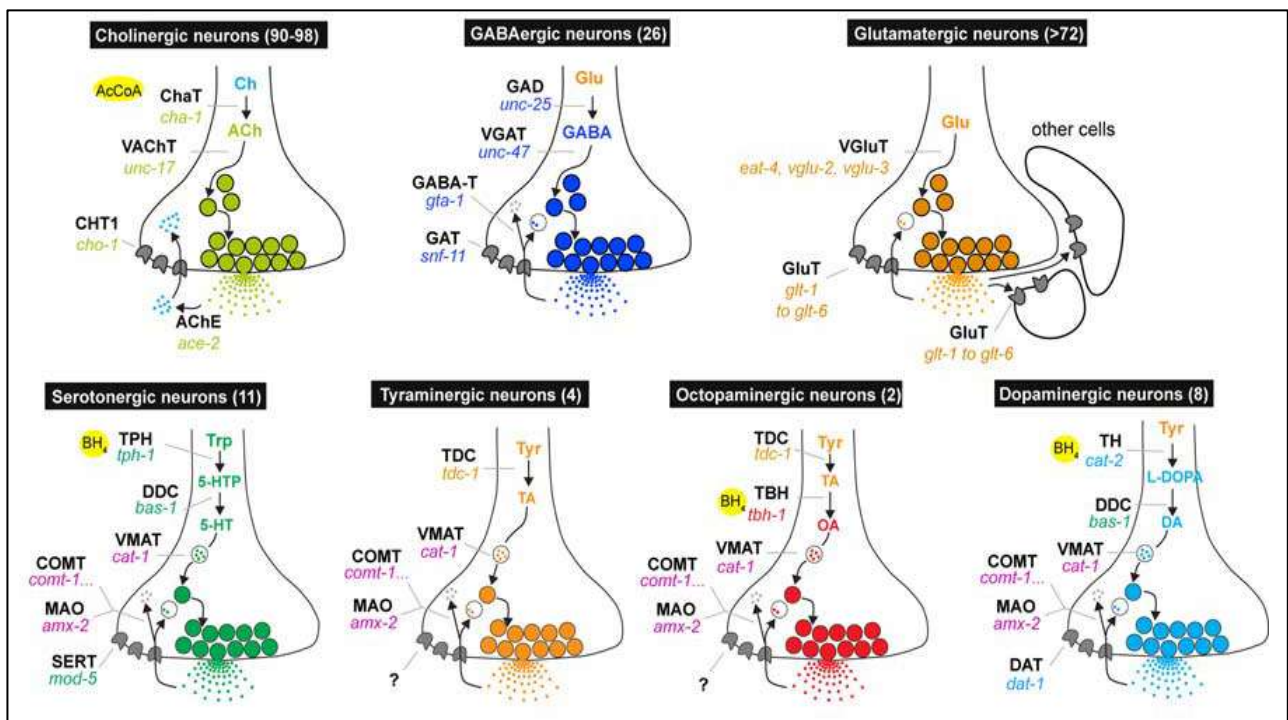


Figura 28. Rutas de los neurotransmisores en *C. elegans*. En esta imagen se muestran las principales enzimas de *C. elegans* involucradas en la biosíntesis, almacenamiento, liberación y degradación de los diferentes neurotransmisores, aunque algunos de estos pasos aún no se conocen en profundidad. El número entre paréntesis que aparece junto al nombre de la neurona que sintetiza un determinado neurotransmisor indica el número de neuronas de ese tipo que existen. Los círculos amarillos indican los cofactores necesarios para que determinadas enzimas puedan catalizar ese paso de la síntesis. Imagen tomada de (Hobert, 2013).

En función del tipo de neurotransmisor existen diferentes enzimas para su degradación. En el caso de la acetilcolina la enzima encargada es la acetilcolinesterasa

⁵⁷ La respuesta de lucha o huida se produce ante la percepción de una amenaza por un organismo. En este momento el sistema nervioso simpático del animal manda señales haciendo que se liberen diversas hormonas para preparar al organismo para luchar o huir.

para la cual en *C. elegans* existen cuatro genes diferentes: *ace-1*, *ace-2*, *ace-3* y *ace-4* (Hobert, 2013; Loer & Rand, 2020). Entre estos, los dos componentes principales son *ace-1* y *ace-2*, ya que aunque en el caso de mutantes simples no muestran anormalidades detectables, los dobles mutantes muestran una locomoción descoordinada (Treinin & Jin, 2020). Esta enzima se expresa tanto en algunas neuronas colinérgicas como en otros tipos celulares como las células musculares de la pared del cuerpo y algunas neuronas no colinérgicas, dado que es secretada al espacio sináptico. Es allí donde se encargará de hidrolizar la acetilcolina, liberando la colina para que pueda ser reabsorbida por la neurona presináptica para sintetizar de nuevo el neurotransmisor (Pereira et al., 2015).

En el caso de GABA su vía de degradación depende de dos enzimas, la GABA transaminasa y la succínico semialdehído deshidrogenasa. Para ambas existen genes que codifican estas proteínas en *C. elegans*, *gta-1* y *alh-7* respectivamente (Loer & Rand, 2020). No obstante, su función no se ha analizado aún, aunque su distribución en el gusano parece ser similar a la que se da en humanos (Gendrel, Atlas, & Hobert, 2016).

Por otro lado, en los sistemas monoaminérgicos existen dos principales enzimas encargadas de la degradación que son MAO y COMT. En el caso de MAO, se han encontrado tres proteínas similares en *C. elegans*: AMX-1, AMX-2 y AMX-3. Éstas comparten una similitud de un 35-40% y ciertas propiedades estructurales y funcionales con la MAO-A y MAO-B humanas. Entre estas, AMX-2 es la más estrechamente relacionada con MAO de humanos (Schmid et al., 2015) y la principal involucrada en la degradación de serotonina en *C. elegans*; mientras que AMX-1 parece ser una histona demetilasa y AMX-3 parece ser más similar a una poliamina oxidasa (J. Wang et al., 2017). En referencia a COMT, existen cinco genes en este nematodo con esta supuesta función: *comt-1*, *comt-2*, *comt-3*, *comt-4* y *comt-5*. Aunque se ha demostrado que su inhibición mediante la tolcapona, al igual que la seleginina en el caso de MAO, produce un aumento de dopamina por lo que parece existir actividad COMT en *C. elegans* (Schumacher et al., 2015), aunque aún no se ha caracterizado ninguna de las proteínas codificadas por estos genes (Loer & Rand, 2020). Estas proteínas muestran más homología con COMTD1 (*COMT-Domain containing protein 1*) que con COMT de humano, y son más similares a las O-metiltransferasas de plantas y bacterias como la cafeato-O-metiltransferasa o la cafeoil CoA-O-metiltransferasa (Loer & Rand, 2020). Asimismo, cuando se realiza una comparación entre COMT de humanos con COMT-4 de *C. elegans*, por ejemplo, se observa que los principales sitios de unión para los ligandos

de COMT se encuentran conservados (Rodríguez-Ramos, Gámez-del-Estal, Porta-de-la-Riva, Cerón, & Ruiz-Rubio, 2017). Por lo tanto, basándose en estas similitudes con otras enzimas, es probable que al menos alguna de estas COMT esté involucrada en la degradación de catecolaminas.

Locomoción en *C. elegans*

C. elegans muestra multitud de comportamientos regulados por el sistema nervioso entre los que se destaca la locomoción. La locomoción es un comportamiento animal fundamental mediante el cual los animales son capaces de autopropulsarse con el fin de conseguir alimento, huir de sus depredadores, buscar mejores condiciones ambientales u otros fines que requieran el movimiento del animal para su consecución (Gjorgjieva, Biron, & Haspel, 2014). *C. elegans* se mueve a través de la creación de *body bends* dorsoventrales en contra de la dirección de la locomoción dando lugar a un patrón sinusoidal de movimiento. La forma de esta oscilación cambiara en función del ambiente en el que se encuentre el gusano. Así podemos distinguir entre un movimiento con una longitud de onda en forma de C que se observa en medios líquidos con poca densidad, lo que se denomina *swimming* (Figura 29), y otro con una longitud de onda más corta en forma de S que se observa en medios densos como la superficie del agar, denominado *crawling* (Pierce-Shimomura et al., 2008). No obstante, estas dos formas de movimiento no son cualitativamente diferentes, sino que la forma en C no es más que la forma extrema de la forma en S con una longitud de onda mayor que el cuerpo del gusano (Berri, Boyle, Tassieri, Hope, & Cohen, 2009), tratándose en ambos casos de un comportamiento direccional no aleatorio (Pierce-Shimomura et al., 2008). Por lo tanto, un único programa motor es moldeado mediante un *feedback* propioceptivo de la interacción entre el cuerpo y el ambiente, con una transición gradual de la frecuencia y longitud de onda en función de medio en el que se encuentre el gusano (Lebois et al., 2012). A la hora de regular este mecanismo las monoaminas tienen un rol importante, especialmente en medios cambiantes como es el ambiente natural, ya que la dopamina induce *crawling* en ambientes poco densos mientras que la serotonina induce *swimming* en líquidos poco profundos (Vidal-Gadea et al., 2011), por lo que parece que éstas modulan la propiocepción y el programa motor mediante la mediación de la percepción de las propiedades de los estímulos mecánicos del ambiente (Gjorgjieva et al., 2014).

Asimismo, la dopamina también está involucrada en el descenso de la tasa de locomoción cuando los gusanos encuentran una fuente de alimento, lo que se conoce como respuesta lenta basal o BSR (del inglés, *Basal Slowing Response*) (Sawin, Ranganathan, & Horvitz, 2000); así como la serotonina está involucrada en que los animales que han estado exentos de comida durante un tiempo y encuentran una fuente de alimento disminuyen aún más su tasa de locomoción que la BSR, lo que se conoce como respuesta lenta aumentada o ESR (del inglés, *Enhanced Slowing Response*) (Sawin et al., 2000).

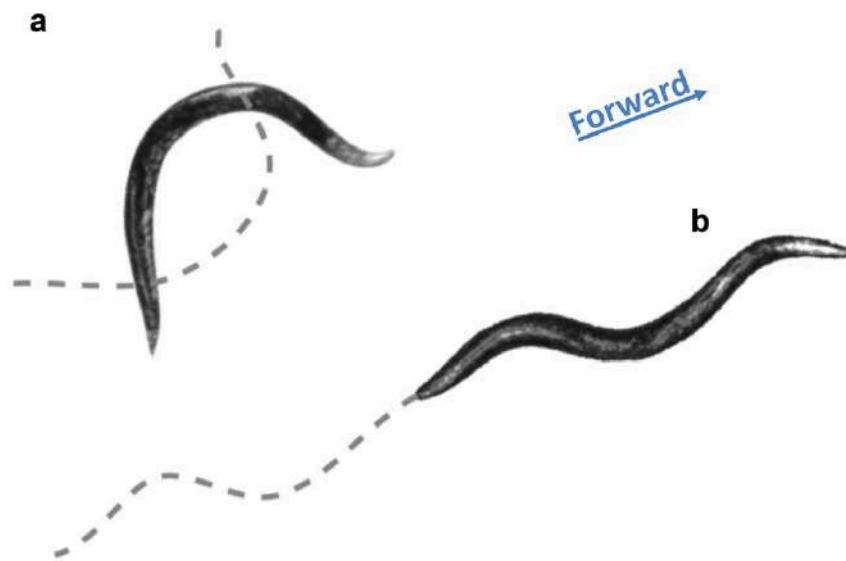


Figura 29. Comportamientos motores de *C. elegans*. Posturas corporales de *C. elegans* hermafroditas adultos durante (a) *swimming* y (b) *crawling*. Imagen tomada de (Gjorgjieva et al., 2014).

Por otro lado, el movimiento de *C. elegans* puede ser subdividido en cuatro categorías diferentes sin tener en cuenta la dirección, pudiendo mantenerse cada una de éstas sólo durante varios segundos. Así se encuentran la locomoción *forward* (hacia adelante), que consiste en la propagación de *body bends* dorsoventrales que, partiendo de la cabeza, van desde la región anterior hasta la región posterior del cuerpo; la locomoción *backward* (hacia atrás) que se produce de forma inversa, donde los *body bends* dorsoventrales se propagan desde la región posterior a la región anterior; el *dwelling*, que consiste en una gran variedad de *body bends* dorsoventrales sin ninguna dirección específica; y finalmente la *quiescencia* o ausencia total de movimiento (Gjorgjieva et al., 2014; Nagy et al., 2013). Sin embargo, existe aún controversia acerca de si alguna o todas las categorías correspondientes a estos microestados son unidades discretas del comportamiento o por el contrario son resultado de un continuo de comportamientos

ajustables. De hecho, se han observado determinados macroestados que pueden persistir durante más de una hora como el *active wakefulness* o vigilia activa, donde domina la locomoción *forward* pero incluye intervalos de locomoción *backward* y *dwelling*, o el *quiet wakefulness* o vigilia tranquila, dominado por *dwelling* pero también aparecen intervalos de locomoción dirigida (Nagy et al., 2013). Por lo que a la hora de analizar la locomoción deben tenerse en cuenta el movimiento tanto en cortos como en largos periodos (Gjorgjieva et al., 2014).

Mecanismo neuronal de la locomoción

Existen distintos sistemas motores que varían en complejidad en función del comportamiento en el que estén involucrados, estando en todos implicadas distintas neuronas y células musculares. Entre las células musculares de *C. elegans* se distinguen dos tipos: las estriadas oblicuamente con múltiples sarcómeros, denominadas también somáticas, y las no estriadas o también llamadas de sarcómero único, siendo las primeras mucho más abundantes que las segundas con un total de 95 células divididas en 16 en la cabeza, 16 en el cuello y 63 en el resto del cuerpo (Altun & Hall, 2009c). Éstas son células musculares de la pared del cuerpo⁵⁸ con forma romboide situadas bajo la hipodermis que sólo se contraen longitudinalmente, no existiendo musculatura circular, y que se encuentran organizadas en cuatro bandas o cuadrantes marcadas por los cuatro cordones hipodérmicos con dos hileras de células cada uno dispuestas por pares escalonados (Figura 30) (Altun & Hall, 2009d). Además, a diferencia de otros organismos, en lugar de las neuronas mandar sus axones para alcanzar las células musculares, las células musculares de la pared del cuerpo de *C. elegans* presentan unas pequeñas extensiones llamadas brazos musculares⁵⁹ en las que se producirán las sinapsis con las motoneuronas (Altun & Hall, 2009c).

⁵⁸ La pared del cuerpo es el tubo externo que rodea al animal que está formado por cutícula, hipodermis, músculos y nervios.

⁵⁹ Los brazos musculares son proyecciones citoplasmáticas de las células musculares hacia los cordones ventral y dorsal, donde se producirán las uniones neuromusculares. Esto es diferente a lo que ocurre en la mayoría de las especies animales, donde son las neuronas las que envían sus axones hacia las células musculares.

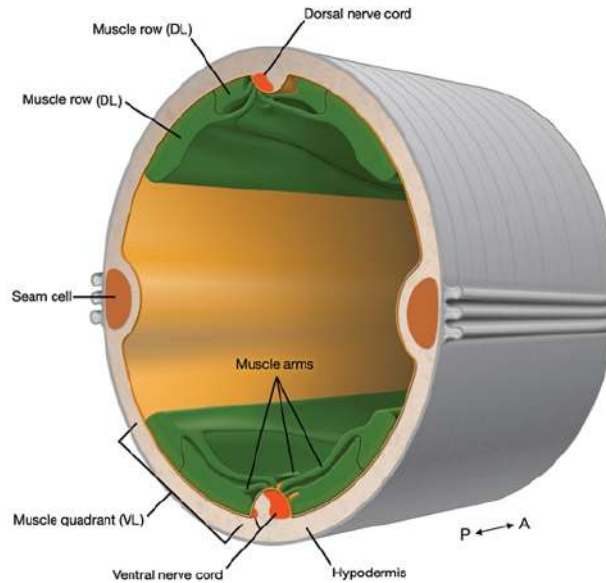


Figura 30. Diagrama de una sección transversal del cuerpo. En esta imagen se puede observar como los músculos de la pared del cuerpo se encuentran organizados en cuatro cuadrantes con dos filas de células cada uno, y como las diferentes células musculares envían sus brazos musculares al cordón nervioso más cercano. Imagen tomada de (Altun & Hall, 2009c).

El movimiento en función de las señales ambientales es de gran importancia para la supervivencia del animal. *C. elegans* generalmente se mueve hacia adelante, aunque en ocasiones se muestran episodios de ir hacia atrás como respuesta a algún estímulo sensorial (Tolstenkov et al., 2018). La conducción del movimiento del animal desde la cabeza hacia un estímulo atrayente o huyendo de un estímulo aversivo, es fruto de la interacción entre el sistema sensorial y el sistema motor (He Liu et al., 2018). En *C. elegans*, esta conducción se produce por las células musculares de la región más anterior, 20 en total entre la cabeza y parte del cuello, ya que éstas pueden girar libremente respecto al eje antero-posterior al estar inervadas de manera independiente por motoneuronas del anillo nervioso (Gjorgjieva et al., 2014). Las motoneuronas que inervan esta musculatura son las RIM, RIV, RMF, RMG y RMH todas simétricas bilaterales; las RME, SMB, SMD y URA con cuatro células en cada clase; y las RMD e IL1 con seis en cada clase; siendo algunas de éstas también neuronas sensoriales. Entre éstas, las IL1, RMF, RMH y URA inervan sólo la cabeza; las RIM, RIV y RMG sólo el cuello; y sólo las RMD, RME, SMB y SMD inervan ambas partes (White, Southgate, Thomson, & Brenner, 1986). Aunque se sabe que estas motoneuronas son las que están involucradas en la conducción del movimiento desde la cabeza, aún no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual el animal dirige y mantiene su movimiento para acercarse o alejarse de los estímulos

percibidos (White, 2018). En este contexto, un modelo computacional ha descrito que las neuronas SMD y RMD parecen ser suficientes para dirigir las ondulaciones dorsoventrales de la cabeza y el cuello, que mediante propiocepción se propagarían al resto del cuerpo (E. J. Izquierdo & Beer, 2018); sin embargo, las neuronas SMD por sí solas parecen ser necesarias y suficientes para generar la locomoción *forward* desde la cabeza (Yeon et al., 2018). Por otro lado, las SMB y RME actuarían moderando la amplitud de la onda en la cabeza (White, 2018).

Las neuronas colinérgicas SMD son propioceptoras que mediante los canales TRP-1 y TRP-2 del tipo TRPC, participan en la detección de la curvatura de la cabeza y el cuello, e integran dicha información junto con la de la curvatura del cuerpo (Figura 31) (Yeon et al., 2018). Además, otros estudios han mostrado que también regulan la actividad de otras interneuronas como es el caso de las motoneuronas RME gabaérgicas, en las que existe una regulación bidireccional por la que las SMD activan las neuronas RME y a su vez estas últimas inhiben las SMD, con lo que se regula la amplitud de la onda en la cabeza (Shen et al., 2016). Por lo tanto, las neuronas SMD tienen dos roles en la locomoción de la cabeza, por un lado, regulan la dirección mediante la contracción directa del músculo; y, por otro lado, modulan la amplitud de la curvatura de la cabeza regulando la actividad de otras neuronas (Yeon et al., 2018).

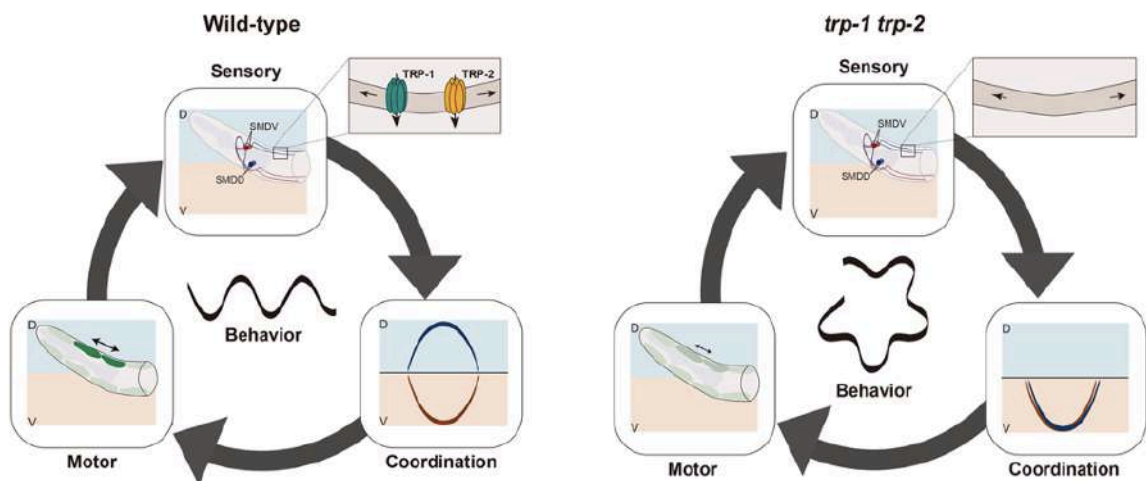


Figura 31. Modelo de las funciones de *trp-1* y *trp-2* en las motoneuronas SMD para regular el ángulo de giro durante la locomoción *forward*. Las SMD dorsales y ventrales se encuentran conectadas mediante uniones tipo gap y se activan sincrónicamente en función de la curvatura ventral de la cabeza y el cuello detectado por los receptores TRP-1 y TRP-2 presentes en las neuronas SMD dorsales. Estas mismas neuronas integran la información de la curvatura de la cabeza y el cuerpo y regulan la contracción de los músculos de la cabeza. El circuito regulado por las SMD dorsales está separado del regulado por las SMD ventrales organizándose para que el animal pueda conducir la locomoción en línea recta. La ablación de las SMD dorsales o las ventrales

resulta en una locomoción cíclica ventral o dorsal, respectivamente. A la izquierda puede observarse como en la estirpe silvestre la locomoción se da en línea recta gracias a este mecanismo, mientras que a la derecha puede observarse como cuando se eliminan los receptores TRP-1 y TRP-2 se produce una locomoción circular ventral. Imagen modificada de (Yeon et al., 2018).

Las motoneuronas glutamatérgicas RMD también son postsinápticas a las SMD o están conectadas con ellas mediante uniones tipo gap (Shen et al., 2016). Éstas son las motoneuronas de la cabeza que más información sensorial reciben al estar conectadas sinápticamente con numerosas neuronas sensoriales (White, 2018). Tanto las SMD como las RMD mandan información a las interneuronas glutamatérgicas RIA (Hendricks & Zhang, 2013). A la hora de conducir el movimiento, las RIA integran tanto información sensorial como información propioceptiva sobre el movimiento en la cabeza para regular la locomoción en curso y señalar en qué zona se encuentra el estímulo. Luego envían dicha información a las motoneuronas SMD y RMD para que regulen el movimiento, dirigiendo así la trayectoria de la locomoción hacia la orientación deseada (Figura 32) (He Liu et al., 2018; Ouellette, Desrochers, Gheta, Ramos, & Hendricks, 2018).

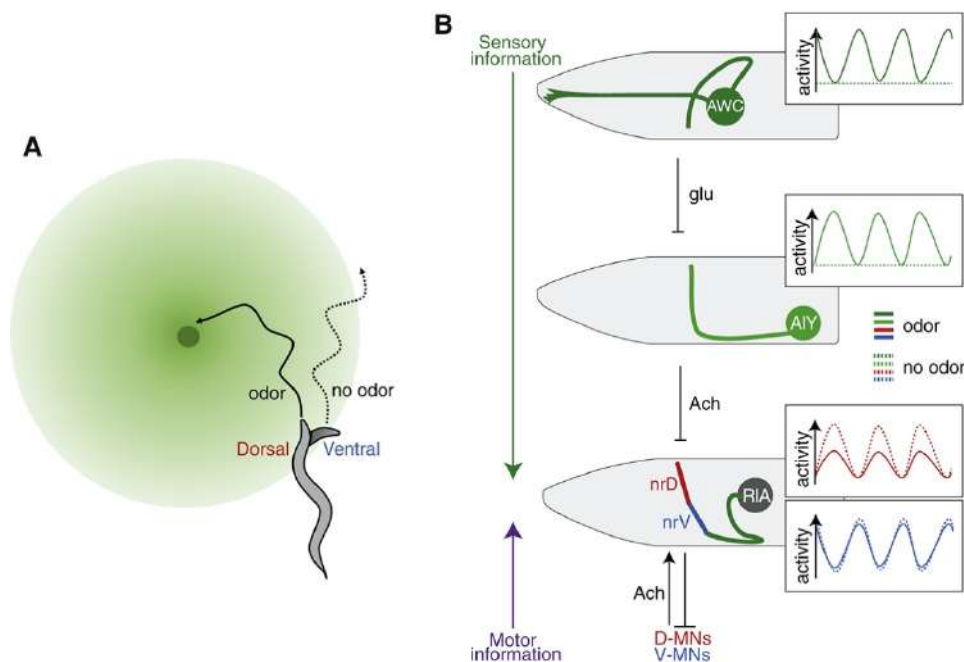


Figura 32. Integración sensoriomotora durante la locomoción guiada por estímulos olfatorios. A) En el caso de existir un estímulo olfatorio atrayente, el nematodo se dirige hacia él (línea continua), mientras que si no existe el gusano continúa hacia adelante (línea discontinua). B) El estímulo es detectado por las neuronas AWC, mostrando cambios oscilatorios cuando el gusano mueve la cabeza hacia la dirección de la fuente del olor o a la contraria. AWC libera glutamato que inhibe las AIY, que a su vez mediante acetilcolina suprimen las RIA. Las RIA tienen un sólo axón no ramificado, formado por una región proximal en forma de lazo (verde) donde reciben la información de diferentes neuronas sensoriales e interneuronas de capas superiores, y una región distal en forma de

anillo que contiene dos dominios, uno ventral nrV (azul) y otro dorsal nrD (rojo), conectados de manera recíproca con las motoneuronas de la cabeza. La información sensorial y motora es integrada en las RIA, transmitiendo la información desde los dominios nrV y nrD hacia las motoneuronas reduciendo la curvatura dorsal y ventral de la cabeza, respectivamente. De esta manera, la asimetría en la información integrada en ambos dominios hace de guía de la locomoción. En el caso de un estímulo localizado en la región dorsal, conlleva la inhibición del dominio nrD, desinhibiendo las motoneuronas dorsales y reduciendo la curvatura ventral, por lo que se dirige el movimiento hacia la zona dorsal; ocurriendo lo contrario cuando el estímulo está localizado en la región ventral. Imagen tomada de (H. S. Kaplan & Zimmer, 2018).

Por otro lado, el impulso se produce gracias a la curvatura dorsoventral del cuerpo. A diferencia de las otras, las 75 células musculares restantes que van desde el cuello a la cola envían sus brazos musculares al cordón nervioso más cercano donde harán sinapsis con varias motoneuronas (Gjorgjieva et al., 2014). Estas motoneuronas se dividen en ocho clases diferentes, cuatro que inervan los músculos ventrales, 12 VA, 11 VB, 6 VC y 13 VD, y otras cuatro que inervan los músculos dorsales, 11 AS, 9 DA, 7 DB y 6 DD. Dentro del cordón nervioso ventral se encuentran los somas de las motoneuronas que inervan tanto los músculos del cuerpo ventrales como dorsales. Mientras que los músculos ventrales se encuentran próximos a sus núcleos, para inervar los músculos dorsales se crean unas comisuras donde los axones viajan desde el cordón nervioso ventral rodeando el gusano bajo los músculos hasta alcanzar el cordón nervioso dorsal (White et al., 1976).

El patrón sinusoidal de locomoción se produce mediante un balance entre la contracción de la musculatura de un lado, debido a la excitación de las células musculares por las motoneuronas colinérgicas, y la relajación de la región contralateral, mediante la inhibición de las células musculares del lado opuesto por las motoneuronas GABAérgicas, recibiendo cada brazo muscular señales de ambos tipos de neuronas (Figura 33) (Pinan-Lucarré et al., 2014). Existen dos tipos de motoneuronas colinérgicas, A y B, cada una con dos subclases, DA y DB que inervan la región dorsal, y VA y VB que inervan la región ventral; de igual manera las motoneuronas GABAérgicas D se subdividen en VD y DD en función de si inervan la región ventral o la dorsal, respectivamente (Zhen & Samuel, 2015). Las motoneuronas A y B forman uniones musculares excitatorias con cuatro o seis células musculares en función de si son ventrales o dorsales respectivamente, controlando las A la locomoción *backward* y las B la locomoción *forward*. Las motoneuronas B también presentan uniones tipo gap con neuronas adyacentes de su clase, las DA forman uniones tipo gap con la neurona VA anterior y con la AS posterior. Además, se forman otras sinapsis aunque en menor medida

de DB a AS y DD, de VB a VA y VD, de DA a DB y DD, y de VA a VD (Gjorgjieva et al., 2014).



Figura 33. Movimiento sinusoidal de *C. elegans*. El gusano se desplaza mediante un movimiento sinusoidal creado al alternar la contracción y relajación de la musculatura ventral y dorsal. De esta manera, la curvatura ventral se produce cuando las células musculares ventrales se contraen, mientras que las células musculares dorsales se relajan. En el caso de la curvatura dorsal se produce a la inversa, contrayéndose los músculos dorsales y relajándose los ventrales. Imagen modificada de (Wen et al., 2012).

Las motoneuronas D están conectadas por uniones tipo gap con las neuronas adyacentes de su clase y además forman uniones neuromusculares inhibitorias con las células musculares. Las D reciben señales de las A y B, en concreto cada VA y VB inerva a una DD y cada DA y DB dos VD. Al activarse producen una inhibición cruzada dorsoventral al inervar las motoneuronas colinérgicas y células musculares del lado opuesto. Asimismo, las motoneuronas DD también inervan las VD, y éstas a las VA y VB cercanas. Así, cuando se contrae la musculatura de la región ventral por las VB o VA, se relaja la de la región dorsal por la inhibición de DB o DA y las células musculares dorsales por la acción de las DD y viceversa, lo que da lugar al movimiento sinusoidal característico (Figura 34) (White et al., 1976). Esta inhibición cruzada parece más un mecanismo modulador que un mecanismo estrictamente necesario para la locomoción en el adulto, ya que ni la eliminación de las motoneuronas D ni la supresión de la síntesis de GABA eliminan por completo la locomoción del adulto (Gjorgjieva et al., 2014; Zhen & Samuel, 2015). Aunque no se puede decir lo mismo en las larvas L1 en las que las únicas motoneuronas existentes son las DA, DB y DD, donde la ablación de DD afecta significativamente al movimiento en ambas direcciones (Chalfie et al., 1985).

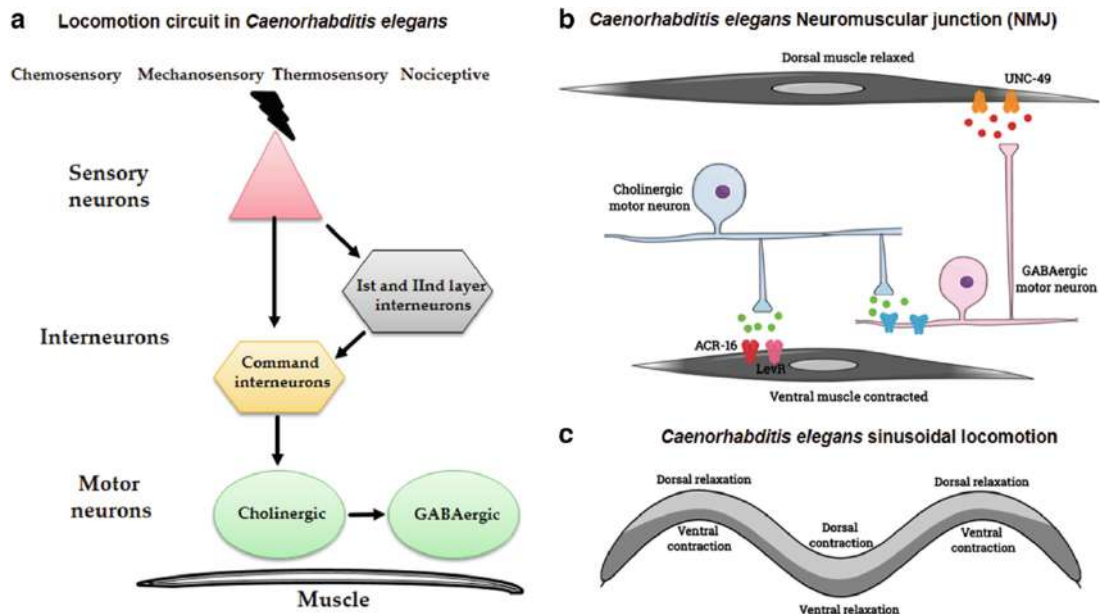


Figura 34. Esquema del circuito locomotor de *C. elegans*. A) Diferentes estímulos son detectados por las neuronas sensoriales y son procesados e integrados por distintas interneuronas, ya sea directamente en las interneuronas comando o en otras de capas superiores. Las interneuronas comando usan dicha información para decidir hacia donde dirigir la locomoción, transmitiendo esta información a las motoneuronas colinérgicas que se coordinarán con las motoneuronas GABAérgicas inervando los músculos dorsales y ventrales para producir el movimiento sinusoidal que dará lugar a la locomoción *forward* o *backward*. B) Modelo de inhibición cruzada, donde la motoneurona colinérgica actúa a la vez sobre el músculo ventral contrayéndolo y sobre la motoneurona GABAérgica que actúa a su vez sobre el músculo dorsal relajándolo. C) El resultado de este mecanismo es una serie de ondas de contracción-relajación a lo largo del cuerpo que dirigen la locomoción en *C. elegans*. Imagen tomada de (Thapliyal & Babu, 2018).

Las motoneuronas A y B están conectadas a cinco pares de interneuronas premotoras colinérgicas conocidas como interneuronas comando que son: AVB, PVC, AVA, AVD y AVE. Estas interneuronas comando, además de estar conectadas entre sí, reciben e integran multitud de señales procedentes de neuronas sensoriales y otras interneuronas de capas superiores para dirigir la locomoción (Figura 34). La activación de estas neuronas depende de las señales tanto internas como externas que reciben, así como de un componente estocástico de gran importancia en la búsqueda aleatoria de alimento cuando éste esté distribuido aleatoriamente e indetectable a cierta distancia (W. M. Roberts et al., 2016). Las AVA, AVD y AVE regulan la locomoción *backward* al inervar las motoneuronas A y las neuronas AVB y PVC regulan la locomoción *forward* al inervar las motoneuronas B (Figura 35); no obstante, las motoneuronas D no reciben aferencias de ninguna de éstas (Y. Zheng, Brockie, Mellem, Madsen, & Maricq, 1999). Entre éstas,

las AVA y AVB parecen ser las más importantes para que se dé una correcta locomoción (Chalfie et al., 1985), siendo éstas las que más uniones tipo gap presentan con las motoneuronas A y B respectivamente (Kawano et al., 2011). Las interneuronas de ambos circuitos se regulan entre sí de manera recíproca para así regular la estabilización o el cambio en la dirección hacia la que se da la locomoción. Aunque no se conoce con exactitud cómo se da la inhibición cruzada entre las interneuronas involucradas en ambos tipos de locomoción, se ha propuesto que otras neuronas premotoras como las RIM podrían estar involucradas en este proceso al estar conectadas con ambos tipos de interneuronas (Zhen & Samuel, 2015). La información integrada viaja desde las interneuronas a las neuronas motoras, permitiendo el cambio de una locomoción a otra. De esta manera, las motoneuronas B se encuentran más activas que las A durante la locomoción *forward*, mientras que en la locomoción *backward* ocurre lo contrario. En este cambio de locomoción son necesarias las uniones tipo gap UNC-7 y UNC-9 entre las motoneuronas A y las interneuronas AVA y en menor medida con las B y las AVB, existiendo un sesgo hacia una locomoción *forward* continua (Kawano et al., 2011).

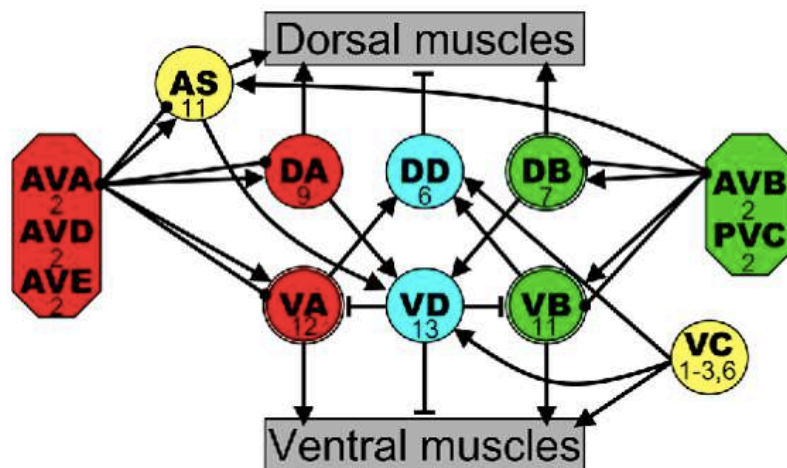


Figura 35. Conectoma simplificado del circuito motor. Las interneuronas comando AVB y PVC inervan las motoneuronas B involucradas en la locomoción *forward* mediante uniones tipo gap y colinérgicas, respectivamente. Por otro lado, las interneuronas AVA, AVD y AVE inervan mediante uniones tipo gap y colinérgicas las motoneuronas A involucradas en la locomoción *backward*. Además, las motoneuronas AS están inervadas por ambos grupos de interneuronas. Las motoneuronas DA, DB y AS forman sinapsis colinérgicas excitatorias con los músculos dorsales, mientras que las VA, VB y VC la forman con los músculos ventrales. Por otro lado, las motoneuronas DD y VD forman sinapsis GABAérgicas inhibitorias con los músculos dorsales y ventrales, respectivamente. Asimismo, las diferentes interneuronas se encuentran interconectadas para regular la locomoción. Con el fin de simplificar el modelo, las interneuronas se han agrupado en función de la locomoción que regulan y no se muestran las interacciones entre las distintas interneuronas. Las interneuronas se encuentran representadas con hexágonos, las motoneuronas con círculos y los músculos con rectángulos. Las flechas

indican sinapsis excitatorias, las líneas con forma de T sinapsis inhibitorias y los círculos sólidos uniones tipo gap. Imagen modificada de (Haspel, O'Donovan, & Hart, 2010).

A pesar de su gran importancia para que se dé la locomoción, algunos experimentos han mostrado que la ablación de las interneuronas comando reduce el tipo de locomoción principal que regulan, pero no consigue eliminarlo. Incluso con la ablación de todas las interneuronas comando sigue dándose algo de locomoción *forward* y *backward*, aunque se produce de manera más lenta, descoordinada y en ocasiones de manera simultánea en ambas direcciones. Por lo tanto, además de las interneuronas comando parecen existir otra serie de conexiones que regulan en menor medida la locomoción, incluyendo ciertas monoaminas y neuropéptidos que se han demostrado que afectan a la dinámica de la locomoción (Gjorgjieva et al., 2014).

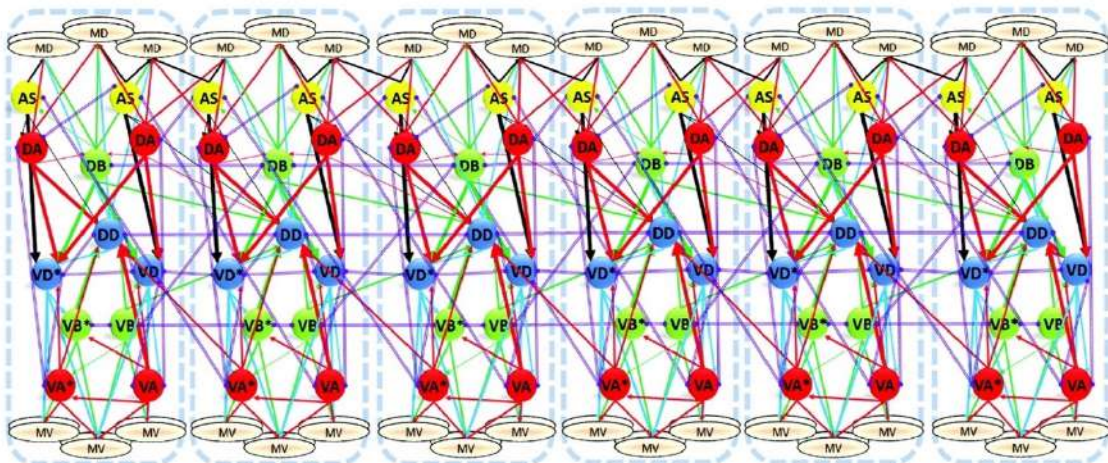


Figura 36. Modelo de conectividad de las distintas unidades del circuito motor. El circuito locomotor puede dividirse en seis unidades que se repiten desde el cuello a la cola, cada una formada por seis pares de músculos inervados por 12 motoneuronas interconectadas constituyendo en su conjunto el circuito motor del nematodo. Imagen tomada de (Haspel & O'Donovan, 2012).

Cabe destacar que, aunque *C. elegans* no está anatómicamente segmentado, el circuito locomotor puede dividirse en seis conjuntos funcionales que se repiten desde el cuello a la cola. Cada uno de estos grupos está formado por 12 motoneuronas que inervan seis pares de músculos, conectados como se ha descrito anteriormente (Figura 36) (Haspel & O'Donovan, 2012). Además de los componentes anteriormente descritos, en cada conjunto se encuentran dos motoneuronas AS. Estas motoneuronas colinérgicas han sido omitidas en diversos modelos del circuito locomotor debido a la falta de información acerca de su función (Gjorgjieva et al., 2014; Tolstenkov et al., 2018). Cada una de éstas inervan dos músculos dorsales y las VD del lado contrario, y forman uniones tipo gap con

al., 2014). Estas motoneuronas son específicas de hermafroditas y son las principales motoneuronas involucradas en el circuito de la puesta de huevos, innervando los músculos de la vulva, cuya contracción da lugar a la expulsión del huevo (Collins et al., 2016; Schafer, 2005). Este circuito motor, además de estar regulado por señales ambientales como la presencia de alimento o estímulos mecánicos recogidos por las células sensoriales (Bounoutas & Chalfie, 2007; Ezcurra, Tanizawa, Swoboda, & Schafer, 2011), está relacionado con otros circuitos motores como la locomoción (Schafer, 2005). En este caso, en el momento antes de poner un huevo se produce un incremento en la velocidad y tras la puesta del huevo se produce una disminución del número de *reversals*. Esta relación entre ambos circuitos parece estar regulada por la serotonina liberada por las motoneuronas HSN, también específicas de hermafroditas. Esta serotonina actuaría sobre el sistema de puesta de huevos y también sobre las interneuronas AVF tomadoras de decisiones, que al activarse regularían la frecuencia y tiempo con que se dan las oscilaciones al enviar información a las interneuronas comando AVB y las motoneuronas B (Hardaker, Singer, Kerr, Zhou, & Schafer, 2001). Por otro lado, durante la puesta de huevos las VC disminuyen la locomoción, posiblemente mediante la señalización sobre receptores colinérgicos en los músculos ventrales y motoneuronas que regulan la locomoción, que además producen un acortamiento del cuerpo debido a la contracción de los músculos de la pared celular. Este descenso de la locomoción junto al acortamiento del cuerpo pueden ayudar a la puesta de huevos al comprimir el cuerpo y el útero ayuda a la expulsión de estos, de manera similar a lo que ocurre en la defecación (Collins et al., 2016).

Modelos de locomoción

A pesar de que el mecanismo por el que se da la locomoción en *C. elegans* se encuentra muy estudiado, aún siguen existiendo ciertas incógnitas en el proceso siendo una de ellas el cómo se origina la onda. Para comprender como se da el movimiento ondulatorio hay que entender cómo se da la alternancia entre *body bends* dorsales y ventrales, y cómo se propagan los *body bends* a lo largo del cuerpo (Gjorgjieva et al., 2014). Para que se dé una correcta locomoción es necesario que la actividad del sistema motor tenga un ritmo coordinado, en el caso de *C. elegans* alternando *body bends* dorsales y ventrales para producir el patrón sinusoidal. En otros organismos, tanto vertebrados como invertebrados, las señales oscilatorias que hacen que se produzca este patrón rítmico son enviadas por los llamados generadores centrales de patrones (CPG, del inglés

central pattern generator), neuronas o circuitos neuronales especializados con propiedades rítmicas intrínsecas (Xu et al., 2018). También es de gran importancia para este proceso el *feedback* propioceptivo del animal, ya que el acoplamiento propioceptivo entre distintas regiones podría transmitir la información de la curvatura originada en la región anterior hacia la siguiente (Wen et al., 2012). Teniendo en cuenta estos dos componentes se han descrito distintos modelos sobre cómo podría originarse la locomoción en *C. elegans* (Figura 38) (Gjorgjieva et al., 2014).

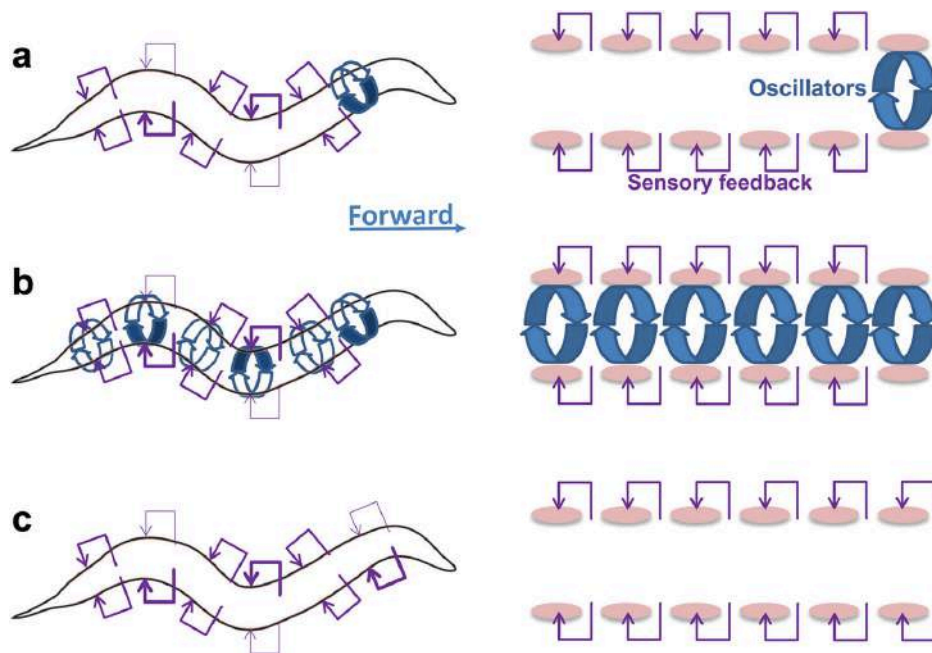


Figura 38. Modelos hipotéticos para la generación del patrón de locomoción en la locomoción *forward*. Durante la locomoción *forward*: A) un oscilador (flechas circulares) en el cuello podría generar de manera rítmica los *body bends* que mediante un *feedback* propioceptivo (flechas moradas) se transmitirían a las células musculares (óvalos rosas) a lo largo de todo el cuerpo. B) Distintos osciladores acoplados a lo largo del cuerpo podrían generar y propagar los *body bends* de manera rítmica, regulándose el patrón resultante mediante un *feedback* propioceptivo. C) No existen osciladores, por lo que los *body bends* se generarían y propagarían de manera rítmica sólo mediante el *feedback* propioceptivo. A la derecha se muestran los diagramas con las principales diferencias entre los modelos en la localización de los osciladores, y a la izquierda se muestra la localización aproximada donde se incrementa la actividad neuromuscular para dar lugar al cambio de curvatura (flecha morada gruesa). Imagen tomada de (Gjorgjieva et al., 2014).

La existencia de CPG en *C. elegans* ha sido dudosa, incluso ciertos estudios han sugerido que para crearse el patrón sinusoidal típico de la locomoción del nematodo no sería necesario un CPG, sino que éste sería generado sólo por un *feedback* sensorial de las motoneuronas (Boyle, Berri, & Cohen, 2012). No obstante, recientemente se ha descrito que la locomoción de *C. elegans* está coordinada distintamente en función del

tipo de locomoción por al menos tres generadores rítmicos independientes repartidos entre el cuerpo y la cabeza cuyo papel, a diferencia de la mayoría de CPG donde se ha acordado que las neuronas premotoras son las que dan el ritmo a la locomoción, lo asumen las motoneuronas excitatorias (Gao et al., 2018). En el caso de la locomoción *backward*, son las propias motoneuronas A las que tienen una actividad oscilatoria intrínseca suficiente para guiar la locomoción incluso en la ausencia de interneuronas comando, aunque las interneuronas AVA, atenúan o potencian este tipo de locomoción mediante la inhibición o la activación de la actividad oscilatoria de éstas, a través de las conexiones previamente descritas (Figura 39) (Gao et al., 2018). Por otro lado, en la locomoción *forward* son las motoneuronas B (y quizás las AS) los osciladores que generan la actividad rítmica, y son las interneuronas AVB las que activan la actividad oscilatoria de éstas (Figuras 40 y 41). Las motoneuronas B, a su vez, actúan como receptores de la curvatura del cuerpo gracias a su largo axón, recibiendo así la señal rítmica de la región anterior y propagándose a lo largo del eje antero-posterior (Fouad et al., 2018; Xu et al., 2018). En cambio, en la locomoción *backward* aún está por determinar si las motoneuronas A también tienen esta función (Gao et al., 2018). Finalmente, otras neuronas están implicadas en la regulación de determinados aspectos de la locomoción como es el caso de las neuronas propioceptivas DVA y PVD que actúan regulando el grado de flexión a nivel de longitud de onda y amplitud del *body bend* (Albeg et al., 2011; Li, Feng, Sternberg, & Xu, 2006; Tao et al., 2019). Por lo que el circuito motor de *C. elegans* actuaría guiado por una serie de osciladores similares a los CPG, con dos circuitos distintos guiados por las motoneuronas excitatorias A y B que ofrecen diferentes estrategias en función de la dirección. En este sentido las motoneuronas A presentan una mayor actividad oscilatoria intrínseca que las B, lo que implica una relación diferente con las interneuronas que la regulan. El hecho de que la actividad intrínseca de las A sea mayor podría ser adaptativo, ya que la locomoción *backward* generalmente se da como respuesta a estímulos aversivos como en el escape o la evitación (Gao et al., 2018).

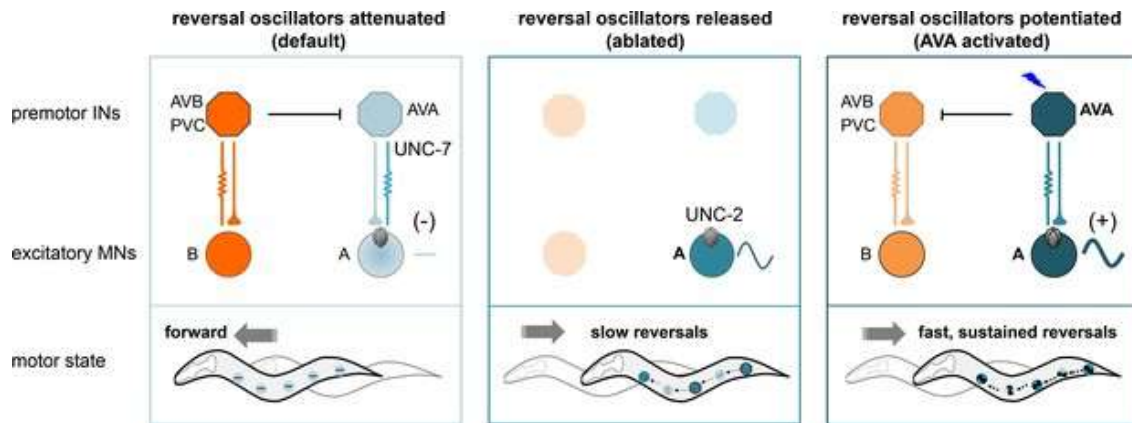


Figura 39. Modelo para la coordinación de la locomoción *backward* en *C. elegans*. En este modelo se indican que las motoneuronas A son los osciladores que dirigen el patrón rítmico de la locomoción *backward*. Aunque la actividad oscilatoria es intrínseca a las motoneuronas A, el inicio de la oscilación y su parada lo indican las interneuronas AVA, ya que éstas regulan su actividad tanto activándolas como inhibiéndolas. A la izquierda se muestra que por defecto la locomoción *backward* está atenuada mediante las uniones tipo gap UNC-7 entre las interneuronas AVA y las motoneuronas A, favoreciendo la locomoción *forward*. En el centro puede observarse como la ablación de las interneuronas comando elimina la unión entre AVA y A, lo que libera la oscilación dependiente del canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje UNC-2 permitiendo una locomoción *backward* lenta dirigida sólo por las motoneuronas A. A la derecha se observa que cuando se estimula la locomoción *backward* por algún estímulo, AVA potencia la capacidad oscilatoria de las motoneuronas A, principalmente mediante sinapsis excitatorias y en menor medida por uniones tipo gap, lo que da lugar a una locomoción *backward* continua. Imagen tomada de (Gao et al., 2018).

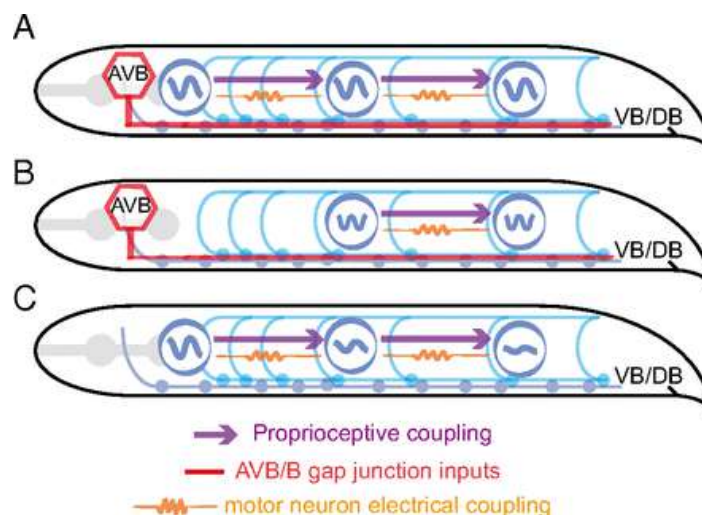


Figura 40. Modelo para la locomoción *forward* en *C. elegans*. A) Algunas motoneuronas B funcionarían como osciladores distribuidos a lo largo del cuerpo del nematodo, generando un patrón rítmico para la coordinación de la locomoción *forward*. La activación de su actividad oscilatoria depende de las interneuronas comando AVB, conectadas con ellas mediante uniones tipo gap. Por último, las motoneuronas B se encontrarían conectadas entre sí mediante acoplamiento propioceptivo y uniones débiles de tipo gap, lo que les permitiría transmitir las ondulaciones creadas por los osciladores. En conjunto, todas las señales funcionarían de manera sinérgica para propagar las ondulaciones de manera coordinada desde la cabeza a la cola. B) En ausencia de una señal

propioceptiva fuerte y variable en el tiempo, procedente de la región anterior, las neuronas AVB inducirían mediante las uniones tipo gap una ondulación de alta frecuencia en la mitad del cuerpo. (C) Cuando no está presente la señal procedente de AVB, el acoplamiento propioceptivo entre las diferentes motoneuronas es menos efectivo a la hora de propagar la onda, lo que hace que la ondulación decaiga rápidamente hacia la cola. Imagen tomada de (Xu et al., 2018).

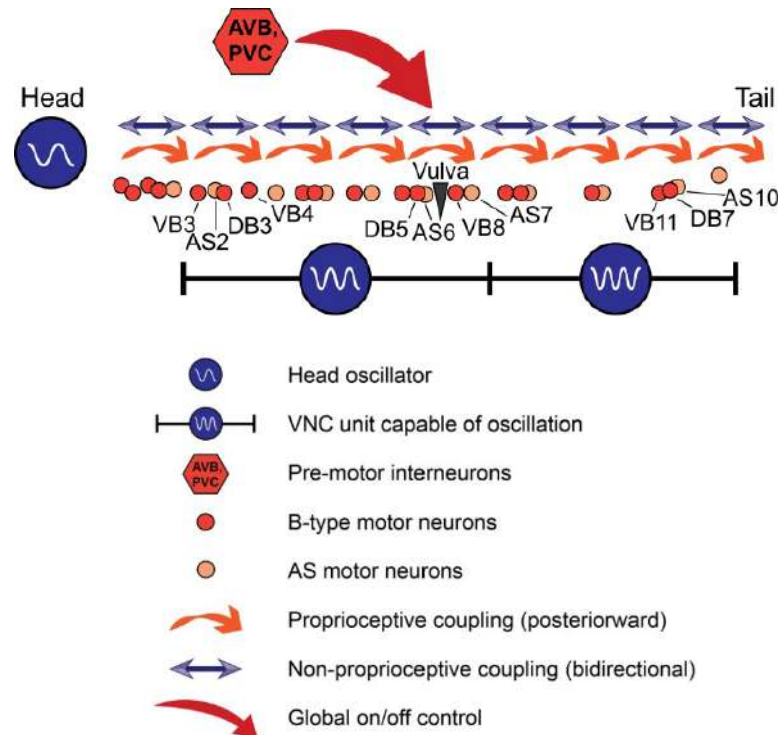


Figura 41. Modelo para la locomoción forward en *C. elegans*. En este modelo se proponen tres osciladores, uno en la cabeza aún desconocido (aunque recientemente se ha propuesto que las motoneuronas de la cabeza SMD podrían ser osciladores que están conectados a las motoneuronas B (H. S. Kaplan, Salazar Thula, Khoss, & Zimmer, 2020)) y dos a lo largo del cuerpo formados por las motoneuronas B (y no se descartan las AS), que son capaces de generar ritmos independientes; no obstante, no se niega la posibilidad de que existan otras unidades más pequeñas e incluso neuronas individuales que sean capaces de generarlas. A su vez, todas las unidades estarían acopladas por un mecanismo propioceptivo anteroposterior, así como por otro mecanismo bidireccional, probablemente no propioceptivo. Las interneuronas comando, en especial las AVB, tendrían un papel relevante en la activación de los osciladores, pero también podrían ejercer algún rol adicional en la generación del ritmo. En este modelo los autores incluyen las motoneuronas AS ya que no las investigaron e indican que podrían ser importantes a la hora de generar el ritmo desde la cola. Imagen modificada de (Fouad et al., 2018).

Sistema dopaminérgico en *C. elegans*

El comportamiento de *C. elegans* depende de numerosos factores incluyendo estímulos externos, la estructura neuronal, las experiencias pasadas y cambios en el medio interno del animal (Hart, 2006), estando regulado principalmente por monoaminas entre las que se encuentra la dopamina. *C. elegans* presenta ocho neuronas dopaminérgicas

(Figura 42), cuatro CEPs, dos ADEs y dos PDEs, todas ellas células mecanorreceptoras ciliadas (Goodman, 2006). La ablación de estas neuronas o la mutación en alguno de los genes involucrados en la ruta metabólica de la dopamina causa un defecto en la capacidad del nematodo de responder a los cambios que se producen en el ambiente (Chase & Koelle, 2007). Las enzimas implicadas en la neurotransmisión dopaminérgica se encuentran altamente conservadas, como se ha mencionado anteriormente. A nivel de receptores de dopamina, existen seis genes que codifican para estos en *C. elegans*: *dop-1*, *dop-2*, *dop-3*, *dop-4*, *dop-5* y *dop-6* (Altun, 2011). Entre estos, *dop-1* y *dop-4* pertenecen a la familia de receptores de dopamina *D₁-like*, por lo que aumentan los niveles de AMPc; mientras que *dop-2* y *dop-3* pertenecen a la familia *D₂-like*, inhibiendo su formación (McDonald, Jessen, Field, & Blakely, 2006). Por otro lado, *dop-5* y *dop-6* son supuestos receptores dopaminérgicos dada la similitud de sus secuencias con *dop-3*, pero aún no se ha demostrado experimentalmente su función (Bentley et al., 2016). La señalización dopaminérgica a través de estos receptores regula multitud de comportamientos entre los que se encuentran la BSR, la puesta de huevos, la defecación, la sensación/respuesta a las fuentes de alimento, y la habituación al toque (McDonald et al., 2006).

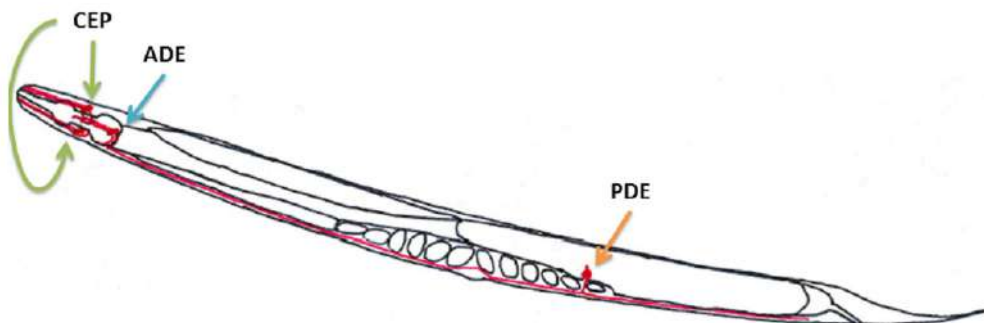


Figura 42. Localización de las neuronas dopaminérgicas en *C. elegans*. Las cuatro CEPs se encuentran representadas en verde, las dos ADEs en azul y sólo una PDE en naranja, ya que la otra se encuentra localizada tras los órganos y no se muestra. Asimismo, los somas y los axones de todas ellas se encuentran representados en rojo. (Souibgui et al., 2017).

Respuesta lenta basal (BSR)

Como se ha comentado en el apartado anterior, el comportamiento de *C. elegans* depende de numerosos factores como por ejemplo la existencia de una fuente de alimento o el estado de alimentación del animal. La presencia de alimento en el medio estimula la alimentación y la puesta de huevos, disminuye la tasa de locomoción y modifica la respuesta a diferentes estímulos sensoriales (Ezcurra et al., 2011). Específicamente, la

dopamina está involucrada en la regulación de la locomoción a través de la BSR, que consiste en un descenso de la tasa de locomoción cuando los gusanos bien alimentados encuentran en una fuente de alimento respecto a cuando se encuentran en ausencia de alimento (Sawin et al., 2000); y en la búsqueda del área restringida, estrategia mediante la cual los gusanos tras encontrar una zona con una fuente de alimento incrementan la frecuencia de giros, restringiendo su búsqueda alrededor de esta área con el fin de maximizar el tiempo que pasa en ella (Hills, Brockie, & Maricq, 2004).

En el caso de la BSR, en animales bien alimentados los tres tipos de neuronas dopaminérgicas actúan de manera redundante para detectar un estímulo mecanosensorial, normalmente bacterias, y transmitir dicha información hasta las motoneuronas, donde inducen una disminución de la tasa de locomoción (Figura 43) (Sawin et al., 2000). La detección del alimento en las neuronas dopaminérgicas parece darse mediante TRP-4, un canal iónico TRPN regulado por impulsos mecánicos (Kindt et al., 2007). Por otro lado, los mutantes deficientes en *dop-3* no sólo no muestran BSR, sino que mientras los individuos de la estirpe silvestre quedan paralizados cuando son expuestos a altas concentraciones de dopamina exógena, estos mutantes no quedan paralizados. En cambio, los dobles mutantes para *dop-1* y *dop-3* muestran una BSR normal y también quedan paralizados con la exposición a dopamina exógena; lo que indica que estos dos receptores están involucrados antagonistamente en la locomoción, donde DOP-3 actuaría inhibiéndola y DOP-1 de manera contraria (Chase, Pepper, & Koelle, 2004). Así, la transducción de la señal mecanosensorial se daría mediante la actuación de la dopamina como neurohormona, y no mediante sinapsis directa, difundiendo desde su sitio de liberación hasta las uniones neuromusculares donde se encuentran expresados los receptores DOP-1, presentes en las neuronas colinérgicas, y DOP-3, presentes en las neuronas colinérgicas y GABAérgicas (Chase et al., 2004).

A nivel adaptativo, cuando *C. elegans* encuentra una fuente de alimento, generalmente materia orgánica en descomposición, se reproduce incrementando la población hasta que se agota dicha fuente, es entonces cuando se produce una dispersión de la población para comenzar de nuevo el ciclo. En este contexto la BSR tiene gran importancia a nivel adaptativo, ya que este mecanismo aumenta la probabilidad de que el animal se mantenga en presencia de la fuente de alimento hasta agotarla, permitiendo una mayor supervivencia en el medio (Sawin et al., 2000). Por otro lado, *C. elegans* también es capaz de discriminar entre señales químicas, por lo que quizás el nematodo use el sistema

quimiosensorial para encontrar fuentes de alimento distantes, mientras que el sistema mecanosensorial permite que, una vez alcanza la fuente de alimento, éste permanezca próxima a ella (Sawin et al., 2000).

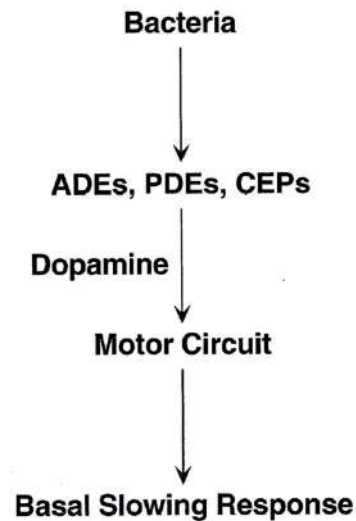


Figura 43. Mecanismo neuronal de la respuesta lenta basal o BSR. Imagen tomada de (Sawin et al., 2000).

Mecanosensación

El tacto es una modalidad sensorial muy importante en *C. elegans* donde más del 10% del total de neuronas son sensibles a estímulos táctiles, pudiendo detectar multitud de estímulos entre los que se encuentran el toque al cuerpo, el toque a la nariz y la propiocepción (Chatzigeorgiou & Schafer, 2011). Cada neurona está localizada en un sitio específico del organismo y está involucrada en detectar los estímulos en este espacio, pudiendo ser células ciliadas o no. Éstas pueden reconocer estímulos externos al animal o bien estímulos autogenerados, produciendo señales eléctricas como respuesta a la energía mecánica y transmitiendo estas señales a otras neuronas (Goodman, 2006). La estimulación de dichas neuronas modula la alimentación, la defecación y el apareamiento, y suprime el bombeo faríngeo, las oscilaciones de cabeza en la búsqueda de alimento y la puesta de huevos (Bounoutas & Chalfie, 2007; Goodman, 2006).

En el caso del toque al cuerpo, los nematodos perciben este estímulo principalmente como un estímulo aversivo, en cuya detección se involucran distintas vías en función de si el toque es suave o severo (Chalfie et al., 1985; Way & Chalfie, 1989). El toque suave al cuerpo generalmente es detectado por el gusano como un estímulo inocuo, mientras que el toque severo es detectado como un estímulo nociceptivo, un daño físico del que protegerse para la supervivencia (Li, Kang, Piggott, Feng, & Xu, 2011). El toque suave

al cuerpo es detectado por seis neuronas mecanosensoriales, que son las mejor caracterizadas hasta el momento: ALM y PLM bilaterales, AVM y PVM (Figura 44). Entre éstas, las ALMs y la AVM evocarían una respuesta de escape *backward* o *reversal* en respuesta al toque suave en la parte anterior del cuerpo entre la nariz y la mitad del cuerpo, mientras que las PLMs evocarían una respuesta de escape *forward* como respuesta al toque suave en la parte posterior del cuerpo entre la mitad del cuerpo y la cola (Figura 45) (Chalfie et al., 1985). Estas mismas neuronas están involucradas en la detección de estímulos mecánicos no localizados, como por ejemplo un *tap* en la placa de Petri, el cual es detectado por una activación simultánea de los circuitos de respuesta al tacto anterior y posterior, lo que da lugar a un *reversal* de pequeño recorrido (Bozorgmehr, Ardiel, McEwan, & Rankin, 2013).

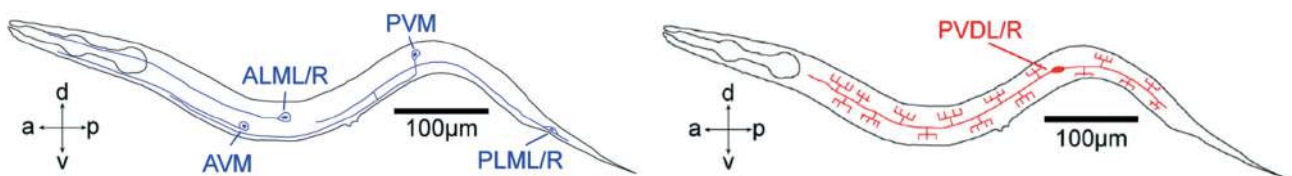


Figura 44. Localización de las principales neuronas mecanorreceptoras involucradas en la respuesta mecanosensorial del toque al cuerpo. A la izquierda, esquema de las seis neuronas involucradas en la respuesta al toque suave al cuerpo, AVM, dos ALMs, PVM y dos PLMs (azul). A la derecha, esquema de las neuronas mecanorreceptoras involucradas en el toque severo, PVDs (rojo). Imagen modificada de (Cho et al., 2017).

Cuando se realiza el toque o el *tap* varias veces consecutivas se produce un descenso del número de respuestas dadas por el animal ante este estímulo, lo que se conoce como habituación⁶⁰ (Bounoutas & Chalfie, 2007). Ésta suele darse antes en la parte anterior que en la posterior del gusano, lo que lleva a un descenso en el número de *reversals* (Wicks & Rankin, 1996) y la magnitud de los mismos en aspectos como la disminución de la distancia recorrida, el incremento de las aceleraciones o las no respuestas (Sanyal et al., 2004). PVM responde al toque posterior pero no es necesaria ni suficiente para evocar la respuesta de huida, aunque parece importante a la hora de controlar dicha habituación a los estímulos mecanosensoriales (Schafer, 2014).

En este contexto, la dopamina actúa sobre las neuronas mecanorreceptoras ALM, y no en las PLM, mediante el receptor DOP-1 para evitar la habituación y mantener la sensibilidad a los estímulos táctiles (Figura 45) (Kindt et al., 2007); ya que aunque los

⁶⁰ La habituación es el proceso por el cual, ante la presentación de un estímulo en repetidas ocasiones, la respuesta se vuelve cada vez menos intensa.

gusanos deficientes en *dop-1* presentan habituación, ésta se da más rápido que en la estirpe silvestre (Kindt et al., 2007; Sanyal et al., 2004). Por otro lado, los animales en ausencia de alimento se habitúan antes a estímulos mecanosensoriales que en su presencia. Los mutantes *dop-1* no muestran diferencias en habituación en comparación con la estirpe silvestre en ausencia de alimento, ni diferencias en la velocidad de habituación entre presencia o ausencia de alimento; por lo que la dopamina regularía la habituación en función de la información dada por el contexto (Kindt et al., 2007). Asimismo, las neuronas mecanorreceptoras del tacto hacen sinapsis glutamatérgicas con las neuronas dopaminérgicas para así controlar la liberación de dopamina, regulando mediante este ciclo la habituación de la respuesta mecanosensorial al toque suave (Sanyal et al., 2004). Además, DOP-2 también jugaría un papel a la hora de regular la habituación, dado que los mutantes deficientes en *dop-2* también muestran una habituación más rápida que la estirpe silvestre, donde se ha propuesto que DOP-2 actuaría como autorreceptor en las neuronas ADE dopaminérgicas para regular la habituación por un mecanismo que no está completamente dilucidado (Mersha et al., 2013). Cabe destacar que este tipo de habituación se da a corto plazo permaneciendo los gusanos habituados durante 30 segundos o un minuto y pasados tres minutos han recuperado los niveles de respuesta de antes de la habituación (Kindt et al., 2007).

Como se puede observar, hay una gran cantidad de aspectos que influyen la habituación, haciendo muy complejo su estudio incluso en la forma más simple de aprendizaje como es la habituación a corto plazo. Por otro lado, en otros tipos de habituación como la que se da a intermedio y largo plazo y en la habituación dependiente del contexto, se encuentran involucrados otros mecanismos diferentes como por ejemplo la disminución en una subunidad de los receptores del tipo AMPA en la habituación a largo plazo (Bozorgmehr et al., 2013).

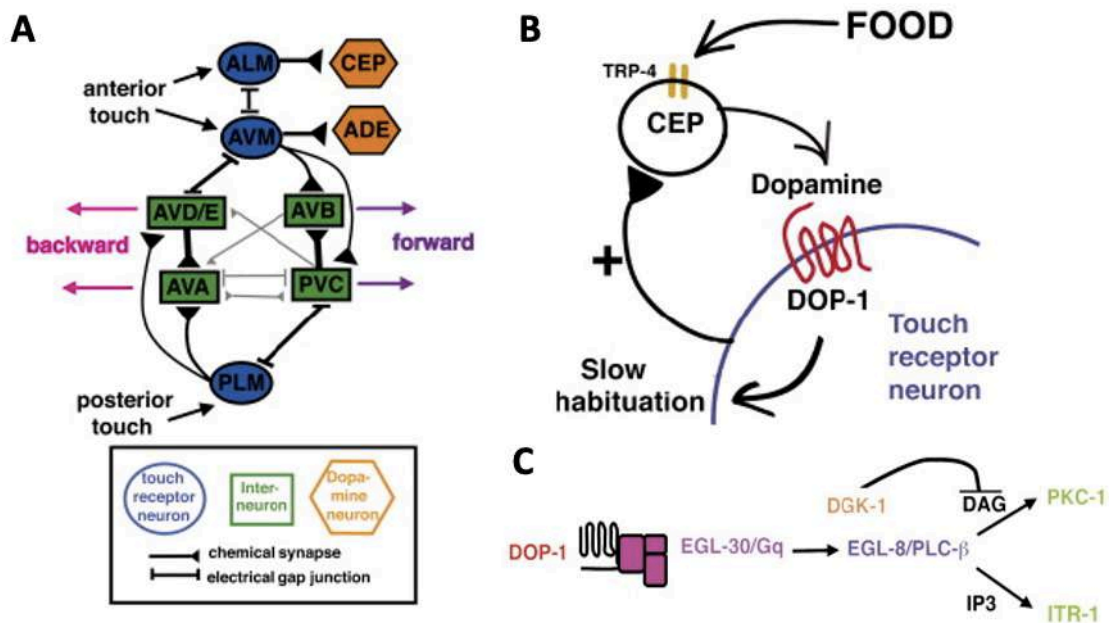


Figura 45. Mecanismo del toque suave al cuerpo y habituación en *C. elegans*. A) Las diferentes neuronas dopaminérgicas reciben señales de las neuronas mecanosensoriales cercanas, en el caso de las neuronas del tacto suave las CEPs de las ALMs, las ADEs de las AVMs, y las PDEs de las PLM y PVM (no mostrado). B) A su vez, las neuronas dopaminérgicas se activan en función de la presencia de una fuente de alimento mediante una activación dependiente de TRP-4. Como consecuencia la dopamina liberada actúa extrasinápticamente sobre las neuronas ALMs a través del receptor DOP-1, mediante el que modula la velocidad de la habituación a los estímulos táctiles, para así evitar una rápida adaptación y mantener la sensibilidad a los estímulos táctiles en presencia de alimento. C) El receptor DOP-1 metabotrópico está asociado a proteína Gq que una vez activado regulará la habituación por la vía de la fosfolipasa C y los respectivos segundos mensajeros involucrados en ella, posiblemente modulando su sensibilidad a los estímulos mecanosensoriales durante la habituación. Por lo tanto, se crea un ciclo capaz de integrar el contexto y la experiencia para modular la habituación. Imagen modificada de (Kindt et al., 2007).

En la detección de estímulos severos se han encontrado que se encuentran involucradas un total de 14 neuronas, entre las cuales las mejor caracterizadas son las neuronas bilaterales PVDs y FLPs (Schafer, 2014). Estas neuronas están involucradas en la regulación del movimiento en condiciones normales, observándose una mayor tasa de *dwelling* cuando se lleva a cabo su ablación. Éstas son similares en morfología y función a los nociceptores de mamíferos, y presentan una alta ramificación dendrítica ocupando el animal por completo sin llegar a solapar, dado que las FLPs presentan un campo receptivo que cubre la cabeza y las PVDs el cuerpo y la cola (Albeg et al., 2011). Tanto las PVD como las FLP responden a estímulos mecánicos severos en las áreas cubiertas por sus dendritas, así como a condiciones térmicas aversivas (Chatzigeorgiou et al., 2010). Igualmente, se ha observado que las neuronas SDQR, AQR y las BDUs y ADEs

bilaterales estarían involucradas también en el toque severo en la parte anterior; así como las neuronas bilaterales PDE, PHA y PHB contribuyen al toque severo en la parte posterior del cuerpo (Figura 46) (Li et al., 2011). A diferencia de las neuronas mecanorreceptoras involucradas en el toque suave al cuerpo que son todas no ciliadas, en el toque severo al cuerpo están involucradas tanto neuronas ciliadas como no ciliadas (Li et al., 2011).

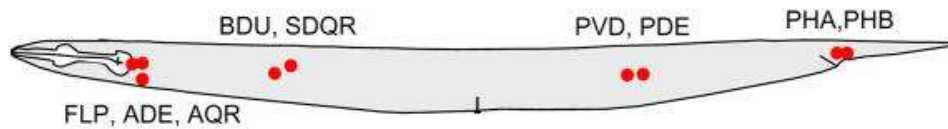


Figura 46. Localización de las neuronas mecanorreceptoras del toque severo en *C. elegans*. Imagen tomada de (Li et al., 2011).

Cualquiera que sea el estímulo mecanosensorial percibido por el gusano, tras la detección del estímulo mecánico externo la señal debe llegar al circuito locomotor donde se orquestarán las señales para que se produzca la respuesta oportuna en función del estímulo. En el caso del toque al cuerpo, ya sea suave o severo, la señal producida por el estímulo mecanosensorial alcanza directamente las interneuronas comando donde se integra la información y se dirige la respuesta de huida (Figura 47) (Chalfie et al., 1985). En el caso del toque severo al cuerpo, además de este sistema de neuronas participa de manera específica la interneurona DVA en el toque severo en la parte posterior (Li et al., 2011).

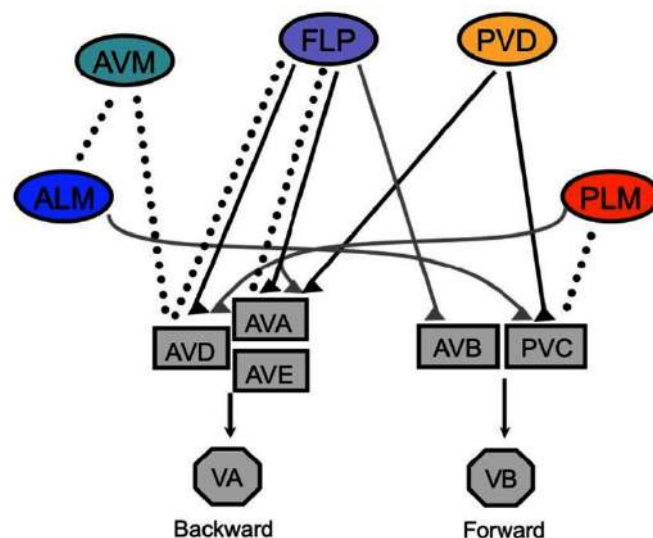


Figura 47. Neuronas involucradas en la respuesta de huida en el toque al cuerpo suave y severo. AVM, PLM y ALM estarían involucradas en el toque suave al cuerpo, mientras que PVD y FLP en el toque severo. La señal viaja desde estas neuronas mecanosensoriales hasta las interneuronas comando que darán lugar a la respuesta de huida, ya se hacia adelante o hacia atrás. Imagen tomada de (Schafer, 2014).

Por otro lado, en función de las neuronas activadas en el toque a la nariz se darán distintas respuestas al estímulo. Así, las neuronas ASH, FLP y OLL estarían involucradas en los *reversals* de manera similar a como ocurre en el caso del toque al cuerpo al detectar un estímulo de frente (Chang, Paek, & Kim, 2011; J. M. Kaplan & Horvitz, 1993). Las neuronas OLQ e IL1 estarían involucradas en una respuesta diferente denominada *head withdrawal*, por la cual el gusano aparta la cabeza para evitar el estímulo (Hart, Sims, & Kaplan, 1995). La BSR también se considera una respuesta mecanosensorial al detectar la textura de la fuente de alimento como puede ser un césped bacteriano mediante las neuronas dopaminérgicas CEP y ADE localizadas en la parte anterior del animal (Sawin et al., 2000). Por último, en las larvas *Dauer* se da un comportamiento llamado *nictation*, mediante el cual se producen múltiples movimientos del cuerpo en las tres dimensiones, lo que aumenta la probabilidad de encontrarse con un organismo portador al que trepar y que ayude a su dispersión (Yang, Lee, Yim, & Lee, 2020). Este comportamiento suele observarse en las hifas de los hongos cuando una placa de laboratorio está contaminada, siendo las neuronas IL2 las que controlan este comportamiento (H. Lee et al., 2012). Por lo tanto, las distintas clases de mecanorreceptores del tacto en la nariz perciben distintos estímulos mecánicos y dan lugar a comportamientos en gran medida distintos; no obstante, estos mecanorreceptores no estarían involucrados en un único comportamiento, sino que estarían involucrados en varios de una manera u otra al interactuar las distintas vías entre sí (Figura 48) (Schafer, 2014).

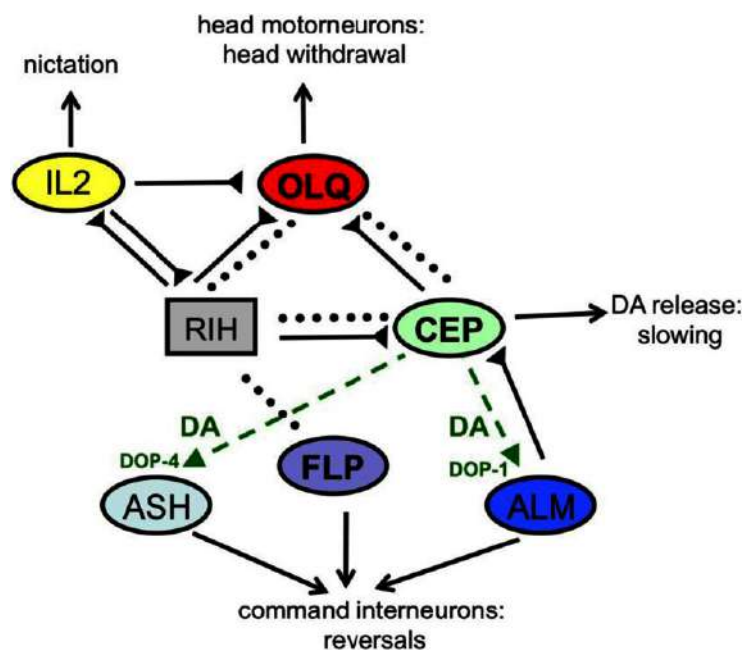


Figura 48. Interacción entre las diferentes neuronas mecanorreceptoras de la nariz para regular distintos comportamientos. Las interacciones entre las neuronas de la nariz y otras neuronas mecanosensoriales están mediadas por sinapsis químicas y

modulación extrasináptica. En este contexto, las neuronas dopaminérgicas detectan la textura del alimento y reciben señales de las neuronas mecanorreceptoras del tacto, ya sea en la nariz o el cuerpo. A su vez, éstas liberan dopamina que actuará de manera extrasináptica sobre los receptores DOP-1 de las neuronas ALM para evitar la habituación y mantener la sensibilidad a los estímulos táctiles, y sobre los receptores DOP-4 de las neuronas ASH para sensibilizar las respuestas a estímulos osmóticos aversivos y estímulos químicos. De esta manera, la dopamina promueve la sensibilidad a estímulos aversivos táctiles y gustativos en presencia de una fuente de alimento. Las líneas continuas indican uniones sinapsis químicas, las líneas con puntos uniones tipo gap y las flechas discontinuas conexiones dopaminérgicas extrasinápticas. Imagen tomada de (Schafer, 2014)

Por último, existen varias neuronas que funcionan como propioceptores encargadas de detectar la postura corporal, cuya información es usada por *C. elegans* para controlar su patrón sinusoidal de locomoción (Schafer, 2014). Entre éstas se encuentran algunas mencionadas anteriormente como las motoneuronas B, las cuales serían activadas directamente al detectar la curvatura de la región anterior (Wen et al., 2012), y las neuronas DVA y PVD, que presentan receptores del estiramiento del gusano mediante los cuales controlarían el grado de flexión del *body bend* (Albeg et al., 2011; Li et al., 2006).

Sistema serotoninérgico en *C. elegans*

Otra de las monoaminas encargadas de regular ciertos comportamientos en *C. elegans* es la serotonina. Existen ocho tipos de neuronas serotoninérgicas en *C. elegans*, dos NSMs, dos ADFs, dos AIMS, dos HSNs, una RIH, una VC4 y una VC5, sumando un total de 11 neuronas (Figura 49) (Gürel, Gustafson, Pepper, Robert Horvitz, & Koelle, 2012); aunque existen otras posibles neuronas serotoninérgicas como la I5 o la PHB, que son neuronas glutamatérgicas pero que también podrían ser serotoninérgicas (Loer & Rand, 2020). Al alterar la señalización serotoninérgica, ya sea mediante la administración de serotonina exógena o por mutaciones en las rutas metabólicas de este neurotransmisor, se ha descubierto que ésta está involucrada en diferentes comportamientos; en concreto, la serotonina inhibe la locomoción y la defecación, y estimula la puesta de huevos y el bombeo faríngeo (Chase & Koelle, 2007). Al igual que ocurre con la dopamina, las enzimas implicadas en la neurotransmisión serotoninérgica se encuentran altamente conservadas, como se ha mencionado anteriormente, y su acción se realiza a través de cinco receptores en *C. elegans*: SER-1, SER-4, SER-5 y SER-7, metabotrópicos acoplados a proteína G, y MOD-1, un canal de Cl⁻ regulado por serotonina (K. S. Lee et al., 2017); aunque podrían existir algunos más (Carre-Pierrat et al., 2006).

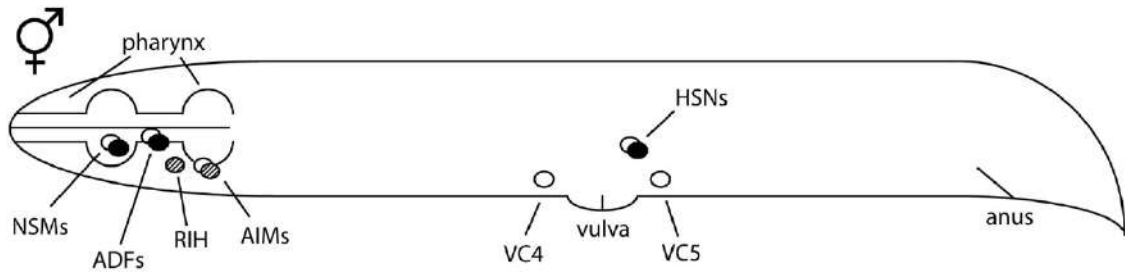


Figura 49. Localización de las neuronas serotoninérgicas en *C. elegans*. Las neuronas representadas por sólo un círculo negro o blanco indican neuronas individuales, con mayor o menor certeza de ser serotoninérgicas. Las neuronas representadas por dos círculos, uno blanco y uno negro, indican pares de neuronas serotoninérgicas. Imagen tomada de (Loer & Rivard, 2007).

Bombeo faríngeo

El sistema nervioso de *C. elegans* se divide en dos sistemas nerviosos independientes, comunicados entre sí sólo por el par de interneuronas RIP. Por un lado, se encuentra el sistema nervioso somático o extrafaríngeo constituido por la mayoría de las neuronas, 282 en total, en el que se encuentran incluidas las neuronas previamente nombradas, y por otro el sistema nervioso faríngeo constituido por las 20 neuronas restantes y que es autónomo de la faringe, el órgano que permite la alimentación del nematodo (Altun & Hall, 2011).

La faringe de *C. elegans* es un órgano epitelial encapsulado que une la boca con el intestino. Ésta está compuesta por 20 células musculares, 9 células epiteliales, 4 células glandulares, 9 células marginales, las 20 neuronas de 14 distintos tipos del sistema nervioso faríngeo y 6 células valvulares en la región posterior que forman la válvula faríngeo-intestinal que conecta la faringe con el intestino. Las células musculares se encuentran conectadas con las neuronas a través de 8 uniones de tipo gap constituyendo tres partes funcionales: el corpus, el istmo y el bulbo terminal (figura 50) (Altun & Hall, 2009a).

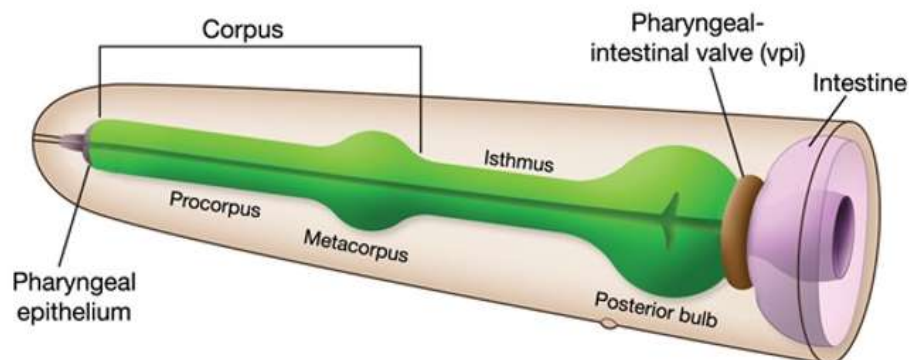


Figura 50. Estructura de la faringe. La faringe se divide principalmente en tres partes: el corpus, el istmo y el bulbo posterior. Al final de la faringe existe una vulva faríngeo-intestinal que conecta la faringe con el intestino. Imagen tomada de (Altun & Hall, 2009a).

C. elegans, al igual que otros animales, activa los músculos involucrados en la alimentación en respuesta a la presencia de alimento, lo que permite su ingesta. El gusano a través de una serie de contracciones rítmicas succiona por la boca las bacterias en suspensión del medio al interior de la faringe, donde serán trituradas y posteriormente pasadas al intestino para su asimilación (Albertson & Thomson, 1976). En este proceso están involucrados dos movimientos musculares distintos, el bombeo faríngeo y la peristalsis del istmo (Song & Avery, 2013). El bombeo faríngeo consiste en un ciclo de contracción y relajación muscular del corpus, el istmo anterior y el bulbo terminal, mediante el cual captan las bacterias del medio, expulsando el líquido en el que están suspendidas, y las acumulan en el istmo anterior donde son aplastadas para facilitar su posterior digestión. Por otro lado, la peristalsis del istmo consiste en un movimiento peristáltico del istmo posterior que transporta las bacterias desde el istmo anterior al molinillo del bulbo terminal que termina de triturar las bacterias. Los dos tipos de movimientos están acoplados entre sí, siempre precediendo el bombeo faríngeo a la peristalsis del istmo. No obstante, la peristalsis del istmo no se da siempre que aparece el bombeo faríngeo, sino que se da de media con una frecuencia de 1:3,4 variando entre los gusanos entre 1:1 y 1:10 (Song & Avery, 2013). El bombeo faríngeo se produce por la activación-inhibición de las células musculares de la faringe por la acción de las neuronas colinérgicas MC y glutamatérgicas M3 (Figura 51). Posteriormente, los músculos involucrados en la peristalsis del istmo se activan en función de señales eléctricas entre las uniones tipo gap de las células musculares de ambos tipos de movimiento y por la activación de las neuronas colinérgicas M4 (Raizen, Lee, & Avery, 1995; Song & Avery, 2013).

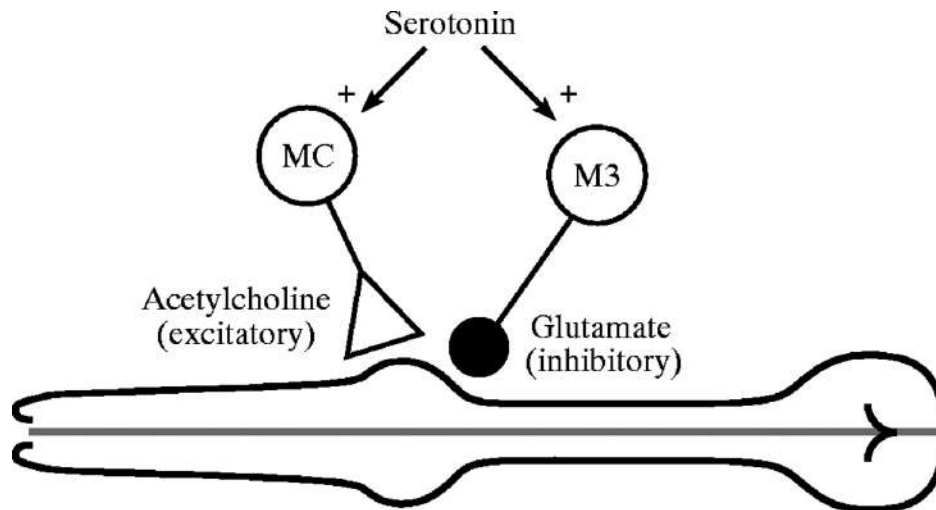


Figura 51. Mecanismo de regulación del bombeo faríngeo. Las motoneuronas MC y M3 son las principales encargadas de controlar la frecuencia con la que se da el bombeo faríngeo. Las neuronas MC son colinérgicas que actúan induciendo un potencial de acción en las células musculares de la faringe. Las neuronas M3 son glutamatérgicas inhibitorias, que actúan causando un potencial de acción inhibitorio que puede terminar con el potencial de acción, con lo que estas neuronas disminuyen la duración del potencial de acción inducido por las MC. A su vez, la serotonina activa ambos tipos de neuronas, con lo que consigue que disminuya la duración de los potenciales de acción, resultando en un incremento de la frecuencia del bombeo faríngeo. Imagen tomada de (Niacaris & Avery, 2003).

La periodicidad con la que se dan estos movimientos está regulada por diferentes señales tanto endógenas como ambientales, entre las que se encuentran la cantidad-calidad de alimento y determinados neurotransmisores como la serotonina, la tiramina y la octopamina (Osuna-Luque et al., 2018), actuando el primero como activador y los otros dos como inhibidores (Horvitz, Chalfie, Trent, Sulston, & Evans, 1982). La tasa de bombeo faríngeo aumenta en función de la cantidad de alimento presente en el medio, de manera que en presencia de alimento las neuronas NSM liberan serotonina aumentando la frecuencia con la que ocurre el bombeo faríngeo, aunque no es necesaria para que este movimiento se dé a niveles basales en ausencia de alimento (K. S. Lee et al., 2017; Szø, Victor, Loer, Shi, & Ruvkun, 2000). La serotonina actuaría sobre los receptores SER-1, SER-4 y SER-7 que se expresan en las neuronas MC y M3, de modo que SER-1 estaría principalmente involucrado en la aceleración del bombeo faríngeo y SER-4 en el mantenimiento de una tasa de bombeo rápida. En caso de existir una aportación exógena de serotonina, esta actuaría sobre SER-7 y SER-4 para hacer su efecto (K. S. Lee et al., 2017). La serotonina liberada por las neuronas NSM también actúa inhibiendo las neuronas RIM tiraminérgicas mediante el receptor MOD-1 con lo que consigue aumentar también la velocidad del bombeo faríngeo (Hui Liu et al., 2019). Por otro lado, la

peristalsis del istmo se activa una vez que se produce el bombeo faríngeo, tanto por las señales eléctricas procedentes del bombeo faríngeo como por la acción de la serotonina principalmente por SER-7 en las neuronas M4 (Song & Avery, 2013).

Aunque las neuronas NSM son las principales involucradas en producir el aumento de la tasa de bombeo faríngeo, cuando se bloquea la expresión de serotonina en estas neuronas la respuesta sigue dándose. Esto es debido a que las neuronas HSN también liberan serotonina en presencia de alimento, la cual parece ser suficiente para inducir el aumento de la tasa de bombeo faríngeo. No obstante, si se realiza la ablación de las NSM, este efecto no se da. De esta manera y dado que las neuronas HSN se encuentran en mitad del cuerpo y no envían procesos a la faringe, se han propuesto distintos modelos donde la serotonina vía humoral podría llegar las neuronas de la faringe produciendo el aumento de la tasa de bombeo faríngeo, siendo una de las posibilidades su recaptación por las NSM para su posterior señalización postsináptica (K. S. Lee et al., 2017).

Las neuronas ADF también están involucradas en el aumento del bombeo faríngeo en presencia de alimento. La serotonina liberada por estas neuronas mejora el bombeo faríngeo de los gusanos bien alimentados actuando sobre los receptores SER-5 en las neuronas AVJ. Al mismo tiempo, la serotonina actúa sobre las neuronas RIC mediante los receptores MOD-1, inhibiendo la liberación de octopamina. Este neurotransmisor actúa sobre las neuronas SIA y AWB en los receptores SER-3 y SER-6 cuya función en este sistema es inhibir el bombeo faríngeo, por lo que se consigue regular el bombeo faríngeo también por esta otra vía (Figura 52) (Hui Liu et al., 2019).

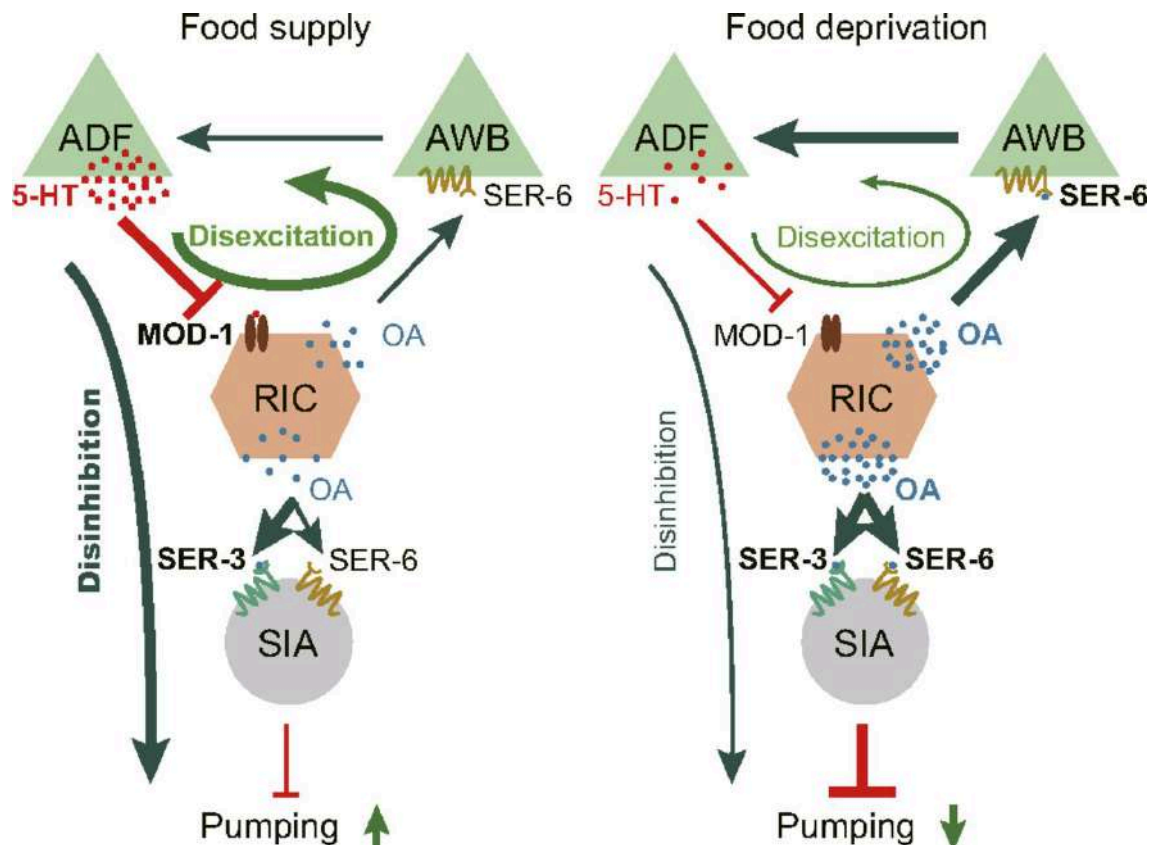


Figura 52. Modelo de regulación del bombeo faríngeo por las neuronas ADF. En presencia de alimento, las neuronas ADF liberan serotonina (5-HT), la cual actúa sobre los receptores MOD-1 de las neuronas RIC octopaminérgicas inhibiendo la liberación de octopamina (OA). A su vez, la octopamina actúa sobre los receptores SER-3 y SER-6 de las neuronas SIA colinérgicas, inhibiendo el bombeo faríngeo; por lo que la serotonina desinhibe este mecanismo, aumentando el bombeo faríngeo. Por otro lado, la inhibición de las neuronas RIC desexcita la activación de las neuronas ADF por las AWB. En caso de ausencia de alimento, las neuronas RIC liberan octopamina que actúa inhibiendo el bombeo faríngeo vía SIA. Sin embargo, la octopamina también actúa sobre los receptores SER-6 de las neuronas AWB colinérgicas, las cuales actúan activando las ADF para que se siga produciendo el bombeo faríngeo a niveles basales; es decir, disminuye el mecanismo de desexcitación. Imagen tomada de (Hui Liu et al., 2019).

Respuesta lenta aumentada (ESR)

En presencia de alimento, la serotonina está implicada en la modulación de la ingesta y de la locomoción. Como se comentó anteriormente, el estado de alimentación del animal, así como la existencia de una fuente de alimento, son factores importantes a la hora de regular el comportamiento. Los gusanos privados de alimento durante un tiempo, en ayuno, cuando se encuentran en ausencia de una fuente de alimento muestran la misma velocidad de movimiento que los bien alimentados. No obstante, cuando estos encuentran una fuente de alimento muestran un mayor descenso de la locomoción que los gusanos bien alimentados cuando son transferidos a un césped de bacteria (BSR). Este descenso en la locomoción, más que un agotamiento fisiológico debido a la falta de alimento o una

BSR aumentada, se trata de una respuesta moduladora específica donde *C. elegans* es capaz de usar información sobre su anterior exposición al alimento para alterar su comportamiento cuando encuentra una nueva fuente de alimento, lo que se conoce como respuesta lenta aumentada o ESR. A diferencia de la BSR, la ESR está mediada por una ruta serotoninérgica dependiente de la experiencia pasada de privación de alimento del animal (Figura 53) (Sawin et al., 2000).

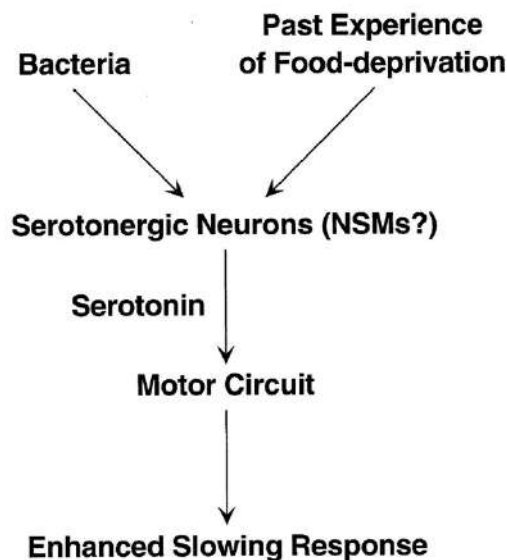


Figura 53. Mecanismo neuronal de la respuesta lenta aumentada o ESR. (Sawin et al., 2000)

Así, en los animales privados de alimento al encontrar una nueva fuente de alimento, las neuronas serotoninérgicas NSM de la faringe reconocen el nivel actual de alimento, no estímulos mecanosensoriales, y lo integran junto a la información acerca de la experiencia anterior de privación de alimento. En ese momento, estas neuronas liberan una gran cantidad de serotonina capaz de inhibir los circuitos motores produciendo una disminución de la tasa de locomoción mayor que la BSR (Sawin et al., 2000). La interneurona RID presenta receptores de serotonina y recibe información de las interneuronas comando PVC y AVB involucradas en la locomoción *forward*, por lo que RID podría integrar la información tanto de la locomoción *forward* como de la presencia de alimento, y así regular mediante diferentes neuropéptidos la locomoción *forward* cambiando su actividad en respuesta a la presencia de alimento (Figura 54) (Mori et al., 2019). La serotonina a la hora de ejercer su función en la ESR actuaría mayormente sobre los receptores MOD-1 y SER-4 (Gürel et al., 2012; Ranganathan, Sawin, Trent, & Horvitz, 2001). La expresión de estos se da de manera diferencial, solapando su expresión sólo en determinadas células. Mientras MOD-1 se expresa principalmente en las neuronas

y músculos que controlan directamente la locomoción, SER-4 se expresa en un conjunto de neuronas sensoriales e interneuronas (Gürel et al., 2012). La mayoría de células que expresan estos receptores no forman conexiones directas con las neuronas serotoninérgicas, por lo que se postula que la serotonina es capaz de difundir en vesículas hasta llegar a ellos (Gürel et al., 2012; Jafari, Xie, Kullyev, Liang, & Sze, 2011). También SER-1 podría estar involucrado, aunque se ha observado que tendría poca o nula implicación en la ESR (Gürel et al., 2012). No obstante, ni la ablación de las neuronas NSM ni las mutaciones para *mod-1*, *ser-4* y/o *ser-1* y otros genes involucrados en el sistema serotoninérgico eliminan por completo la ESR. Teniendo en cuenta estos datos, parece posible que además del sistema serotoninérgico exista otra vía no serotoninérgica implicada en la ESR (Sawin et al., 2000).

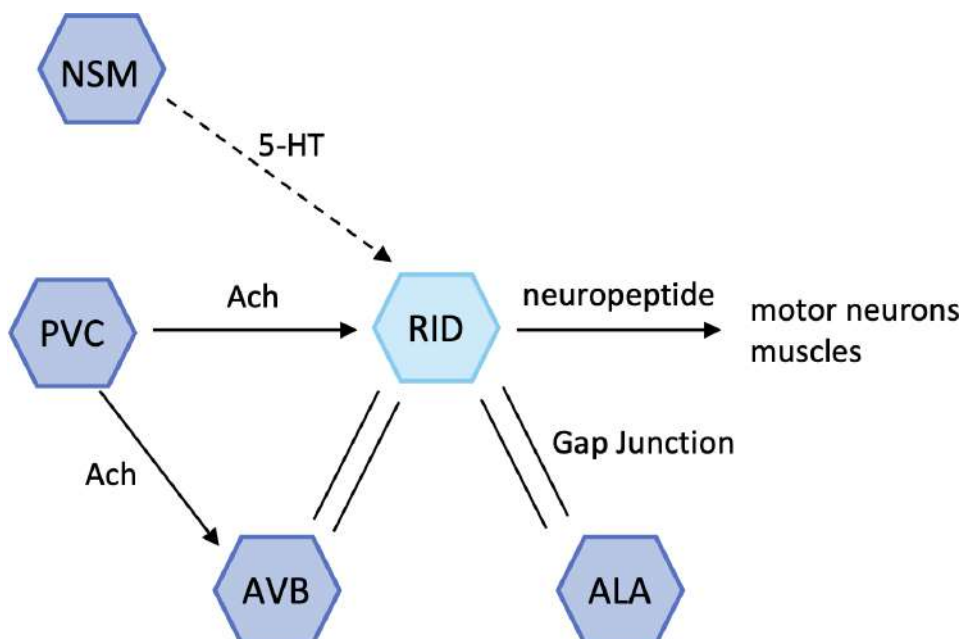


Figura 54. Modelo de la interacción de la interneurona RID con otras neuronas. Las dobles barras indican uniones de tipo gap, las flechas sinapsis químicas y la flecha discontinua que el neurotransmisor difundiría hasta la neurona diana. PVC y AVB son interneuronas comando involucradas en la locomoción *forward*, ALA está involucrada en la quiescencia normal y la mecanosensación de estímulos de alta intensidad, y la NSM detecta alimento, secreta serotonina y modula la ESR (Mori et al., 2019).

Por otro lado, los mutantes deficientes en el transportador de serotonina MOD-5 son hipersensibles a serotonina y muestran un hiper-ESR caracterizada por una mayor disminución de la locomoción que la ESR quedando los gusanos prácticamente paralizados cuando encuentran alimento. Esta hiper-ESR sería consecuencia de un defecto en la recaptación de la serotonina extrasináptica, lo que conllevaría a un incremento de la señalización serotoninérgica y por tanto una mayor inhibición de la

locomoción (Ranganathan et al., 2001). Los mutantes deficientes en *mod-1* y/o *ser-4* muestran una hiper-ESR defectuosa, siendo el defecto mayor en el caso de los dobles mutantes. Así, en la hiper-ESR, la serotonina liberada por las NSMs alcanzaría los receptores MOD-1 y SER-4 localizados distintamente, dando lugar a la disminución de la locomoción por dos vías diferentes en función del receptor de serotonina alcanzado (Gürel et al., 2012).

Neurexina y neuroliquina en *C. elegans*

Como se ha mencionado anteriormente, las neurexinas y neuroliquinas son moléculas de adhesión sináptica necesarias para un correcto funcionamiento de la red neuronal. *C. elegans* presenta genes ortólogos a los de mamífero, en concreto el gen *nlg-1* para neuroliquina y *nrx-1* para neurexina. Similar a las neuroliquinas de mamífero, la proteína NLG-1 del nematodo es una proteína transmembrana con un gran dominio extracelular *cholinesterase-like* y un pequeño dominio intracelular terminado en un motivo de unión a dominios PDZ en el extremo C-terminal. Ésta se expresa en una serie de neuronas sin un patrón específico aparte de las motoneuronas colinérgicas, así como en las células musculares de la pared del cuerpo (Z. Hu et al., 2012; J. W. Hunter et al., 2010). NLG-1 es entre un 26-28% idéntica y un 45-47% similar a las cuatro neuroliquinas humanas, siendo la más parecida la neuroliquina 4 (J. W. Hunter et al., 2010). Los mutantes deficientes en *nlg-1* son viables y no parecen tener ninguna deficiencia motora importante; no obstante, presentan una mayor sensibilidad al estrés oxidativo así como una serie de comportamientos alterados como son la quimiotaxis, la termotaxis (J. W. Hunter et al., 2010), la evitación osmótica (Calahorro, Alejandre, & Ruiz-Rubio, 2010), la respuesta mecanosensorial (Calahorro & Ruiz-Rubio, 2012), BSR y ESR (P. G. Izquierdo et al., 2013), el bombeo faríngeo (Calahorro, Keefe, Dillon, Holden-Dye, & O'Connor, 2019; Rodríguez-Ramos et al., 2017), la capacidad exploratoria, el patrón sinusoidal (Calahorro & Ruiz-Rubio, 2013), la puesta de huevos o la defecación (Calahorro, Alejandre, & Ruiz-Rubio, 2009), entre otros. Algunos de estos fenotipos alterados han visto que pueden ser recuperados por la expresión transgénica de los genes *NLGN1* de humano y la *Nlgn1* de ratón en *C. elegans*, demostrando que ambas neuroliquinas de mamífero son funcionales en el gusano (Calahorro & Ruiz-Rubio, 2012).

La proteína NRX-1 de *C. elegans* muestra un 23% de identidad con las α -neurexinas de humano (Tabuchi & Südhof, 2002) y conserva los mismos dominios funcionales que las neurexinas de vertebrados así como las mismas variantes α y β , tratándose de una proteína transmembrana con colas citoplasmáticas cortas y dominios tipo laminina-G y EGF en la región extracelular (Haklai-Topper et al., 2011). Ésta se expresa prácticamente en todas las neuronas del sistema nervioso del nematodo durante todos los estadios larvarios, pero no en las células gliales (Haklai-Topper et al., 2011). Los mutantes deficientes en *nrx-1* también presentan determinados comportamientos alterados como son la respuesta mecanosensorial (Calahorro & Ruiz-Rubio, 2013; Rodríguez-Ramos et al., 2017), la capacidad exploratoria y el patrón sinusoidal (Calahorro & Ruiz-Rubio, 2013), la defecación, la puesta de huevos (Calahorro et al., 2009), el bombeo faríngeo y la ESR entre otros; aunque a diferencia de los deficientes en *nlg-1*, estos no muestran un patrón alterado de BSR (Rodríguez-Ramos et al., 2017). Al igual que la neuroliquina, se ha observado como ciertos fenotipos alterados son recuperados mediante la expresión transgénica de α - y β -*NRXNI* de humano bajo el promotor de *nrx-1*, por lo que éstas también son funcionales en *C. elegans* (Calahorro & Ruiz-Rubio, 2013). Estos resultados sugieren que el mecanismo funcional de ambas moléculas es comparable a humanos, por lo que *C. elegans* parece ser un modelo *in vivo* de gran utilidad para el estudio de los mecanismos en los que estas proteínas están involucradas.

Los dobles mutantes para *nrx-1* y *nlg-1* son también viables. Curiosamente, en este caso ciertos comportamientos como la evitación del estrés osmótico alterada en los mutantes para *nlg-1* parece ser normal (Calahorro et al., 2010), pero otros siguen estando alterados como la puesta de huevos (Calahorro et al., 2009), la respuesta mecanosensorial, BSR y ESR, o el bombeo faríngeo (Rodríguez-Ramos et al., 2017), e incluso en algunos como la defecación parece darse un efecto sinérgico de ambas mutaciones (Calahorro, 2011).

Uniones neuromusculares inhibitorias

Las uniones neuromusculares en *C. elegans* pueden ser excitatorias o inhibitorias en función de si la conexión es colinérgica o GABAérgica, respectivamente. En estas conexiones, GABA actúa relajando los músculos del cuerpo durante la locomoción y contrayendo los músculos entéricos durante la defecación (Jorgensen, 2005). Existen dos tipos de receptores de GABA: GABA_A, un canal de Cl⁻ regulado por GABA que inhibe

la posible excitabilidad de la célula cuando se activa, y GABA_B, cuya activación produce la apertura de canales K⁺ e inhibe canales de Ca²⁺ lo que también se traduce en una inhibición de la excitabilidad de la membrana (Jorgensen, 2005).

NRX-1 y NLG-1 también parecen tener un papel importante en estas uniones. En el caso de las uniones neuromusculares inhibitorias, NRX-1 se encuentra localizada presinápticamente en las motoneuronas D GABAérgicas mientras que NLG-1 se encuentra en las células musculares (Zhou & Bessereau, 2019). NLG-1 es necesaria para el agrupamiento de los receptores GABA_A UNC-49 en la región postsináptica (Maro et al., 2015; Tu, Pinan-Lucarré, Ji, Jospin, & Bessereau, 2015). En este contexto se ha observado que NRX-1 no parece ser imprescindible para esta función, ya que su ausencia no impide el agrupamiento de NLG-1 y los receptores GABA_A, sino que actuaría de manera parcialmente redundante con MADD-4 que sí parece ser esencial, ya que si ésta no se expresa disminuye el agrupamiento. La ausencia de ambas da lugar a una distribución completamente difusa tanto de NLG-1 como de los receptores GABA_A a lo largo de la membrana plasmática, así como una disminución drástica de la frecuencia y amplitud de la corriente postsináptica inhibitoria espontánea (mIPSC), lo que parece indicar que MADD-4 y NRX-1 son necesarias para la mayoría de eventos relacionados con la organización postsináptica (Maro et al., 2015).

MADD-4 es una proteína *ADAMTS-like* ortóloga a las proteínas punctin-1/ADAMTS-like1 y Punctin-2/ADAMTS-like3 de mamífero que han sido poco caracterizadas. Las proteínas “ADAMTS-like” son proteínas modulares⁶¹ secretadas de la matriz extracelular que contiene dominios similares a las proteasas ADAMTS pero carecen de los dominios metaloproteasa y desintegrina amino terminal característicos de las proteasas ADAM (Pinan-Lucarré et al., 2014). MADD-4 es secretada de manera simétrica por los cordones nerviosos dorsal y ventral donde actuaría como atrayente de los *muscle arms* y axones tanto a la línea media dorsal como la ventral para que se produzca la unión (Seetharaman et al., 2011). Además, esta proteína presenta dominios de unión a NRX-1 y NLG-1, pudiendo ser un puente entre las regiones pre- y postsinápticas interaccionando con las moléculas de ambos lados del espacio sináptico (Maro et al., 2015). Existen tres isoformas generadas por *splicing* alternativo de MADD-4 en *C. elegans*. Dos isoformas largas o MADD-4L, que son MADD-4A y MADD-4C, y una isoforma corta o MADD-4S, que es MADD-4B, las cuales se expresan de manera diferencial en las motoneuronas

⁶¹ Las proteínas modulares son aquellas cuya secuencia se divide en distintos dominios.

colinérgicas y GABAérgicas. Así, las proteínas MADD-4L son secretadas sólo en las motoneuronas colinérgicas donde hacen que se agrupen los receptores de acetilcolina en la región postsináptica de las uniones neuromusculares excitatorias. Por otro lado, MADD-4S es secretada tanto en las motoneuronas colinérgicas como GABAérgicas, evitando el agrupamiento de los receptores GABA_A en las uniones neuromusculares excitatorias y promoviendo su agrupamiento en las inhibitorias (Pinan-Lucarré et al., 2014). Aunque, como se ha comentado anteriormente, MADD-4S por sí sola no puede especificar la localización de NLG-1 y los receptores GABA_A, sino que actúa conjuntamente con NRX-1 (Maro et al., 2015).

Además de NLG-1, se ha observado que UNC-40 también es capaz de agrupar los receptores GABA_A en las uniones neuromusculares, siendo éste un receptor de UNC-6/netrina transmembrana ortólogo al receptor de netrina DCC (*Deleted in Colorectal Cancer*) de mamíferos (Tu et al., 2015). Esta proteína se encuentra tanto en las uniones neuromusculares colinérgicas como las GABAérgicas donde parece tener un papel importante (Tu et al., 2015), ya que se ha observado que MADD-4S promueve el crecimiento de los *muscle arms* a través de una vía dependiente de UNC-40 (Seetharaman et al., 2011). Por otro lado, una vez que UNC-40 ha sido activada por MADD-4S, ésta promueve el reclutamiento de los receptores GABA_A a los agrupamientos de NLG-1 posiblemente mediante una vía intracelular que produzca una reorganización local del citoesqueleto, siendo la activación de este receptor, ya sea por MADD-4S o por la netrina, suficiente para favorecer todo este proceso (Tu et al., 2015). Todos estos datos parecen indicar que existen diferentes rutas paralelas destinadas al correcto reclutamiento de los NLG-1 y los receptores postsinápticos, entre las cuales podría existir cierta comunicación. Todo este proceso queda recogido en la Figura 55, en la cual todas las proteínas mostradas presentan ortólogos que se expresan en el cerebro de mamíferos. Por lo tanto, este modelo podría proponer nuevas interacciones entre estas moléculas, aunque aún necesite verificarse que se encuentre conservado evolutivamente (P. Zhang & Craig, 2015).

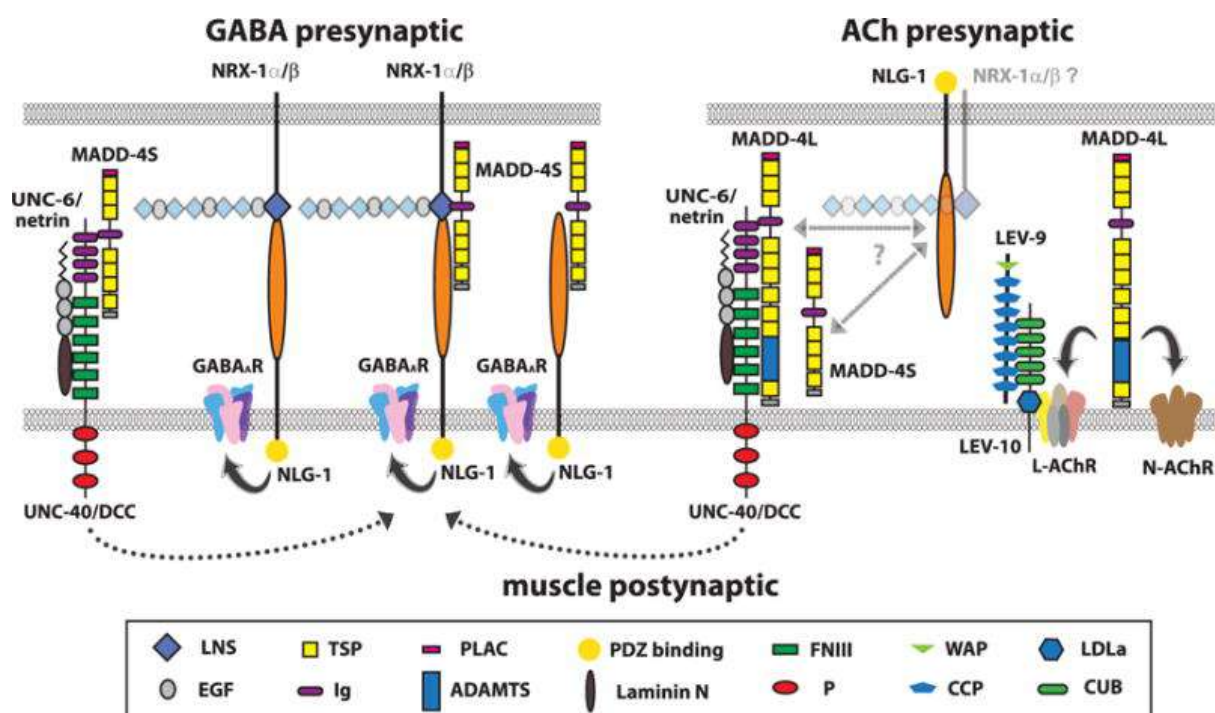


Figura 55. Modelo de interacción entre las moléculas involucradas en la unión neuromuscular de *C. elegans* para la diferenciación postsináptica. En la sinapsis GABAérgica (izquierda) se observa la interacción entre NLG-1 y NRX-1 y/o MADD-4S, la cual lleva al agrupamiento de los receptores GABA_A en el músculo (flechas continuas). También puede observarse la interacción entre MADD-4S y MADD-4L con UNC-40 que también regulan la agrupación de estos receptores mediante una vía aún desconocida (flechas discontinuas). En las sinapsis colinérgicas (derecha), MADD-4L es necesario para la correcta localización y agrupamiento de los receptores N-AChR y del complejo L-AChR-LEV-9-LEV-10 (líneas continuas). Podrían existir interacciones adicionales entre estas proteínas que aún se desconozcan (líneas grises) (P. Zhang & Craig, 2015).

Uniones neuromusculares excitatorias

En las uniones neuromusculares de *C. elegans* el principal neurotransmisor excitatorio involucrado es la acetilcolina. Éste es liberado por más de un tercio de las neuronas y está implicado, directa o indirectamente, en diferentes comportamientos entre los que se incluyen la locomoción, la alimentación, la puesta de huevos o el apareamiento de los machos (Rand, 2007). A diferencia de los mamíferos, en el genoma de *C. elegans* existen multitud de genes que codifican para subunidades de receptores ionotrópicos de acetilcolina de tipo nicotínico (canales de Na⁺ regulados por ligando), aunque también se han identificado receptores metabotrópicos similares a los muscarínicos de vertebrados, y otro tipo de receptores ionotrópicos que son canales de Cl⁻ regulados por ligando que no se encuentran en vertebrados (Rand, 2007). Entre estos receptores, los más caracterizados son aquellos que están involucrados en las uniones neuromusculares. En éstas, los músculos de la pared del cuerpo expresan principalmente dos tipos de receptores

de acetilcolina: un tipo de receptor que responde a levamisol, L-AChR, y otro tipo de receptor que responde a nicotina, pero no a levamisol, N-AChR. (Treinin & Jin, 2020). La localización y el agrupamiento de estos receptores depende de MADD-4, como se ha mencionado en el apartado anterior; en concreto, las isoformas MADD-4L secretadas por las motoneuronas A y B colinérgicas son esenciales y suficientes para el agrupamiento de estos receptores (Figura 55) (Pinan-Lucarré et al., 2014). Curiosamente, la expresión de MADD-4 está regulada por UNC-3 en las motoneuronas colinérgicas, un factor de transcripción que controla la expresión de numerosos genes necesarios para un correcto funcionamiento del sistema colinérgico (Kratsios et al., 2015); mientras que en las motoneuronas GABAérgicas parece estar regulador por el factor de transcripción homeobox UNC-30 que controla la identidad de las motoneuronas D (Zhou & Bessereau, 2019). Por otro lado, los receptores L-AChR forman un complejo proteico junto con otras proteínas como LEV-9, LEV-10 y OIG-4, que también favorecen que estos receptores se agrupen (Treinin & Jin, 2020).

Aunque de manera general las neurexinas suelen ser moléculas presinápticas y las neuroliguinas postsinápticas, parece ser que en determinadas ocasiones este orden puede revertirse como ocurre en las motoneuronas A y B colinérgicas de las uniones neuromusculares excitatorias de *C. elegans*. En este caso las motoneuronas expresan NLG-1, mientras que las células musculares expresan NRX-1, justo lo contrario a lo que ocurre en las uniones neuromusculares inhibitorias (Z. Hu et al., 2012; X. J. Tong et al., 2017). Este hecho podría explicarse dada la existencia de una señalización retrógrada desde el músculo hacia las motoneuronas con el fin de inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular en la cual estarían involucradas estas moléculas (X. J. Tong et al., 2017), donde parece que la neuroliguina, dado su papel en promover la maduración de las estructuras presinápticas, fomentaría la especialización de esta vía retrógrada (Z. Hu et al., 2012; X. J. Tong et al., 2017).

ESTUDIOS EMPÍRICOS

El principal objetivo de la presente tesis ha sido avanzar en la comprensión de algunos de los factores que influyen el comportamiento, la personalidad y los trastornos mentales. Para ello se ha realizado una investigación a nivel básico de los mecanismos mediante los cuales las moléculas de adhesión sináptica, neurexina y neuroligina, son capaces de regular el comportamiento del nematodo *C. elegans*, a través de la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Partiendo para su estudio de los datos de un ARN-seq en el que se analizó la expresión diferencial de mutantes deficientes en *nlg-1* y *nrx-1*, donde se comprobó que los mutantes deficientes en *nlg-1* sobreexpresaban *comt-4*, codificante para una proteína con supuesta actividad COMT. Esta estrategia podría ayudar a la comprensión de los mecanismos neurobiológicos básicos conservados en humanos, así como la etiología de los trastornos mentales en los que estas moléculas están involucradas.

Por otro lado, a partir de la recolección de datos de una muestra de estudiantes se ha llevado a cabo un estudio correlacional con el fin de encontrar relaciones entre variables psicológicas como los rasgos de la personalidad, depresión, ansiedad rasgo y ansiedad estado, con polimorfismos en genes que tienen un papel importante en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Entre estos genes se encuentran los codificantes para los transportadores selectivos encargados de la recaptación de dopamina y serotonina en la neurona presináptica (*SLC6A3* y *SLC6A4*, respectivamente), y los involucrados en su degradación (*COMT* y *MAOA*). Todos los genes aquí mencionados han sido relacionados de una manera u otra con diferentes fenotipos, así como con diferentes trastornos mentales, por lo que se esperaría encontrar relaciones significativas entre estas variables. Asimismo, también se ha evaluado la posible relación de estas variables psicológicas con el índice 2D:4D como marcador indirecto de la exposición a la testosterona prenatal o la capacidad de degustar la PTC, los cuales han sido relacionados anteriormente con distintas variables psicológicas, incluidos los rasgos de la personalidad.

A partir de estas investigaciones han surgido tres estudios publicados, los cuales podrían permitir avanzar en el conocimiento de las diferencias individuales que se encuentran entre los seres humanos, así como la posible predisposición de un determinado grupo a sufrir ciertos trastornos mentales.

ESTUDIO 1

Impaired dopamine-dependent locomotory behavior of *C. elegans* neuroligin mutants depends on the catechol-O-methyltransferase COMT-4⁶²

Abstract

Neurexins and neuroligins are neuronal membrane adhesion molecules that have been involved in neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders. The *nrx-1* and *nlg-1* genes of *Caenorhabditis elegans* encode NRX-1 and NLG-1, orthologue proteins of human neurexins and neuroligins, respectively. Dopaminergic and serotonergic signaling control the locomotory rate of the nematode. When well-fed animals are transferred to a plate with food (bacterial lawn), they reduce the locomotory rate. This behavior, which depends on dopamine, is known as basal slowing response (BSR). Alternatively, when food-deprived animals are moved to a plate with a bacterial lawn, further decrease their locomotory rate. This behavior, known as enhanced slowing response (ESR), is serotonin dependent. *C. elegans nlg-1*-deficient mutants are impaired in BSR and ESR. Here we report that *nrx-1*-deficient mutants were defective in ESR, but not in BSR. The *nrx-1;nlg-1* double mutant was impaired in both behaviors. Interestingly, the *nlg-1* mutants upregulate the expression of *comt-4* which encodes an enzyme with putative catechol-O-methyltransferase activity involved in dopamine degradation. Our study also shows that *comt-4(RNAi)* in *nlg-1*-deficient mutants rescues the wild type phenotypes of BSR and ESR. On the other hand, *comt-4(RNAi)* in *nlg-1*-deficient mutants also recovers, at least partially, the gentle touch response and the pharyngeal pumping rate that were impaired in these mutants. These latter behaviors are dopamine and serotonin dependent, respectively. Based on these results we propose a model for the neuroligin function in modulating the dopamine-dependent locomotory behavior in the nematode.

Keywords: Locomotor behavior; neuroligin; neurexin; dopamine; serotonin; catechol-O-methyltransferase; RNAi; *Caenorhabditis elegans*.

⁶² Este artículo ya ha sido publicado como: Rodríguez-Ramos, Á., Gámez-del-Estal, M. M., Porta-de-la-Riva, M., Cerón, J., & Ruiz-Rubio, M. (2017). Impaired Dopamine-Dependent Locomotory Behavior of *C. elegans* Neuroligin Mutants Depends on the Catechol-O-Methyltransferase COMT-4. *Behavior Genetics*, 47(6), 596–608.

Introduction

The communication between neurons requires the interaction between different intra- and extracellular components located at the cell synaptic terminals. These elements guide the signaling for differentiation, stabilization, plasticity and maturation of synapses (Augustine and Fivaz 2016). Different synaptic adhesion molecules are involved in the formation of these molecular structures, also necessary for the correct synaptic transmission (Sakurai 2016).

One of the most important families of postsynaptic adhesion molecules are neuroligins, which interact in the synaptic cleft with their partners neurexins and other specific proteins (Bemben 2015; Cao and Tabuchi 2016; Hu et al. 2015). Neuroligins and neurexins have been identified in all the organisms with a differentiated nervous system, from invertebrates to mammals. Initially, it was thought that these proteins were only necessary for the synapse formation, but it was later found that they are also involved in the activity of both inhibitory and excitatory synapses (Graf 2004). In recent years, mutations in the genes coding neurexin and neuroligin have been associated with several neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders, including autism and schizophrenia (Bang and Owczarek 2013; Cao and Tabuchi 2016; Kenny et al. 2013).

Several model organisms are used for studying mechanism related to the nervous system (Gordon and Dzirasa 2016; Roubertoux 2015). In this context, the nematode *C. elegans* presents several advantages as animal model (Brenner 1974). From a molecular point of view many similarities exist between the *C. elegans* and human nervous systems (Benard 2009; Flames 2011), including the use of neuromodulators such as monoamines (dopamine and serotonin) and neuropeptides (Rand 1997). Interestingly, at least the 83 % of the *C. elegans* proteome has orthologous sequences of human proteins (Lai et al. 2000). These data together with a simple anatomy, tractable genetics tools and behavioral plasticity, make *C. elegans* a useful model for the study of basic mechanisms of the nervous system related with human diseases (Calahorra and Ruiz-Rubio 2011; Ruiz-Rubio et al. 2015).

The *C. elegans* *nrx-1* and *nlg-1* genes are orthologues of human neurexins and neuroligins, respectively (Calahorra et al. 2015; Haklai-Topper et al. 2011; Hunter et al. 2010). NRX-1 and NLG-1 proteins are mainly located at the pre- and post-synaptic sites, respectively. The *nrx-1* gene is expressed in most neuronal cells during all larval and adult stages (Haklai-Topper et al. 2011). On the other hand, the *nlg-1* gene is expressed in some

sensory neurons, interneurons and a subset of cholinergic motor neurons (Hunter et al. 2010).

C. elegans nrx-1 mutants show defects in the exploratory capacity, the sinusoidal tracks, and the gentle touch response. These defective behaviours can be restored through expression of human *NRXN-1 α* or *-1 β* isoforms in the nematode (Calahorro and Ruiz-Rubio 2013). *C. elegans* neuroligin-deficient mutants show impairments in osmotic avoidance, exploratory capacity, sinusoidal tracks and gentle touch response. In addition, they are more sensitive than wild-type animals to oxidant agents such as paraquat, mercury, copper or graphene oxide (Calahorro et al. 2009; Calahorro and Ruiz-Rubio 2012; Chen et al. 2017; Hunter et al. 2010). Rat *Nlgn1* and human *NLGN1* isoforms, when expressed in *nlg-1* deficient mutants, were able to rescue mutant phenotypes, suggesting that mammalian neuroligins are functional in *C. elegans* (Calahorro and Ruiz-Rubio 2012). All these results indicate that neurexin and neuroligin seem to be functionally comparable in human and *C. elegans*.

Among the monoamines, it has been established that dopamine and serotonin have fundamental functions changing the intrinsic properties of neuronal circuits in vertebrates and invertebrates (Harris-Warrick 1995). In *C. elegans*, dopamine and serotonin modulate the locomotory behaviors. Dopamine is involved in the decrease of the locomotory rate when the worms find a food source, a behavior known as basal slowing response (BSR) (Sawin 2000). On the other hand, when food-deprived animals are transferred to a bacterial lawn, they display an enhanced slowing response (ESR) which is serotonin dependent. This behavior results from integrating the sense of the current level of food in the pharynx and the information about the experience of food deprivation (Sawin 2000). Serotonin is also involved in intake regulation (Horvitz 1982) and in the increase of turning frequency when they leave the food source (Hills 2004). Other observations showed that whereas dopamine induces crawling in low density environments, serotonin induces swimming in low deep liquids (Vidal-Gadea et al. 2011).

C. elegans has dopamine and serotonin selective transporters similar to the human ones (Izquierdo 2013). Their function is to facilitate the removal of neurotransmitters from the synaptic cleft and transfer them to the presynaptic neuron (Howell 2014). This reuptake enables recycling or degradation of dopamine and serotonin inside the neuron. Additionally, there are two different degradation pathways for monoamine transmitters, the monoamine oxidase MAO-A/B (Naoi 2016), *amx-2* in *C. elegans* (Hobert 2010), and

the Catechol-O-Methyltransferase COMT (Chen 2007), with five *comt* ortholog genes in *C. elegans* (Hobert 2010). Different polymorphisms of the gene encoding COMT have been related with a higher probability of suffering schizophrenia or attention deficit disorder and hyperactivity (Hosák 2007).

Here we show that *nlg-1*-deficient mutants overexpress *comt-4*. One possible hypothesis is that this increase of COMT-4 activity depletes the dopamine levels and impairs locomotory behaviors in these mutants, including BSR, ESR and gentle touch response. We observed that when the *comt-4* gene was silenced in the *nlg-1*-deficient mutants, they recovered the wild type locomotory phenotypes. Interestingly, the serotonin dependent pharyngeal pumping rate was also recovered, although partially, in the *nlg-1*-deficient mutants when *comt-4* was silenced. Based on these results we suggest a model where neuroligin is necessary to modulate behaviors of the nematode, where dopamine and serotonin play active roles.

Materials and methods

Caenorhabditis elegans and Escherichia coli strains

C. elegans strains used in this study are shown in Table 1. All nematodes were grown and maintained at 20 °C under standard conditions (Brenner 1974). Worms growth was synchronized by bleaching gravid adult worms (Porta de la Riva 2012). Worms are sensitive to bleach, but the eggs are protected by their shells. After the treatment with the alkaline hypochlorite solution (2,5 mL NaOH 1N + 1 mL bleach 4%), the eggs were washed and incubated in M9 buffer, which allows hatching but prevents further development after the L1 larvae stage. These culture stocks of worm in L1 were used to grow the worms synchronically on NGM plates.

Table 1. *C. elegans* strains used in this study.

Strain	Genotype	Source
N2	Wild type	CGC ^a
VC228	<i>nlg-1 (ok259)</i>	CGC ^a
CRR1	<i>nlg-1 (ok259) X</i>	(Calahorro, 2012)
CRR3	<i>nrx-1 (tm1961) V</i>	(Calahorro, 2013)
CRR23	<i>nrx-1; nlg-1 (tm1961; ok259)</i>	(Calahorro et al., 2009)
FX1961	<i>nrx-1 (tm1961)</i>	NBP-Japan ^b

^a Caenorhabditis Genetics Center, University of Minnesota, USA.

^b National Bioresource Project for the Experimental Animal “Nematode *C. elegans*”.

OP50 and HB101 *E. coli* strains were obtained from the Caenorhabditis Genetic Center (University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA). OP50 strain was used as *C. elegans* food source. HB101, a strain which forms a thicker lawn than OP50, was used in BSR and ESR experiments.

HT115 *E. coli* strain (DE3) with plasmid pL4440 carrying *unc-22* or gene *comt-4* fragments were obtained from Ahringer RNAi (Kamath et al. 2003) and the ORFeome (Rual et al. 2004) libraries, respectively.

Bacterial feeding RNA interference assay

The stocks of worms at L1 stage obtained by bleaching were used to grow the worms synchronically on NGM plates. Worms were fed on standard agar plates on a lawn of HT115 *E. coli* strain (DE3) with pL4440 plasmid carrying *comt-4* or *unc-22* gene fragments. *unc-22* was used as a visual control of silencing process. The agar medium was supplemented with carbenicillin (50 mg/mL) and 0,1 mM IPTG to induce dsRNA production. HT-115 strain transformed with the empty pL4440 plasmid were also used as control. Behavioral assays were performed when worms reached the L4 larval stage.

RNA sequencing

Wild type, *nlg-1(ok259)*, *nrx-1(tm1961)* and *nlg-1;nrx-1(ok259;tm1961)* mutants were synchronized at L1 stage by bleaching (Porta de la Riva 2012). Then L4 worms were harvested from NGM plates, frozen with TRIReagent and total RNA purified and treated with DNase I (Thermo Fisher Scientific). RNA quality and integrity was evaluated with the Experion Bioanalyzer (Bio-Rad). Polyadenilated-RNA was purified from total RNA using Dynabeads mRNA DIRECT kit (Thermo Fisher Scientific). Purified mRNA was used for preparing cDNA (strand-specific) libraries using the Ion Total RNA-Seq Kit v2 kit (Thermo Fisher Scientific). These libraries were run through the Ion Personal Genome Machine® (PGM™) System using the Ion 318™ Chip Kit v2 (Thermo Fisher Scientific). This analysis was carried out by the Genomic Unit of CABIMER (Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa), Sevilla, Spain.

The resulting FASTQ files were trimmed and mapped to the version WS220 of the *C. elegans* genome by using TopHat to generate BAM files that were analyzed in SeqSolve under the default settings to perform a differential expression analysis of transcripts between the different strains (false discovery rate of 0.05). Reads displaying multiple

mapping were filtered out and only transcripts covered by more than 5 reads were tested. Seqsolve uses Cufflinks/Cuffdiff (Trapnell et al. 2012) to quantify and identify transcripts with a significant level of expression between different conditions. In this analysis, expression values were normalized in FPKM (fragments per kilobase of exon per million fragments mapped).

The raw RNA-seq data from this study have been deposited in the NCBI GEO database with the accession number GSE97980.

Quantitative RT-PCR (qRT-PCR)

For RNA analysis, total RNA was isolated and treated with DNase I (Thermo Scientific). cDNA was synthesized using 1 µg of total RNA with RevertAid First Strand cDNA synthesis kit (Thermo Fisher Scientific). PyroTaq EvaGreen qPCR Mix Plus (ROX) (Cultek Molecular Bioline) and QuantStudio™ 12K Flex Real-Time PCR System (Applied Biosystems) were used to determine gene expression. Reactions were carried out at 95 °C for 15 min followed by 40 cycles of 95 °C for 15 s, 60 °C for 20 s and 72°C for 20 s. The *comt-4* levels were analyzed using the primers *comt-4-forward* 5'-TCGGAGTTCCAATCCTATCAAAA-3' and *comt-4-reverse* 5'-AATTCGCCTTATCAGCATCG-3'. The expression of *C. elegans act-1* was analyzed using the primers *act-1-forward* 5'-TTGAGCACGGTATCGTCACCAACT-3' and *act-1-reverse* 5'-TCAGCGGTGGTGGTGAAAGAGTAA-3', and was used to normalize variations in cDNA quantities from different samples. Primers efficiency was determined resulting in 94.11 % for *comt-4* primers and 97.44 % for *act-1* primers.

Gene ontology analysis

Gene ontology (GO) analysis was performed using differentially expressed genes. GO analysis describes the functional attributes of a gene product in three categories: molecular function (MF), biological process (BP) and cellular component (CC). DAVID version 6.8 software (david.abcc.ncifcrf.gov) provides with statistical analyses in each of the three categories. One-sample two-sided binomial test was used to identify which GO terms of a population of genes have a significantly different enrichment from the overall population (P<0.05, Modified Fisher Exact P-value, EASE Score).

Behavioral assays

All behavioral assays were carried out with L4 larvae, blind to genotype and repeated at least three times in different days and from separate bleaching treatment experiments.

Basal slowing response and enhanced slowing response

BSR and ESR were measured as described previously (Sawin 2000) with minor modifications. For measurement of the BSR, well-fed animals were washed twice with M9 buffer (KH₂PO₄, Na₂HPO₄, NaCl and MgSO₄). Then, they were immediately transferred to NGM plates with or without an HB101 lawn and left 10 min for habituation. After this time, the locomotory rates were quantified by counting the number of body bends in 20 s intervals while they move on the surface of the agar plate. We only measured the forward locomotion; if the worms change to another type of movement, we started again the measure. For the ESR the procedure was almost the same, except that prior to transferring the animals to the plates with or without bacteria, they were kept in M9 buffer for 30 min at room temperature for fasting (food-deprived animals).

Gentle touch assay

This phenotype was tested by stroking the worm ten times with an eyebrow hair attached to a Pasteur pipette, alternating the anterior (just behind the pharynx) and posterior (just before the anus) parts of the body (Chalfie et al. 1985). Between 30 and 100 animals were scored for each genotype and condition. A positive response was considered when the animal moved backward and forward after touching the anterior or posterior part of the body, respectively. Insensitivity to touch or opposed response were considered negative.

Pharyngeal pumping assay

Pumping rates of worms were quantified by counting pharyngeal contractions. Animals were grown on NGM plates seeded with OP50 and were recorded focusing on pharyngeal pumping. The counting was carried out on video in slow motion.

Statistical analysis

Data comparison analysis was carried out by One-Way-ANOVA using Excel statistical tool.

Results

Neuroigin, but not neurexin, is involved in the dopaminergic signaling that modulates the locomotory rate in *C. elegans*

The basal slowing response (BSR) refers to the fact that well-fed wild type animals when transferred to NGM plates with bacterial lawn, moved significantly slower than well-fed animals transferred to NGM plates without bacteria. The BSR is dependent on a dopaminergic pathway (Sawin 2000). We previously showed that neuroigin has a role in the BSR (Izquierdo 2013). To further investigate whether neurexin is also involved in this response, N2 wild type and *nlg-1(ok259)* mutant were compared with both the *nrx-1(tm1961)* and the *nrx-1;nlg-1(tm1961;ok259)*-deficient double mutants. We found that *nlg-1(ok259)* mutants displayed an impaired BSR, whereas *nrx-1(tm1961)* mutants were similar to N2 wild type strain in BSR (Figure 1A). On the other hand, the double *nrx-1;nlg-1(tm1961;ok259)* mutant, showed a BSR similar to the single *nlg-1(ok259)* mutant. These observations suggest that neuroigin, but not neurexin, is involved in the dopaminergic signaling that regulates the locomotory rate in *C. elegans*.

Neurexin and neuroigin are involved in the serotonergic pathways that modulate the locomotory rate of *C. elegans*

When food-deprived wild type animals are transferred to NGM plates with bacterial lawn, they moved significantly slower compared to well-fed animals. This behavior, called enhanced slowing response (ESR), was described as serotonin dependent (Sawin 2000). Neuroigin function was required to get an ESR similar to wild type (Izquierdo 2013). To investigate whether neurexin is also involved in this response, N2 wild type worms were compared with both the *nrx-1(tm1961)* and the double *nrx-1;nlg-1(tm1961;ok259)*-deficient mutants. Interestingly, we observed that *nrx-1(tm1961)* and *nrx-1;nlg-1(tm1961;ok259)* mutants also displayed altered ESR in contrast to the wild type strain (Figure 1B). These results suggest that both neuroigin and neurexin are involved in the serotonergic pathway that regulates the locomotory rate of the worm.

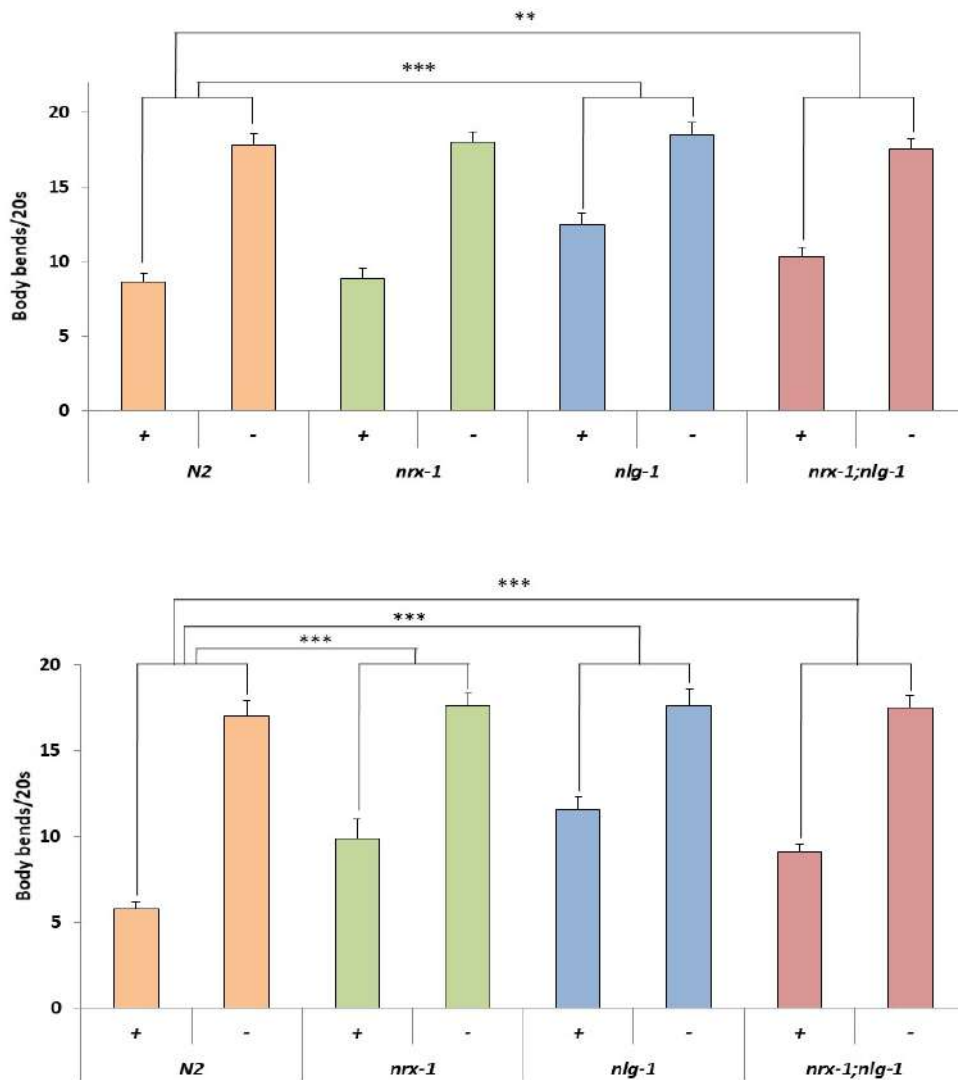


Figure 1. Basal slowing response (BSR) and enhanced slowing response (ESR) in *nrx-1*, *nlg-1* and double *nrx-1;nlg-1* deficient mutants. (A) BSR in *nrx-1*, *nlg-1* and *nrx-1;nlg-1* double deficient mutants. The *nlg-1* and double *nlg-1;nrx-1* mutants presented defective BSR in comparison with the N2 wild type strain and the *nrx-1*-deficient mutant. (B) ESR in *nrx-1*, *nlg-1* and double *nrx-1;nlg-1* deficient mutants. The *nrx-1*, *nlg-1* and double *nlg-1;nrx-1* mutants presented a defective ESR in comparison with the N2 wild type strain. For each strain the locomotory rate was calculated as the average of at least 30 animals in three independent experiments on a lawn of bacteria (+) or in a plate without bacteria (-). Statistical significance was calculated by one-way ANOVA test. The difference between the body bends in presence and absence of bacteria of each strain (BSR and ESR) were compared to the N2 wild type strain. Statistical P values: ** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.001$.**

C. *elegans* neuroligin-deficient mutant overexpress *comt-4*

To further investigate the different behaviors between the N2 wild type strain and the *nrx-1(tm1961)*, *nlg-1(ok259)* and *nrx-1;nlg-1(tm1961; ok259)* double mutants, RNA-sequencing was performed. We found significant changes in the expression of several

genes in these strains (Supplementary⁶³ Tables S1-S4 and Figure S1). Functional analysis of the misregulated genes was performed using DAVID program (david.abcc.ncifcrf.gov). As revealed by the GO analysis, downregulated genes founded in *nrx-1(tm1961)*, *nlg-1(ok259)* and *nrx-1;nlg-1(tm1961;ok259)*-deficient mutants were significantly involved in functional categories related to collagen trimer, extracellular region and structural constituent of cuticle, respectively (Supplementary Tables S5A-S7A). On the other hand, among the upregulated genes, we found functional categories related to biological processes such as lipid transport, anatomical structure morphogenesis and body morphogenesis, respectively (Supplementary Tables S5B-S7B). Remarkably, in comparison with the N2 wild type strain, we detected a *comt-4* overexpression of 62.4 and 117.0 fold-change increase in *nlg-1(ok259)* and *nrx-1;nlg-1(tm1961;ok259)* mutants, respectively. Interestingly, upregulation of *comt-4* did not occur in *nrx-1(tm1961)* mutant.

The *comt-4* gene encodes a Catechol-O-methyltransferase (COMT) ortholog protein that degrades dopamine. Precisely, *comt-4* is an ortholog of human genes *COMT* and *COMTD-1* (Catechol-O-methyl transferase domain containing 1). The comparison of COMT-4 from *C. elegans* with human COMT and COMTD1 shows 20.0 and 30.2 % of identity, and 30.9 and 44.6 % of similarity between them, respectively (Supplementary Figure S2). Interestingly, the main binding sites for COMT ligands are conserved (Supplementary Figure S2). Therefore, it is possible that the impairment observed in the BSR in neuroligin deficient mutants is due to a reduction in the levels of dopamine, since in these strains there is an overexpression of an enzyme responsible of its degradation.

To validate the RNA-sequencing results we carried out qRT-PCRs to quantify the expression of *comt-4* in the different strains. Two independent experiments showed a *comt-4* overexpression of 30-50 fold in the *nlg-1(ok259)* and *nrx-1;nlg-1(tm1961;ok259)* mutants strains with respect to the wild type and the *nrx-1(tm1961)* mutants. qRT-PCR also revealed that the *comt-4* overexpression in *nlg-1* mutants was knocked-down when they were grown on *comt-4* RNAi bacteria (data not shown).

BSR and ESR are restored when *comt-4* is knocked-down in *nlg-1*-deficient strains

Since COMT-4 presumably decreases the amount of dopamine available and a boost of this neurotransmitter is necessary for the BSR, we investigated whether the silencing

⁶³ El material suplementario, en caso de haberlo, se encuentra localizado tras las referencias de cada artículo.

of *comt-4* could rescue the wild type BSR in the mutants lacking neuroigin. For that BSR was measured in *comt-4* knocked-down worms (RNAi by feeding).

As hypothesized, we found that BSR was restored in *nlg-1* (*ok259*) and *nrx-1*(*tm1961*);*nlg-1*(*ok259*) mutants exposed to *comt-4*(RNAi) (Figure 2). Therefore, we believe that *comt-4* overexpression reduces dopamine levels producing the impaired behavior detected in these mutant strains.

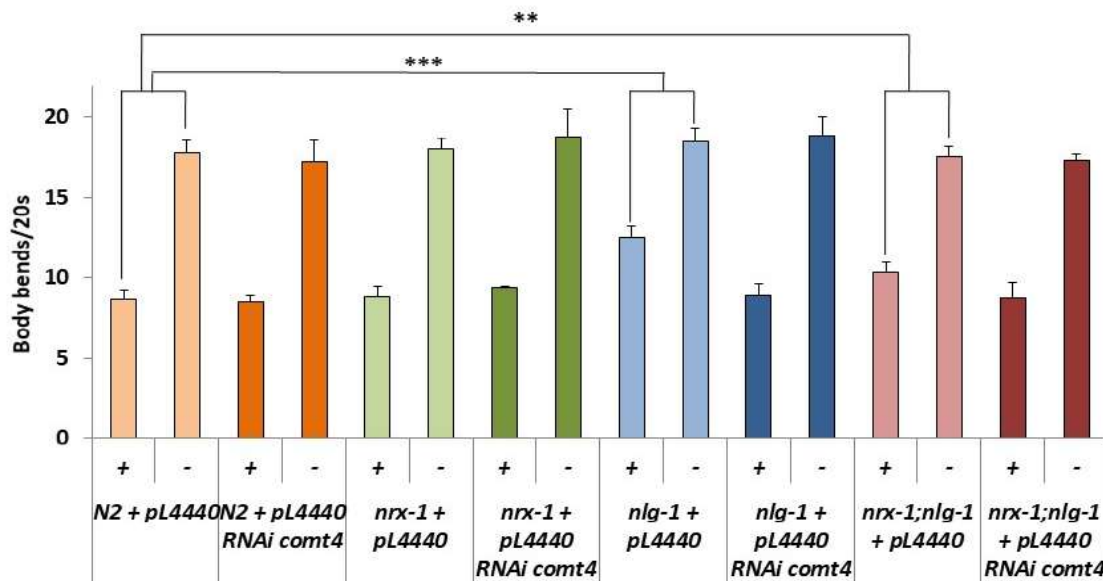


Figure 2. Basal slowing response (BSR) in *nlg-1* and *nlg-1*;*nrx-1*-deficient mutants fed with *comt-4* RNAi. N2 wild type strain shows BSR and knockdown of *comt-4* did not have effect on it. The *nlg-1*-deficient mutant presents a reduced BSR compared with N2 wild type but it was recovered after *comt-4* RNAi treatment. Double mutants showed also reduced BSR and was recovered using *comt-4* RNAi as well. For each of these strains the locomotory rate was measured as number of body bends per 20 sec both in presence (+) and absence (-) of HB101 bacteria. At least 30 animals were examined in 3 independent experiments. Statistical significance was calculated by one-way ANOVA test. The difference between the body bends in presence and absence of bacteria carrying pL4440 or pL4440 + RNAi *comt-4* (BSR) of each strain were compared to the N2 + pL4440. Moreover, strains fed with bacteria carrying the plasmid pL4440 were compared with the same strain fed with bacteria carrying pL4440 + RNAi *comt-4*. Statistical P values: ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

The serotonin-dependent ESR was also measured in *comt-4* knocked-down worms obtained by feeding with bacteria carrying a plasmid expressing *comt-4* RNAi. Contrary to BSR, ESR is serotonin-dependent and COMT enzymes degrade dopamine but not serotonin (Axelrod and Tomchick 1958). Nevertheless, even so, we observed that silencing of *comt-4* was also able to recover the serotonin-dependent ESR in both the *nlg-1*(*ok259*) and *nrx-1*(*tm1961*);*nlg-1*(*ok259*) mutants (Figure 3). The connection between overexpression of *comt-4* in a serotonin-dependent behavior is not easy to predict.

However, it has been observed that serotonin can bind COMT (Tsao et al. 2012). An excess of this enzyme could capture serotonin, and could originate a reduction of the available neurotransmitter in the functional neurons.

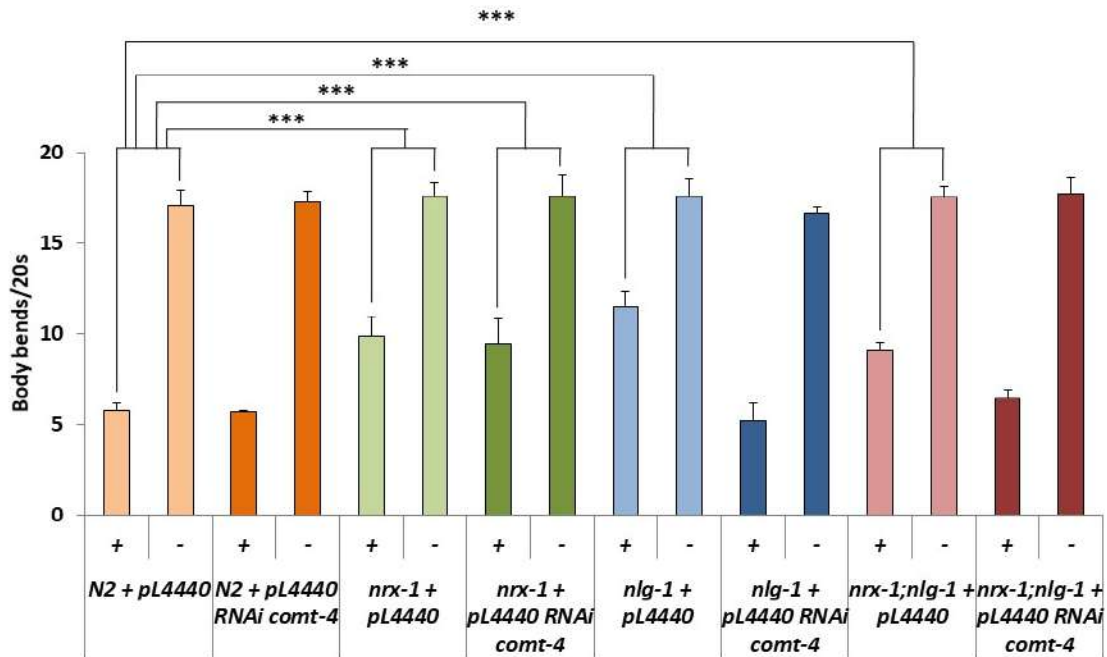


Figure 3. Enhanced slowing response (ESR) in *nlg-1* and *nlg-1;nrx-1*-deficient mutants fed with *comt-4* RNAi. N2 wild type strain shows ESR and silencing of *comt-4* did not have effect on it. Both *nlg-1*-deficient mutants presented a reduced ESR compared to N2 wild type. Wild type behavior is rescued after *comt-4* RNAi feeding. For each of these strains the locomotory rate was measured as number of body bends per 20 sec both in presence (+) and absence (-) of HB101 bacteria. At least 30 animals were examined in 3 independent experiments. Statistical significance was calculated by one-way ANOVA test. The difference between the body bends in presence and absence of bacteria carrying pL4440 or pL4440 + RNAi *comt-4* (ESR) of each strain were compared to the N2 + pL4440. Moreover, strains fed with bacteria carrying the plasmid pL4440 were compared with the same strain fed with bacteria carrying pL4440 + RNAi *comt-4*. Statistical P values: *** $p \leq 0.001$.

Altered gentle touch response in *nlg-1* mutants is restored by *comt-4* RNAi

C. elegans is sensitive to a large diversity of stimuli. Gentle touch to the body is one of the behavioral assays used to detect the capacity of *C. elegans* to perceive a mechanic stimulus. It consists in touching with an eyebrow the anterior or posterior part of the body and then observe the change of crawling direction; when the stimuli is detected, the worm moves backward or forward, respectively (Chalfie 1985). Previous studies, showed that *nlg-1(ok259)* and *nrx-1(tm1961)*-deficient mutants had an altered gentle touch response compared to the N2 wild type strain, losing a significant capability of the mechanosensory response in both parts of the body (Calahorro and Ruiz-Rubio 2012; Calahorro and Ruiz-

Rubio 2013). Since the crawling motion is dopamine dependent (Vidal-Gadea et al. 2011), we investigate if the silencing of *comt-4* in the neuroligin-deficient strains was able to recover the wild type response to touch. We observed that the silencing of *comt-4* recovered the touch response in the neuroligin-defective strains (Figure 4).

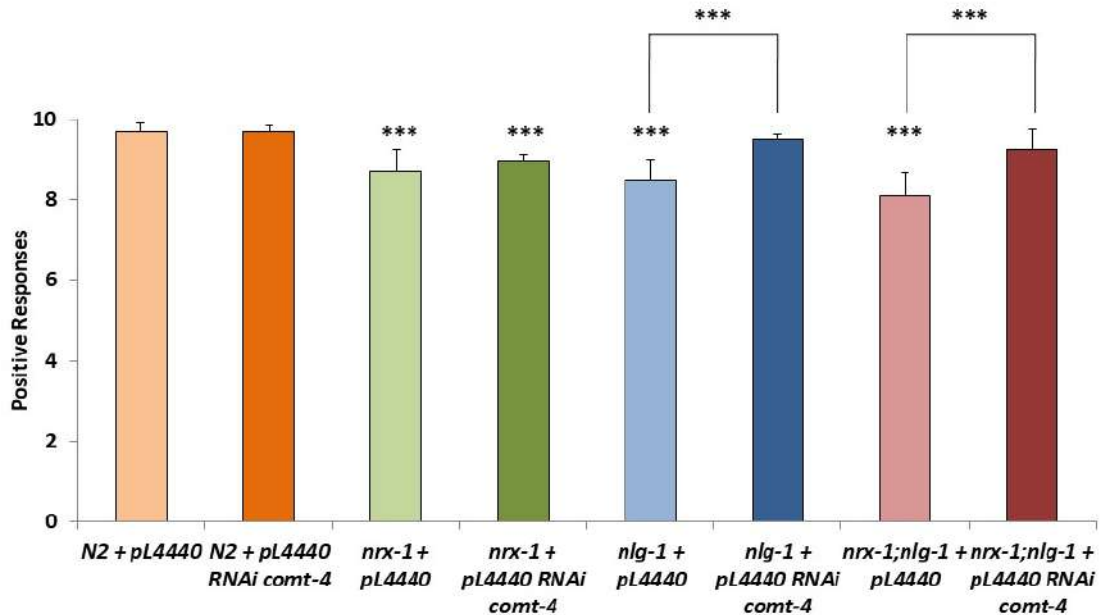


Figure 4. Gentle touch to the body in *nlg-1*, *nrx-1* and *nlg-1;nrx-1*-deficient mutants in the absence or presence of *comt-4* RNAi. Data are quantified as number of positive responses to gentle touch. Animals were touched ten times with an eyebrow hair, alternating anterior and posterior part of the body. A positive response was counted if touching the anterior part, the animal moved backward, and if touching the posterior part de animal moved forward. On the other hand, opposed responses to these or insensitivity to touch were considered negative responses. For each condition between 40 and 100 animals were tested in 4 independent experiments. Statistical significance was calculated by one-way ANOVA test. The response of each strain fed with bacteria carrying pL4440 or pL4440 + RNAi *comt-4* were compared with N2 + pL4440. Moreover, strains fed with bacteria carrying the plasmid pL4440 were compared with the same strain fed with bacteria carrying pL4440 + RNAi *comt-4*. Statistical P values: *** $p \leq 0.001$.

Altered pharyngeal pumping rate is restored in *nlg-1* mutants by *comt-4* RNAi

Pharyngeal pumping consists of a cycle of contraction and relaxation where liquid with suspended particles are sucking in from the environment, and then expelling the liquid trapping the solid particles (Avery and Horvitz 1989). The pharyngeal pumping, as the gentle touch response, requires the interaction of the nervous system, muscles and environment, but the molecular mechanism is comparatively different. It depends on serotonin, octopamine and tyramine (Horvitz et al. 1982; Rex et al. 2004) but not on dopamine (Barros et al. 2014). Thus, worms supplemented with dopamine did not change

pumping rates, and dopamine receptor loss-of-function *dop-1*, *dop-2* and *dop-3* mutants showed a similar pumping rate to wild type animals (Barros et al. 2014).

We found that *nlg-1(ok259)*, *nrx-1(tm1961)*-deficient mutants and the double mutant presented an altered pharyngeal pumping rate compared to the N2 wild type strain (Figure 5). Only neuroleptin-defective strains partially recovered the wild type rate when *comt-4* was silenced by RNAi. As mentioned before, an excess of COMT-4 enzyme in the *nlg-1*-mutant strains could capture serotonin, reducing the neurotransmitter in the functional neurons involved in the pumping rate.

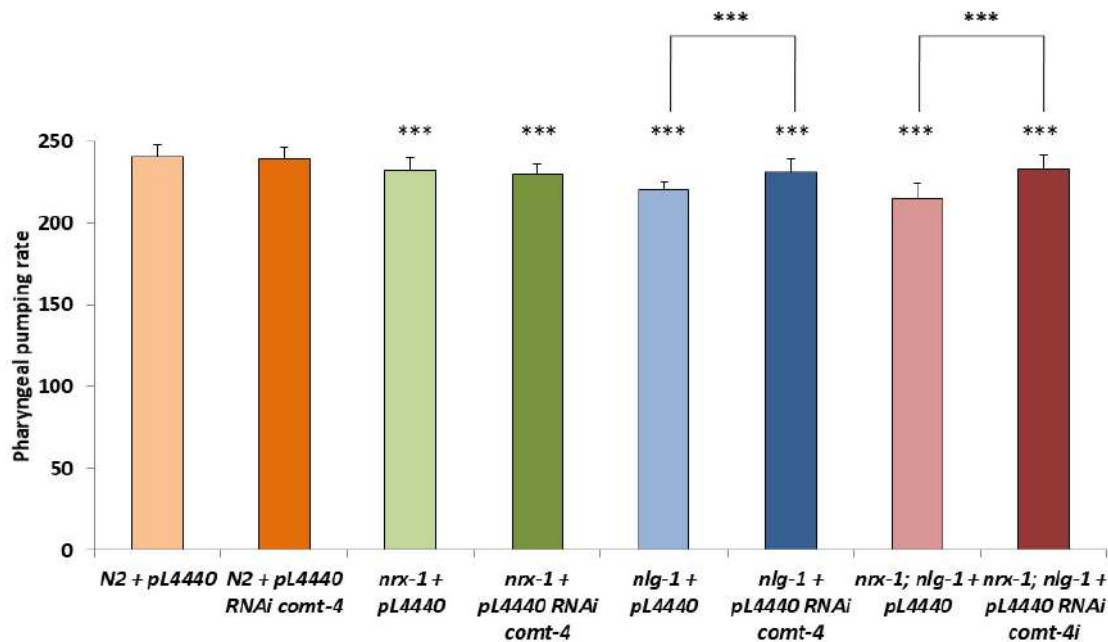


Figure 5. Pharyngeal pumping rate in *nlg-1*, *nrx-1* and *nlg-1*;*nrx-1*-deficient mutants in the absence or presence of *comt-4* RNAi. The number of pharyngeal pumps per minute was counted in slow motion. At least 30 animals of each strain were examined in 3 independent experiments. Statistical significance was calculated by one-way ANOVA test. The responses of each strain fed with bacteria carrying pL4440 or pL4440 + RNAi *comt-4* were compared with N2 + pL4440. Moreover, strains fed with bacteria carrying the plasmid pL4440 were compared with the same strain fed with bacteria carrying pL4440 + RNAi *comt-4*. Statistical P values: *** $p \leq 0.001$.

Discussion

Implications of neurexin and neuroleptin in the BSR and ESR behaviors of *C. elegans*

Previously, it was found that the *C. elegans nlg-1(ok259)* mutant was defective in locomotory behaviors, including BSR, ESR and gentle touch response (Calahorra and Ruiz-Rubio 2012; Calahorra and Ruiz-Rubio 2013; Izquierdo 2013). Here we show that the neurexin-deficient mutants were defective in ESR (Figure 1B), but not in BSR. As expected the *nrx-1(tm1961);nlg-1(ok259)* double mutant was impaired in both behaviors.

Mutants deficient in *nlg-1* have impaired locomotory behavior related with dopamine- and serotonin-dependent responses, BSR and ESR respectively (Izquierdo 2013), (Figure 1A and 1B). The recruitment of NLG-1 in the postsynaptic region needs NRX-1 and MADD-4, two presynaptic factors partially redundant in its function (Maro 2015). This functional redundancy between NRX-1 and MADD-4, could explain that *nrx-1*-deficient mutants has a similar BSR than wild-type strain. However, the impairment in the ESR in these mutants could be because neurexin might be involved in serotonin signaling, an essential neurotransmitter in this behavior.

GABA_A receptors are present on the nematode muscles (Jorgensen 2005). The trimeric complex NLG-1/NRX-1/MADD-4 would be the responsible of clustering the GABA_A postsynaptic receptors for its correct function (Maro 2015). Thus, NLG-1 is specially associated with inhibitory GABAergic synapses in the postsynaptic region of neuromuscular junctions, and is necessary for the correct clustering of the GABA_A receptors UNC-49 (Tu 2015). These receptors are essential for locomotion since dorsal and ventral muscles receive inhibitory GABAergic inputs from the D neurons. Alternatively, these muscle cells receive excitatory cholinergic inputs from the B neurons in order to create the body bends which leads to the forward movement of *C. elegans* (Zhen and Samuel 2015).

The anomalies found in the crawling sinusoidal patterns of *nlg-1*-deficient mutants (Calahorro and Ruiz-Rubio 2013), might be also due to the deficit of GABA_A clustering. Since body bend depends on GABAergic synapses, the absence of NLG-1 could lead to a reduction of GABA_A receptors clustering and consequently to a reduction of the frequency and amplitude of inhibitory spontaneous currents, leading to a failure in locomotion.

Overexpression of *comt-4* in neuroligin-deficient mutants

Both, single *nlg-1* and double *nlg-1;nrx-1*-deficient strains overexpressed the *comt-4* gene (Tables S2, S3 and S4, Figure S1). However, no impact on *comt-4* expression was detected in the *nrx-1*-deficient mutant (Table S1). *C. elegans* has five putative COMT coding genes (*comt-1*, *comt-2*, *comt-3*, *comt-4* and *comt-5*). These COMT-like proteins are all uncharacterized to date (Hobert 2010). According to its sequence, COMT-4 has a putative catechol-O-methyltransferase activity able to degrade dopamine (Figure S2). The comparison of these protein sequences shows the highest identity of 30,2 % and

similarity of 44,6 % between *COMTD1* and *COMT-4* (Figure S2). An overview of putative secreted and transmembrane proteins in *C. elegans* places COMT-2, COMT-3, COMT-4 and COMT-5 as possible mitochondrial proteins (Suh and Hutter 2012). However, more recently it was demonstrated that COMT inhibitor tolcapone resulted in accumulation of dopamine, confirmed for the first time that there was COMT activity in the nematode (Schumacher et al. 2015).

BSR, ESR behaviors and gentle touch response are restored in *nlg-1*-deficient strains with *comt-4* RNAi

Our results show that knockdown of *comt-4* in *nlg-1* mutants recovered the BSR wild type phenotype (Figure 2). In this sense, it is possible that dopamine levels are increased because of the inhibition of *comt-4* expression. This neurotransmitter could act as a neurohormone and reach the dopamine receptors DOP-3 on the D GABAergic neurons (Chase et al. 2004). Dopamine binding to specific receptors in these neurons could induce a change in the genetic expression of *madd-4*. Then MADD-4, an ADAMTS-like extracellular protein, could bind to UNC-40, another receptor required for clustering GABA_A receptors at inhibitory postsynaptic synapses (Zhang and Craig 2015). This explanation is strengthened by previous published results demonstrating that administration of exogenous dopamine, or using a dopamine reuptake inhibitor (L-methylphenidate) (Izquierdo 2013), also restored the BSR of *nlg-1*-deficient mutants, and that *dop-3(vs106)* animals failed to exhibit BSR (Felton and Johnson 2014).

In the case of the ESR (Figure 3), it must be considered that serotonin can bind to COMT through a non-competitive process. Thus, serotonin competes with the methyl donor S-adenosyl-L-methionine (SAM) within the catalytic site. This specific binding avoids the access of SAM to the catalytic site, preventing COMT substrates such as dopamine from methylation (Tsao et al. 2012). In the scenario of an overexpression of *comt-4*, there would be an excess of COMT that could lead to a serotonin binding to the enzyme, which will avoid the serotonin to reach its receptors. This could explain the absence of ESR in *nlg-1(ok259)* and *nrx-1(tm1961);nlg-1(ok259)* mutants. The results of pharyngeal pumping rate observed in *nlg-1(ok259)*, *nrx-1(tm1961)*-deficient mutants and the double mutant (Figure 5), support this idea.

In this context, the recovery of the ESR in single *nlg-1* and double *nrx-1;nlg-1*-deficient mutants might be explain by the fact that an increase of serotonin could be able

to restructure the neuromuscular junction as we hypothesize with the dopamine, leading to a recovery of the response. This idea is supported by results showing that exogenous serotonin, or a serotonin reuptake inhibitor (fluoxetine), restored the ESR in *nlg-1*-deficient mutants (Izquierdo 2013).

The *nlg-1(ok259)* and *nrx-1(tm1961)*-deficient mutants had an impaired gentle touch response respect to the N2 wild type strain (Calahorro and Ruiz-Rubio 2012; Calahorro and Ruiz-Rubio 2013). Here we show that this defective response is similar in the double mutant *nrx-1(tm1961);nlg-1(ok259)*. Touch response depends on mechanosensory specific receptors that send the order for producing the crawling motion forward or backward depending on whether the stimulus comes from the posterior or anterior part of the body, respectively (Chalfie et al. 1985). The neural circuit that produces the motion is similar to the one originating BSR and is also dopamine dependent (Vidal-Gadea et al. 2011). Therefore, we expect that the silencing of *comt-4* would rescue the wild type phenotype, albeit to a lesser extent. The results shown in Figure 4 agree with this expectative.

Overexpression of *comt-4* in *nlg-1*-deficient mutants could alter both GABA and dopamine neuromodulation of the locomotory circuit

Several studies in *C. elegans* have shown that neurotransmitters can diffuse from their release sites to activate receptors on distant cells (Koelle 2016). In the model in Figure 6, the mechanosensory dopaminergic neurons PDE, ADE and CEP release dopamine induced by bacteria (Sawin 2000). Dopamine activates PLM mechanosensory neurons (Sanyal et al. 2004) and, directly or indirectly, AVB and PVC interneurons. Finally the signal activates the cholinergic B and GABAergic D motoneurons that contract and relax opposite muscles, causing the crawling movement (Gjorgjieva et al. 2014). It has been described that NLG-1 is necessary for the clustering of GABA_A receptors in muscle cells (Zhang and Craig 2015). In absence of neuroligin there would be a reduction of GABA_A receptors in muscle cells producing a boost of GABA in the neuromuscular space between D neurons and dorso-ventral muscles. This excess of GABA might diffuse trough the nervous system reaching receptors in the AVA and AVB interneurons binding to GABA receptors GGR-3 (Koelle 2016). GABA could also reach the PLM mechanosensory neurons and the DB and VB cholinergic motoneurons, binding their GABA receptors (Gendrel et al. 2016). This signal would alert on the excess of GABA downstream and

could trigger the overexpression of *comt-4* upstream for decreasing dopamine (Figure 6), neurotransmitter that initiates this signaling pathway and responsible of altered BSR.

A similar explanation could be related to the fact that *nlg-1* deficient mutants are defective in gentle touch response. This behavior in the forward locomotion, starts by the activation of PLM mechanosensory glutamatergic neurons when they receive a mechanic stimulus (Figure 6). Glutamate activates PDE dopaminergic neurons. In this case, PLM neurons have dopamine receptors which might regulate the activity and habituation properties of the touch circuit (Sanyal et al. 2004). Finally, PLM neurons stimulated by the gentle touch, activate AVB and PVC neurons that trigger the locomotory circuit (Chalfie and Au 1989; Chalfie et al. 1985).

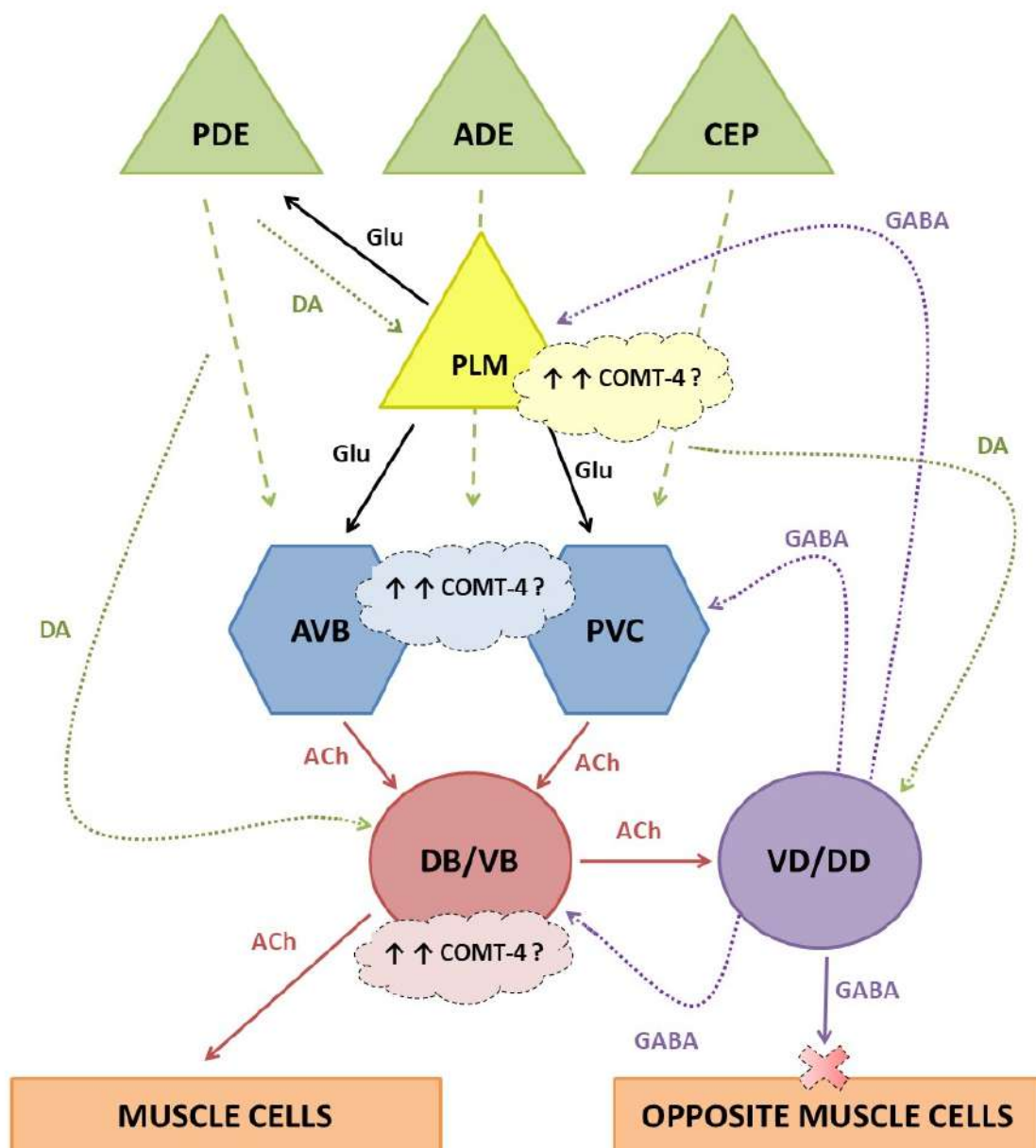


Figure 6. Neuromodulation mechanism model in the *nlg-1*-defective mutants overexpressing *comt-4*. Neuroligin deficient mutants show impairment in BSR and gentle touch mechanosensory response. For simplify the model, the figure only represents the neuronal circuit of the forward movement. In the BSR, mechanosensory dopaminergic neurons PDE, ADE and CEP are activated in presence of bacteria, releasing dopamine (DA) (Sawin 2000). Dopamine transmits the nervous impulse, directly or indirectly, to AVB and PVC interneurons. These interneurons lead the signal downstream until cholinergic B motoneurons that release acetylcholine (ACh) causing the muscle to contract. The B motoneurons also activate the D motoneurons that release GABA, which causes the opposing muscle to relax making possible the movement creating the characteristic crawling (Gjorgjieva et al. 2014). The *nlg-1*-deficient mutants do not cluster correctly GABA_A receptors in the opposite muscle cells (Zhang and Craig 2015). This scenario could originate a boost of GABA that could diffuse reaching the existing GABA receptors in the PLM, PVC and B neurons. This would alert that plenty of GABA is downstream, overexpressing *comt-4* for decreasing the pathway signaling initiated by dopamine. In the gentle touch response, the forward locomotion is regulated through PLM mechanosensory neurons. PLM neurons have dopamine receptors creating a feedback loop which might serve to modulate the activity and habituation properties of the touch circuit (Sanyal et al. 2004). The eyebrow hair stimulates PLM neurons which activate by glutamate (Glu) the AVB and PVC neurons triggering the same locomotory mechanism explained above (Chalfie and Au 1989; Chalfie et al. 1985), and that might be the reason why *nlg-1*-deficient worms are also impaired in the touch response. The continuous lines represent electrical or chemical synapses, the dashed lines undetermined neuronal connections, and the dotted lines humoral links.

It is interesting to note that despite the absence of NLG-1 the worm shows, although defective, BSR, ESR and touch response. This is probably due to the fact that the clustering of GABA_A receptors in the muscle cells depends also on UNC-40 which interact with MADD-4 (Zhang and Craig 2015). Considering an alternative pathway, MADD-4 in the presynaptic motor neuron could bind to UNC-40 located on the postsynaptic muscle region. This complex is also able to cluster the GABA_A receptors in the absence of NLG-1. This promotes the stabilization of GABAergic synapses but with a minor density of receptors than in wild type worms (Tu 2015). In this case, a further reorganization of the local cytoskeleton is necessary which has been shown to be involved in the control of the number of neurotransmitters receptors in the synapses (Tu 2015). This mechanism could restructure the components of the neuromuscular junction improving the GABAergic synapses affected in *nlg-1*-deficient mutants.

Acknowledgements

We thank *Caenorhabditis* Genetic Center (University of Minnesota, USA) and the Japanese National Bioresource Project, for worm strains. We also thank María Vargas Soria for her help in the pharyngeal pumping rate experiments, Mónica Pérez Alegre y Eloísa Andújar Pulido from the Genomic Unit of CABIMER (Sevilla, Spain) for technical and bioinformatic analysis support, Peter Askjaer (CABD, Sevilla, Spain) for providing us with HT115 *E. coli* strain (DE3) with plasmid pL4440 carrying *unc-22* gene fragment, and José Manuel Moreno Ventura for critical reading of the manuscript.

Compliance with ethical standards

Funding

The research work was supported by grants ITC-20111029 (Centro para el Desarrollo Tecnológico e Industrial, Spain) and “Plan Propio de Investigación de la Universidad de Córdoba”, Spain.

Conflict of interest

Ángel Rodríguez-Ramos, M. Mar Gámez-del-Estal, Montserrat Porta-de-la-Riva, Julián Cerón and Manuel Ruiz-Rubio declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval

All experiments were performed with *Caenorhabditis elegans* and the nematode is free of ethical concern.

References

- Augustine GJ, Fivaz M (2016) Editorial: Imaging Synapse Structure and Function. *Front Synaptic Neurosci* 8:36
- Avery L, Horvitz HR (1989) Pharyngeal pumping continues after laser killing of the pharyngeal nervous system of *C. elegans*. *Neuron* 3 (4):473-485
- Axelrod J, Tomchick R (1958) Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem* 233 (3):702-705
- Bang ML, Owczarek S (2013) A matter of balance: role of neurexin and neuroligin at the synapse. *Neurochem Res* 38 (6):1174-1189
- Barros AG, Bridi JC, de Souza BR, de Castro Junior C, de Lima Torres KC, Malard L, Jorio A, de Miranda DM, Ashrafi K, Romano-Silva MA (2014) Dopamine signaling regulates fat content through beta-oxidation in *Caenorhabditis elegans*. *PloS One* 9 (1):e85874
- Bemben MA, Shipman, S. L., Nicoll, R. A., Roche, K. W. (2015) The cellular and molecular landscape of neuroligins. *Trends in Neurosciences* 38 (8):496-505
- Benard H, Hobert, O. (2009) Looking beyond development: maintaining nervous system architecture. *Current topics in developmental biology* 87:175-194
- Brenner S (1974) The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 77 (1):71-94
- Calahorra F, Alejandre E, Ruiz-Rubio M (2009) Osmotic avoidance in *Caenorhabditis elegans*: synaptic function of two genes, orthologues of human NRXN1 and NLGN1, as candidates for autism. *J Vis Exp* 11 (34):pii:1616
- Calahorra F, Holden-Dye L, O'Connor V (2015) Analysis of splice variants for the *C. elegans* orthologue of human neuroligin reveals a developmentally regulated transcript. *Gene Expr Patterns* 17 (2):69-78
- Calahorra F, Ruiz-Rubio M (2011) *Caenorhabditis elegans* as an experimental tool for the study of complex neurological diseases: Parkinson's disease, Alzheimer's disease and autism spectrum disorder. *Invert Neurosci* 11 (2):73-83
- Calahorra F, Ruiz-Rubio M (2012) Functional phenotypic rescue of *Caenorhabditis elegans* neuroligin-deficient mutants by the human and rat NLGN1 genes. *PloS One* 7 (6):e39277
- Calahorra F, Ruiz-Rubio M (2013) Human alpha- and beta-NRXN1 isoforms rescue behavioral impairments of *Caenorhabditis elegans* neurexin-deficient mutants. *Genes, brain, and behavior* 12 (4):453-464
- Cao X, Tabuchi K (2016) Functions of synapse adhesion molecules neurexin/neuroligins and neurodevelopmental disorders. *Neurosci Res* 116:3-9
- Chalfie M, Au M (1989) Genetic control of differentiation of the *Caenorhabditis elegans* touch receptor neurons. *Science* 243 (4894 Pt 1):1027-1033
- Chalfie M, Sulston JE, White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S (1985) The neural circuit for touch sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci* 5 (4):956-964
- Chalfie M, Sulston, J.E., White, J.G., Southgate, E., Thomson, J.N., Brenner, S. (1985) The Neural Circuit for Touch Sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. *The Journal of Neuroscience* 5 (4):956-964
- Chase DL, Pepper JS, Koelle MR (2004) Mechanism of extrasynaptic dopamine signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Neurosci* 7 (10):1096-1103

- Chen H, Li H, Wang D (2017) Graphene Oxide Dysregulates Neuroligin/NLG-1-Mediated Molecular Signaling in Interneurons in *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep* 7:41655
- Chen ML, Chen, C.H. (2007) Chronic antipsychotics treatment regulates MAOA, MAOB and COMT gene expression in rat frontal cortex. *Journal of Psychiatric Research* 41:57-62
- Felton CM, Johnson CM (2014) Dopamine signaling in *C. elegans* is mediated in part by HLH-17-dependent regulation of extracellular dopamine levels. *G3 (Bethesda)* 4 (6):1081-1089
- Flames N, Hobert, O. (2011) Transcriptional control of the terminal fate of monoaminergic neurons. *Annual Review of Neuroscience* 34:153–184
- Gendrel M, Atlas EG, Hobert O (2016) A cellular and regulatory map of the GABAergic nervous system of *C. elegans*. *eLife* 5:e17686
- Gjorgjieva J, Biron D, Haspel G (2014) Neurobiology of *Caenorhabditis elegans* Locomotion: Where Do We Stand? *Bioscience* 64 (6):476-486
- Gordon JA, Dzirasa K (2016) Animal models of psychiatric disorders. *Neuroscience* 321:1-2
- Graf ER, Zhang, X., Jin, S.X., Linhoff, M.W., Craig, A.M. (2004) Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins. *Cell* 119:1013-1026
- Haklai-Topper L, Soutschek J, Sabanay H, Scheel J, Hobert O, Peles E (2011) The neurexin superfamily of *Caenorhabditis elegans*. *Gene Expr Patterns* 11 (1-2):144-150
- Harris-Warrick RM, Sparks, D. L. (1995) Neural control. *Current Opinion in Neurobiology* 5:721-726
- Hills T, Brockie, P. J., Maricq, A. V. (2004) Dopamine and Glutamate Control Area-Restricted Search Behavior in *Caenorhabditis elegans*. *The Journal of Neuroscience* 24 (5):1217-1225
- Hobert O (2010) Neurogenesis in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Wormbook*:1-24
- Horvitz HR, Chalfie M, Trent C, Sulston JE, Evans PD (1982) Serotonin and octopamine in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Science* 216 (4549):1012-1014
- Horvitz HR, Chalfie, M., Trent, C., Sulston, J. E., Evans, P.D. (1982) Serotonin and octopamine in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Science* 216:1012-1014
- Hosák L (2007) Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: A review. *European psychiatry* 22:276-281
- Howell LL, Negus, S.S. (2014) Monoamine Transporter Inhibitors and Substrates as Treatments for Stimulant Abuse. *Advances in Pharmacology* 69:129-176
- Hu X, Luo JH, Xu J (2015) The interplay between synaptic activity and neuroligin function in the CNS. *Biomed Res Int* 2015:498957
- Hunter JW, Mullen GP, McManus JR, Heatherly JM, Duke A, Rand JB (2010) Neuroligin-deficient mutants of *C. elegans* have sensory processing deficits and are hypersensitive to oxidative stress and mercury toxicity. *Disease models & mechanisms* 3 (5-6):366-376
- Izquierdo PG, Calahorro, F., Ruiz-Rubio, M. (2013) Neuroligin modulates the locomotory dopaminergic and serotonergic neuronal pathways of *C. elegans*. *Neurogenetics* 14:233-242

- Jorgensen EM (2005) Gaba. Wormbook:1-13
- Kamath RS, Fraser AG, Dong Y, Poulin G, Durbin R, Gotta M, Kanapin A, Le Bot N, Moreno S, Sohrmann M, Welchman DP, Zipperlen P, Ahringer J (2003) Systematic functional analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome using RNAi. *Nature* 421 (6920):231-237
- Kenny EM, Cormican P, Furlong S, Heron E, Kenny G, Fahey C, Kelleher E, Ennis S, Tropea D, Anney R, Corvin AP, Donohoe G, Gallagher L, Gill M, Morris DW (2013) Excess of rare novel loss-of-function variants in synaptic genes in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 19 (8):872-879
- Koelle MR (2016) Neurotransmitter signaling through heterotrimeric G proteins: insights from studies in *C. elegans*. Wormbook
- Lai CH, Chou CY, Ch'ang LY, Liu CS, Lin W (2000) Identification of novel human genes evolutionarily conserved in *Caenorhabditis elegans* by comparative proteomics. *Genome Res* 10 (5):703-713
- Maro GS, Gao, S., Olechwier, A.M., Hung, W.L., Liu, M., Özkan, E., Zhen, M., Shen, K. (2015) MADD-4Punctin and Neurexin Organize *C. elegans* GABAergic Postsynapses through Neuroligin. *Neuron* 86:1-13
- Naoi M, Riederer, P., Maruyama, W. (2016) Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression *Journal of Neural Transmission* 123:91-106
- Porta de la Riva M, Fontrodona, L., Villanueva, A., Cerón, J. (2012) Basic *Caenorhabditis elegans* Methods: Synchronization and Observation. *Journal of Visualized Experiments* (64):e4019
- Rand JB, Nonet, M. L. (1997) Neurotransmitter assignments for specific neurons. . Cold Spring Harbor Laboratory Press
- Rex E, Molitor SC, Hapiak V, Xiao H, Henderson M, Komuniecki R (2004) Tyramine receptor (SER-2) isoforms are involved in the regulation of pharyngeal pumping and foraging behavior in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurochem* 91 (5):1104-1115
- Roubertoux PL (2015) Organisms Models of Autism Spectrum Disorders. Springer
- Rual JF, Ceron J, Koreth J, Hao T, Nicot AS, Hirozane-Kishikawa T, Vandenhautte J, Orkin SH, Hill DE, van den Heuvel S, Vidal M (2004) Toward improving *Caenorhabditis elegans* phenome mapping with an ORFeome-based RNAi library. *Genome Res* 14 (10B):2162-2168
- Ruiz-Rubio M, Calahorra F, Gámez-del-Estal MM (2015) Invertebrate models of synaptic transmission in autism spectrum disorders. In: Roubertoux PL (ed) *Neuromethods Vol, 100 Organism Models of Autism Spectrum Disorders* Springer Science, Humana Press, New York, pp 157-182
- Sakurai T (2017) The role of cell adhesion molecules in brain wiring and neuropsychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci* 81: 4–11
- Sanyal S, Wintle RF, Kindt KS, Nuttley WM, Arvan R, Fitzmaurice P, Bigras E, Merz DC, Hebert TE, van der Kooy D, Schafer WR, Culotti JG, Van Tol HH (2004) Dopamine modulates the plasticity of mechanosensory responses in *Caenorhabditis elegans*. *EMBO J* 23 (2):473-482
- Sawin ER, Ranganathan, R., Horvitz H. R. (2000) *C. elegans* locomotory rate is modulated by the environment through a dopaminergic pathway and by experience through a serotonergic pathway. *Neuron* 26:619-631

- Schumacher F, Chakraborty S, Kleuser B, Gulbins E, Schwerdtle T, Aschner M, Bornhorst J (2015) Highly sensitive isotope-dilution liquid-chromatography-electrospray ionization-tandem-mass spectrometry approach to study the drug-mediated modulation of dopamine and serotonin levels in *Caenorhabditis elegans*. *Talanta* 144:71-79
- Suh J, Hutter H (2012) A survey of putative secreted and transmembrane proteins encoded in the *C. elegans* genome. *BMC Genomics* 13:333
- Trapnell C, Roberts A, Goff L, Pertea G, Kim D, Kelley DR, Pimentel H, Salzberg SL, Rinn JL, Pachter L (2012) Differential gene and transcript expression analysis of RNA-seq experiments with TopHat and Cufflinks. *Nat Protoc* 7 (3):562-578
- Tsao D, Wieskopf JS, Rashid N, Sorge RE, Redler RL, Segall SK, Mogil JS, Maixner W, Dokholyan NV, Diatchenko L (2012) Serotonin-induced hypersensitivity via inhibition of catechol O-methyltransferase activity. *Mol Pain* 8:25
- Tu H, Pinan-Lucarré, P., Ji, T., Jospin, M., Bessereau, J.L. (2015) *C. elegans* Punctin Clusters GABAA Receptors via Neuroligin Binding and UNC-40/DCC Recruitment. *Neuron* 86:1407-1419
- Vidal-Gadea A, Topper S, Young L, Crisp A, Kressin L, Elbel E, Maples T, Brauner M, Erbguth K, Axelrod A, Gottschalk A, Siegel D, Pierce-Shimomura JT (2011) *Caenorhabditis elegans* selects distinct crawling and swimming gaits via dopamine and serotonin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 (42):17504-17509
- Zhang P, Craig AM (2015) Inhibitory Synapses Get Madd for Neuroligin. *Neuron* 86 (6):1321-1324
- Zhen M, Samuel AD (2015) *C. elegans* locomotion: small circuits, complex functions. *Curr Opin Neurobiol* 33:117-126

Supplementary material

Supplementary Table S1. Differentially regulated genes in *nrx-1 (tm1961)*-deficient mutants compare with N2 wild type animals. Genes here shown have a p-value<0,005 where regulation (R)↓ means gene expression is downregulated (↓) and upregulated (↑).

Gene ID	Gene	Locus	Foldchange	P value	R
WBGene00000653	col-77	II:8358227-8359378	15,481464	0,00405	↓
WBGene00000663	col-88	III:41060-42018	14,0929331	0,0011	↓
WBGene00000734	col-161	V:13317031-13318010	10,4761738	0,00385	↓
WBGene00015660	catp-3	V:8076084-8079914	10,185183	0,00465	↓
WBGene00021627	Y47D7A.15	V:4431685-4433187	8,96298946	0,00375	↓
WBGene00000596	col-7	I:7401674-7402756	6,8615761	0,0002	↓
WBGene00016943	acdh-1	I:6497437-6499559	6,39999155	0,0008	↑
WBGene00000672	col-97	III:12987671-12993704	5,54078351	0,0048	↓
WBGene00000716	col-143	V:6835634-6836700	5,02658994	5,00E-05	↑
WBGene00000719	col-146	V:9629942-9631011	4,97618458	0,0003	↓
WBGene00000638	col-62	I:7403340-7404352	4,76666422	0,00065	↓
WBGene00000699	col-125	IV:11225504-11226519	4,5222163	0,00085	↓
WBGene00020128	R193.2	X:1132998-1148477	4,37726583	0,0007	↑
WBGene00000675	col-101	IV:325075-330648	4,00493825	5,00E-05	↑
WBGene00000602	col-13	V:10420889-10421892	3,870366	0,00045	↓
WBGene00018731	F53A9.8	X:8718557-8718974	3,85184594	0,00335	↓
WBGene00006928	vit-4	X:3558838-3563991	3,20543466	0,0004	↑
WBGene00006925	vit-1	X:7727900-7733308	3,19735736	0,00045	↑
WBGene00016523	C39B5.5	III:2208269-2211296	3,19658177	0,0044	↓
WBGene00000601	col-12	V:10423906-10425092	3,06549489	0,0004	↓
WBGene00000753	col-180	X:11711310-11712280	3,0148161	0,0046	↓
WBGene00000673	col-98	III:13018934-13020231	2,91804069	0,0006	↑
WBGene00017506	F16B4.4	V:1594111-1594665	2,88579736	0,0019	↓
WBGene00000677	col-103	IV:762411-763678	2,86111998	0,0008	↑
WBGene00010266	dct-18	II:12930616-12933524	2,85185375	0,00215	↓
WBGene00006927	vit-3	X:3567396-3572566	2,77910434	0,0009	↑
WBGene00000720	col-147	V:9632270-9633337	2,7629702	0,0016	↓

Supplementary Table S2. Differentially regulated genes in *nlg-1 (ok259)*-deficient mutants compare with N2 wild type animals. Genes here shown have a p-value<0,005 where regulation (R)↓ means gene expression is downregulated (↓) and upregulated (↑).

Gene ID	Gene	Locus	FC	P value	R
WBGene00021491	comt-4	V:2049222-2050172	62,46	0,00095	↑
WBGene00194674	F23D12.11	X:14423404-14424749	7,64	0,00315	↓
WBGene00001581	gfi-1	V:6392535-6399921	4,97	0,0001	↓
WBGene00012383	ttr-17	IV:11066005-11067072	4,64	0,0045	↓
WBGene00003764	nlp-26	V:19613527-19614521	4,48	0,00285	↓
WBGene00009895	scl-2	IV:13057677-13059092	4,35	0,00225	↓
WBGene00010086	F55B11.4	IV:14429572-14430920	4,09	0,00135	↓
WBGene00004862	sma-9	X:10769287-10782962	4,00	0,00145	↑
WBGene00006650	tts-1	X:1504130-1504841	3,95	0,0021	↓
WBGene00010790	sodh-1	V:11888235-11889650	3,93	0,00025	↓
WBGene00003086	lst-4	IV:14061004-14069854	3,91	0,00425	↑
WBGene00077526	C25A1.16	I:10179017-10179749	3,83	0,0039	↓
WBGene00014307	F07H5.3	II:8784534-8785513	3,78	0,00025	↓
WBGene00000535	cpi-1	IV:6092598-6093648	3,71	0,00165	↓
WBGene00010957	MTCE.3	MtDNA:112-783	3,69	0,00415	↓
WBGene00006574	tin-13	I:8759192-8759790	3,42	0,005	↓
WBGene00023067	F54D7.6	I:4789232-4789592	3,34	0,0043	↓
WBGene00000615	col-38	II:8568032-8569088	3,25	0,00385	↑
WBGene00001074	dpy-13	IV:4235613-4236706	3,01	0,0041	↑
WBGene00021872	clec-85	IV:2854345-2855456	3,00	0,0036	↓
WBGene00016447	msd-4	III:4868333-4868769	2,88	0,00225	↓
WBGene00001067	dpy-5	I:5432157-5433054	2,88	0,0027	↑
WBGene00000638	col-62	I:7403340-7404352	2,88	0,00475	↓
WBGene00003431	msp-33	II:4891579-4893574	2,79	0,00295	↓
WBGene00010963	MTCE.25	MtDNA:6505-7808	2,71	0,00425	↓
WBGene00000597	col-8	III:7019582-7020600	2,64	0,00445	↓
WBGene00007458	C08F11.11	IV:13646734-13647658	2,64	0,00265	↓
WBGene00010440	ttr-51	IV:13250652-13252311	2,63	0,00415	↓
WBGene00002980	lgg-1	II:6346956-6347719	2,53	0,0047	↓

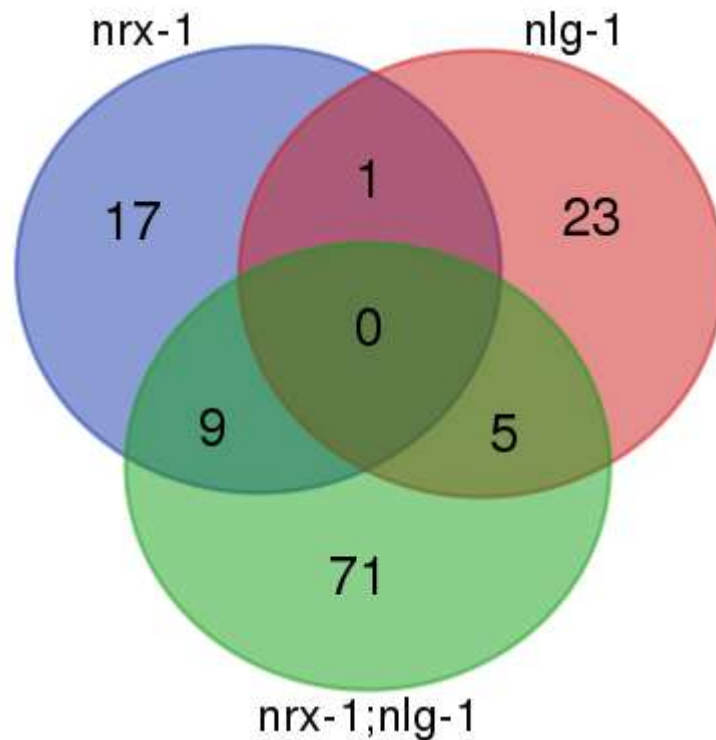
Supplementary Table S3. Differentially regulated genes in *nrx-1;nlg-1 (tm1961;ok259)*-deficient mutants compare with N2 wild type animals. Genes here shown have a p-value<0,005 where regulation (R)↓ means gene expression is downregulated (↓) and upregulated (↑).

Gene ID	Gene	Locus	FC	P value	R
WBGene00021491	comt-4	V:2049222-2050172	117,012594	0,00275	↑
WBGene00005017	sqt-2	II:23327-24457	26,9630165	0,0048	↑
WBGene00000748	col-175	X:9233641-9234616	24,0766038	5,00E-05	↑
WBGene00044724	R02E4.3	X:4101701-4102125	23,6444553	0,0048	↑
WBGene00015339	C02E7.6	V:4919206-4919581	21,1111022	0,00235	↑
WBGene00005016	sqt-1	II:11336690-11337835	19,9955908	0,00145	↑
WBGene00001067	dpy-5	I:5432157-5433054	18,7678307	5,00E-05	↑
WBGene00000626	col-49	I:3137187-3138446	17,8456433	5,00E-05	↑
WBGene00005018	sqt-3	V:12352993-12354314	17,8089432	0,0004	↑
WBGene00004397	rol-6	II:8733049-8734314	17,6872763	0,0008	↑
WBGene00000615	col-38	II:8568032-8569088	17,1509906	5,00E-05	↑
WBGene00000649	col-73	II:4872097-4873127	16,6012504	5,00E-05	↑
WBGene00011831	T19B10.2	V:11221301-11226011	16,0203082	5,00E-05	↑
WBGene00000735	col-162	V:13441966-13443402	15,8493306	5,00E-05	↑
WBGene00000711	col-138	IV:17182799-17183740	15,7584092	0,0002	↑
WBGene00020040	R12E2.15	I:4148831-4149429	14,7129027	0,00145	↑
WBGene00018297	F41F3.3	V:4647660-4648241	14,3148436	5,00E-05	↑
WBGene00021641	Y47G6A.15	I:3462271-3477971	14,3148436	0,0022	↑
WBGene00000603	col-14	IV:7743905-7757413	14,3007608	5,00E-05	↑
WBGene00020033	R12E2.7	I:4153956-4154550	14,1416642	0,0003	↑
WBGene00000639	col-63	I:8243692-8244961	14,1296125	5,00E-05	↑
WBGene00000625	col-48	I:3003526-3013448	14,1036825	0,00135	↑
WBGene00000606	col-17	II:4866435-4867574	13,2929555	0,00115	↑
WBGene00009982	F53F1.4	V:13411076-13411714	12,6924617	5,00E-05	↑
WBGene00013263	Y57A10A.23	II:12240387-12242090	12,4185084	5,00E-05	↑
WBGene00020039	R12E2.14	I:4149980-4150634	12,3796618	0,00025	↑
WBGene00015046	nlp-34	V:3978828-3979134	12,288867	0,00075	↑
WBGene00001703	grd-14	X:8499663-8501037	12,1852167	5,00E-05	↑
WBGene00001074	dpy-13	IV:4235613-4236706	12,1546799	0,00025	↑
WBGene00000256	bli-6	IV:6377093-6378195	11,9563904	0,0002	↑
WBGene00001428	fkf-3	V:7225368-7226314	11,9259311	0,0015	↑
WBGene00003768	nlp-30	V:3981979-3982745	11,0616907	0,00225	↑
WBGene00000683	col-109	IV:1817044-1820253	10,8182107	5,00E-05	↑
WBGene00000653	col-77	II:8358227-8359378	10,5795767	0,00095	↑
WBGene00000694	col-120	IV:9260609-9261767	10,5777436	5,00E-05	↑
WBGene00003769	nlp-31	V:3980054-3980617	10,3271481	0,00075	↑
WBGene00008448	E01G4.6	II:13482404-13485780	10,2760934	5,00E-05	↑
WBGene00000636	col-60	I:7105318-7106924	10,2273466	0,0001	↑
WBGene00004394	rol-1	II:12172572-12176071	9,86808403	5,00E-05	↑
WBGene00000647	col-71	II:3500072-3502449	9,42184762	5,00E-05	↑
WBGene00000716	col-143	V:6835634-6836700	9,06426475	0,00165	↓

WBGene00001725	grl-16	I:572176-575119	8,87790949	5,00E-05	↑
WBGene00016659	C45B2.2	X:6084738-6085188	8,75720206	0,00345	↑
WBGene00022680	ZK180.6	IV:4520180-4524937	8,66211905	0,00465	↑
WBGene00000729	col-156	V:11446651-11450357	8,5893562	5,00E-05	↑
WBGene00008652	F10D11.6	I:8445350-8450994	8,52760137	0,00225	↑
WBGene00007999	tag-297	II:14627629-14630122	8,50841262	5,00E-05	↑
WBGene00003879	ora-1	IV:7977835-7979014	8,27706909	0,00015	↑
WBGene00000663	col-88	III:41060-42018	8,27357012	0,00145	↑
WBGene00001066	dpy-4	IV:14981608-14996316	7,83672026	0,00015	↑
WBGene00022679	ZK180.5	IV:4515038-4517169	7,68374691	0,0002	↑
WBGene00000556	cnc-2	V:1449666-1450189	7,60495652	0,0002	↑
WBGene00000727	col-154	V:11385359-11386381	7,51852678	0,0018	↑
WBGene00007344	C05E7.2	X:12938696-12940711	7,51852678	0,00425	↑
WBGene00010790	sodh-1	V:11888235-11889650	7,43302778	0,00025	↓
WBGene00015340	C02E7.7	V:4918153-4918585	7,29915775	0,00205	↑
WBGene00014148	ZK909.3	I:14953489-14955611	7,29627446	0,00035	↑
WBGene00004300	ram-2	II:11015587-11016842	7,16372522	0,00025	↑
WBGene00000641	col-65	I:11489157-11490560	6,8055417	0,00015	↑
WBGene00000666	col-91	III:8258344-8265796	6,70454766	0,0005	↑
WBGene00000678	col-104	IV:1353678-1355305	6,63704014	0,00065	↑
WBGene00021625	Y47D7A.13	V:4434881-4435927	6,49671312	0,0007	↑
WBGene00022649	ZK84.1	II:6020652-6025006	6,33335523	0,0016	↑
WBGene00000373	cyp-14A5	V:5421011-5423305	6,15308533	0,00155	↑
WBGene00017841	F26G1.5	II:4770537-4771381	6,01481348	0,0017	↑
WBGene00000734	col-161	V:13317031-13318010	6,0090628	0,0024	↑
WBGene00001077	dpy-18	III:11372880-11377980	5,93056683	0,00235	↑
WBGene00000741	col-168	X:6326190-6327375	5,87655233	0,00175	↑
WBGene00019021	F57H12.6	IV:7975428-7976369	5,68799422	0,0006	↑
WBGene00000672	col-97	III:12987671-12993704	5,6103081	0,001	↑
WBGene00000699	col-125	IV:11225504-11226519	5,52620852	0,00205	↑
WBGene00000558	cnc-4	V:1447221-1447707	5,3666805	0,00145	↑
WBGene00000717	col-144	V:9159641-9160642	5,32820651	0,00165	↑
WBGene00018031	F35B3.4	X:17019622-17020805	5,06734481	0,00155	↑
WBGene00000710	col-137	IV:16601484-16602776	5,06667749	0,00105	↑
WBGene00021791	Y51H7C.13	II:1463265-1467367	4,97063442	0,0019	↑
WBGene00019540	K08D12.6	IV:1720789-1723069	4,77824226	0,0012	↑
WBGene000006925	vit-1	X:7727900-7733308	4,52381521	0,0029	↓
WBGene00021627	Y47D7A.15	V:4431685-4433187	4,51347933	0,0034	↓
WBGene00000704	col-130	IV:12425216-12432539	4,36269616	0,0021	↑
WBGene00014173	ZK970.7	II:10310399-10316219	4,30946865	0,00255	↑
WBGene00019333	moma-1	III:851327-852398	4,14815557	0,00415	↑
WBGene00000677	col-103	IV:762411-763678	4,08254843	0,0039	↓
WBGene00000715	col-142	V:6831162-6832254	4,0159742	0,00325	↓
WBGene00016596	C42D4.3	IV:7179238-7180414	3,85777767	0,0046	↑

Supplementary Table S4. Overlapping genes of deregulated genes of *nrx-1*; *nlg-1* and *nrx-1*; *nlg-1*-deficient mutants compared with N2 wild type strain.

Strains	Total	Genes
<i>nlg-1 / nrx-1</i>	1	<i>col-46</i>
<i>nlg-1 / nrx-1; nlg-1</i>	5	<i>dpy-13</i> ; <i>dpy-5</i> ; <i>comt-4</i> ; <i>col-38</i> ; <i>sodh-1</i>
<i>nrx-1 / nrx-1; nlg-1</i>	9	<i>col-161</i> ; <i>col-143</i> ; <i>col-77</i> ; <i>Y47D7A.15</i> ; <i>col-125</i> ; <i>col-103</i> ; <i>col-97</i> ; <i>vit-1</i> ; <i>col-88</i>
<i>nrx-1</i>	17	<i>col-101</i> ; <i>col-7</i> ; <i>F16B4.4</i> ; <i>F53A9.8</i> ; <i>col-180</i> ; <i>col-13</i> ; <i>col-147</i> ; <i>R193.2</i> ; <i>acdh-1</i> ; <i>col-12</i> ; <i>dct-18</i> ; <i>col-98</i> ; <i>C39B5.5</i> ; <i>col-146</i> ; <i>vit-3</i> ; <i>catp-3</i> ; <i>vit-4</i>
<i>nlg-1</i>	23	<i>sma-9</i> ; <i>lst-4</i> ; <i>tin-13</i> ; <i>msh-33</i> ; <i>clec-85</i> ; <i>ttr-51</i> ; <i>MTCE.25</i> ; <i>ttr-17</i> ; <i>msd-4</i> ; <i>lgg-1</i> ; <i>F07H5.3</i> ; <i>nlp-26</i> ; <i>F54D7.6</i> ; <i>C25A1.16</i> ; <i>C08F11.11</i> ; <i>scl-2</i> ; <i>gfi-1</i> ; <i>cpi-1</i> ; <i>tts-1</i> ; <i>col-8</i> ; <i>F55B11.4</i> ; <i>MTCE.3</i> ; <i>F23D12.11</i>
<i>nrx-1; nlg-1</i>	71	<i>col-109</i> ; <i>ZK180.5</i> ; <i>col-14</i> ; <i>ZK970.7</i> ; <i>F10D11.6</i> ; <i>sqt-1</i> ; <i>ora-1</i> ; <i>ZK909.3</i> ; <i>sqt-2</i> ; <i>grd-14</i> ; <i>ram-2</i> ; <i>dpy-18</i> ; <i>col-49</i> ; <i>bli-6</i> ; <i>tag-297</i> ; <i>col-17</i> ; <i>C45B2.2</i> ; <i>col-142</i> ; <i>ZK84.1</i> ; <i>R12E2.15</i> ; <i>rol-1</i> ; <i>col-63</i> ; <i>col-138</i> ; <i>C02E7.7</i> ; <i>Y57A10A.23</i> ; <i>cnc-4</i> ; <i>grl-16</i> ; <i>C05E7.2</i> ; <i>K08D12.6</i> ; <i>col-73</i> ; <i>col-130</i> ; <i>C02E7.6</i> ; <i>moma-1</i> ; <i>R12E2.7</i> ; <i>Y47G6A.15</i> ; <i>col-137</i> ; <i>col-91</i> ; <i>E01G4.6</i> ; <i>nlp-34</i> ; <i>rol-6</i> ; <i>nlp-30</i> ; <i>col-156</i> ; <i>fkf-3</i> ; <i>R12E2.14</i> ; <i>col-154</i> ; <i>R02E4.3</i> ; <i>F53F1.4</i> ; <i>cyp-14A5</i> ; <i>F41F3.3</i> ; <i>col-168</i> ; <i>col-175</i> ; <i>col-48</i> ; <i>C42D4.3</i> ; <i>col-104</i> ; <i>col-71</i> ; <i>F35B3.4</i> ; <i>F57H12.6</i> ; <i>T19B10.2</i> ; <i>sqt-3</i> ; <i>dpy-4</i> ; <i>col-60</i> ; <i>Y51H7C.13</i> ; <i>col-65</i> ; <i>F26G1.5</i> ; <i>col-144</i> ; <i>col-120</i> ; <i>nlp-31</i> ; <i>col-162</i> ; <i>Y47D7A.13</i> ; <i>ZK180.6</i> ; <i>cnc-2</i>



Supplementary Figure S1. Venn diagram of deregulated gene expression of single *nrx-1*, *nlg-1* and double *nrx-1;nlg-1*-deficient mutants compared with N2 wild type strain. In blue *nrx-1(tm1961)* deregulated genes, in red *nlg-1(ok259)* mutants deregulated genes with and in green *nrx-1(tm1961);nlg-1(ok259)* deregulated genes. Intersections mean number of genes which are expressed in both strains (Table S4) (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>).

S-COMT	1	-----MGDTKEQRILNHVLQHAEPGNA--QSVLEAI	29
COMT-4	1	MSIVAKSYEESADPVVAYCAEHTAVQTPLQAEHQKETLTNAPHSGMLGAP	50
S-COMT	30	DTYCEQKEWAMN*GDKKGKIVDAVIQEHQPSVLL*LGAYCGY*SAVRMARL	79
COMT-4	51	EVLTFGENFIKFLGAKR-----VLDVGTFTGASALAWALA	85
S-COMT	80	LSPGARLITIE*INPDCAAITQRMVDFAGVK-----DKVTLV	115
COMT-4	86	VPDDGEVFTFDI-----DHANYRKFVGPILSKCEKTFKKIKPV	123
S-COMT	116	VGA*QDIIPQLKKKYDVDTLDMVFL*HWK*DRYLPDTLLLEEC-GLLRKGT	164
COMT-4	124	EGPGVESLDKLIADGQSGTDFAFIDADKANY---SNYYEKCVSLLRKG	170
S-COMT	165	VLLAD*NVICPGA---PDFLAHVRGSSCFECTH--YQSFLEYREVV---DG	206
COMT-4	171	VIFVDNSLWDGAVCDPAKRTDPRTAATHMNDKIYQDDRTYSALLNLGDG	220
S-COMT	207	L*EKAIYKGPGEAGF	221
COMT-4	221	IHMFAFK-----	227
COMT-4	1	-----	0
COMTD1	1	MTQVPVRLSVPAAALALGSAALGAAFATGLFLGRRCPFWRGRREQCLLPEE	50
COMT-4	1	-----MSIVAKSYEESADPVVAYCAEHTAVQTPLQAEHQKETLTNAPHSG	45
COMTD1	51	DSRLWQYLLSRSMR-----EHPALRS-----LRLLTLEQPQGDS	84
COMT-4	46	MLGAPEVLTFGENFIKFLGAKRVLVDVGTFTGASALAWALAVPDDGEVFTF	95
COMTD1	85	MMTCEQAQLLA-NLARLIQAKKALDLGTFTGYSALALALALPADGRVVTC	133
COMT-4	96	DIDHANYRKFVGPILSKCEKTFK---KIKPVEGPGVESLDKLIADGQSGT	142
COMTD1	134	EVD-AQPPELGRPLWRQAEAEHKIDRLK----PALETLDLLELAAGEAGT	178
COMT-4	143	FDFAFIDADKANYSNYYEKCVSLLRKGVIQVDNSLWDGAVCDPAKRTDP	192
COMTD1	179	FDVAVVDADKENC SAYYERCLQLLRPGGILAVLRVLRGKVLQPPK-GDV	227
COMT-4	193	RTAAIHEMNDKIYQDDRTYSALLNLGDGIHMFAFK	227
COMTD1	228	AAECVRNLNERIRRDVRYISLLPLGDGLTLAFKI	262

Supplementary Figure S2. Comparison between COMT and COMTD-1 (*H. sapiens*) with COMT-4 (*C. elegans*) protein sequence. Binding sites for COMT ligands are shown in different colors: AdoMet (green), Mg²⁺ (light blue) and substrate (yellow). ("UniProt: the universal protein knowledgebase." *Nucleic Acids Res*45(D1): D158-D169). "*" indicates identical aminoacids, ":" conserved substitutions and "." a semi-conserved substitution. Sequences have been collected from the NCBI and wormbase databases and were compared by Clustal W2 (http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle).

ESTUDIO 2

Emotional stability is associated with the *MAOA* promoter uVNTR polymorphism in women⁶⁴

Abstract

Background: Neuroticism is associated with low emotional stability and it is characterized by a tendency to perceive ordinary situations as threatening and difficult to manage. This personality trait has been associated with psychological distress and predicts some mental disorders. Previous studies have shown that women tend to be more neurotic than men and, in general, females have also a higher incidence of anxious and depressive disorders.

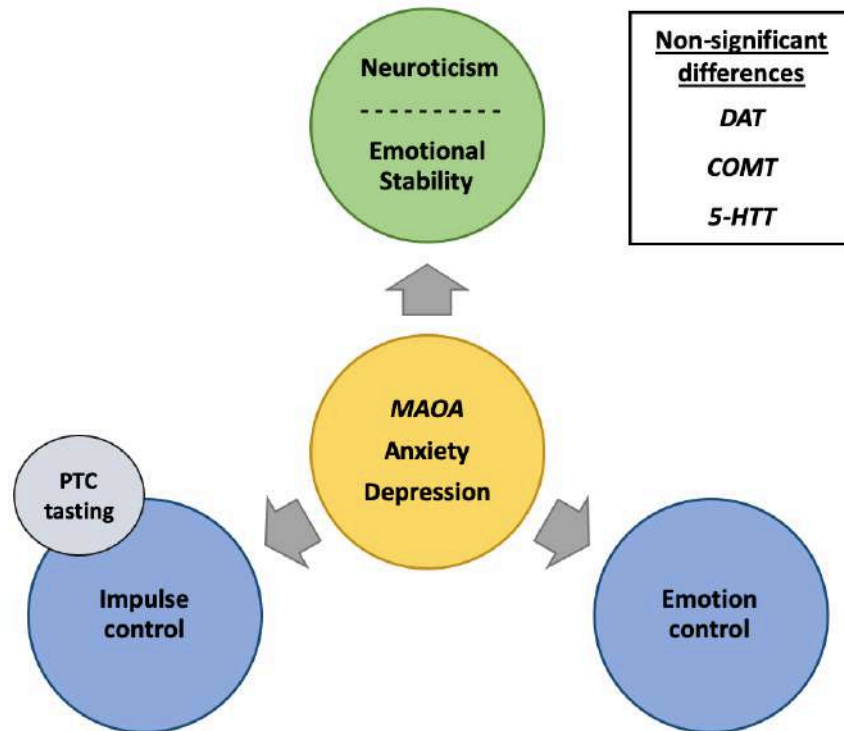
Methods: We analyzed in a sample of 99 female university students (from 18 to 26 years old) if emotional stability, measured using the Big Five Questionnaire, was linked to polymorphic variants in candidate genes related to dopaminergic and serotonergic systems, and other personality variables.

Results: We found that emotional stability and its subdimensions are genetically associated with *MAOA*-uVNTR polymorphism. Thus, women carriers of the 3-repeats allele (lower *MAO-A* expression) showed higher levels of emotional stability. No associations were found with other polymorphisms analyzed, including *COMT* Val¹⁵⁸Met, *5-HTTLPR* and *DAT* 3'UTR VNTR. Furthermore, our results showed a negative correlation between emotional stability and depression, state anxiety and trait anxiety. In fact, *MAOA*-uVNTR and trait anxiety also explained emotional stability and its subdimensions. We also found that other genetic characteristic, phenylthiocarbamide tasting, explained impulsivity, specifically tasters controlled impulses better than non-tasters.

Conclusion: Our results indicate that neuroticism might be regulated by *MAOA* and could be a common factor between different phenotypes, such as aggressive behaviors or personality disorders, observed in women with higher activity genotype who had been exposed to negative environments during childhood. This study could lead to a better understanding of the basis of emotional stability and could lead to future projects for this purpose.

⁶⁴ Este artículo ha sido publicado como: Rodríguez-Ramos, Á., Moriana, J. A., García-Torres, F., & Ruiz-Rubio, M. (2019). Emotional stability is associated with the *MAOA* promoter uVNTR polymorphism in women. *Brain and Behavior*, 9(9), e01376.

Keywords: Emotional Stability; Neuroticism; Anxiety; Phenylthiocarbamide; MAOA.



Graphical abstract

Introduction

Neuroticism is a personality trait characterized by a tendency to perceive ordinary situations as threatening and difficult to manage. It correlates with psychological distress and predicts some mental and physical disorders (Slavish et al., 2018). Neuroticism is included in almost all major models of personality traits (Lahey, 2009) and has been associated with emotional instability (even both concepts are used as synonyms). Neurotic individuals tend to worry, experience more negative emotions and have a poor control of their impulses and desires (Ormel et al., 2013; Servaas et al., 2013). Moreover, persons who score high in neuroticism often feel personally inadequate, are self-critical and sensitive to the criticism of others (Lahey, 2009).

Previous studies have shown that women tend to be more neurotic than men (Lynn & Martin, 1997; Weisberg, Deyoung, & Hirsh, 2011). The magnitude of these differences become fewer with age, although a small difference is present even in old age (Chapman, Duberstein, Sørensen, & Lyness, 2007; Soto, John, Gosling, & Potter, 2011). Higher neuroticism scores have been related with some of the most common mental disorders, including mood, anxiety and substance use disorders (Ormel et al., 2013), and with an unfavorable course of them (Jeuring et al., 2018; Struijs, Lamers, Spinhoven, van der

Does, & Penninx, 2018). The higher scores in neuroticism of women respect to men have been related to the fact that women has higher incidence of anxious and depressive disorders than men (Alonso et al., 2004; Riecher-Rössler, 2017).

Heritability studies using twins have proposed that neuroticism is moderately heritable (~ 47%) (Boomsma et al., 2018; Docherty et al., 2016; Kim et al., 2017; Power & Pluess, 2015). A recent study has found an association between the dopaminergic system and neuroticism, but only in contexts where there is high climate stress (Fischer, Lee, & Verzijden, 2018). Two genes of this system have been widely associated with certain behaviors and psychiatric conditions: *COMT* and *DAT* (Gatt, Burton, Williams, & Schofield, 2015). *COMT* is an enzyme involved in degradation of catecholamines such as dopamine, epinephrine and norepinephrine. The most common genetic variant is a change of valine to methionine (Val¹⁵⁸Met) in the protein amino acid sequence. Met reduces enzyme activity at only 25% of the Val isoform (Chen et al., 2004; Lotta et al., 1995). On the other hand, *DAT* is involved in regulating the dopaminergic transmission, reuptaking dopamine from the synaptic cleft to the presynaptic neuron. In the 3'UTR of its coding gene exists a 40 bp variable number of tandem repeats (VNTR) that can present between 3 to 11 copies, being the most common alleles the 9- and 10-repeats forms (Costa, Riedel, Müller, Möller, & Ettinger, 2011). This VNTR affects gene expression, where 9-repeats seems to be associated with higher dopamine reuptaking efficiency than the 10-repeats allele, although these results are inconsistent with other studies (Del Hoyo et al., 2016; G. Guo, Roettger, & Shih, 2007).

Nevertheless, actually the most investigated pathway has been the serotonergic system. Current literature suggests that lower synaptic serotonin levels is physiologically responsible of higher neuroticism (Tuominen et al., 2017). 5-HTT transports the serotonin from the synaptic cleft into the presynaptic neurons. A 44 bp insertion/deletion polymorphism in the promoter region of its coding gene (*5-HTTLPR*) is associated with changes in the transcriptional activity of the gene, presenting the long allele (L) an increased expression and serotonin reuptake relative to the short variant (S). This polymorphism has been widely studied and have been suggested that has a pleiotropic effect in different mental disorders (Gatt et al., 2015). Human studies linking 5-HTT and neuroticism have been inconsistent. However, a recent study has shown that neuroticism and 5-HTT expression are linked in a sex-dependent manner. In women higher

neuroticism scores seem to be associated with lower 5-HTT binding in thalamus, whereas in males higher scores were associated with higher binding (Tuominen et al., 2017).

Enzymes that regulate serotonin levels, such as monoamine oxidases (MAOs), could be also important. MAOs are a family of enzymes that catalyze the oxidative deamination of some neurotransmitters and dietary amines. In human there are two types of MAOs: MAO-A and MAO-B. These protein-coding genes, *MAOA* and *MAOB*, are located in the X-chromosome (Grimsby, Chen, Wang, Lan, & Shih, 1991). They have differences in its substrates, tissue-cell distribution and other properties. Thus, dopamine, tyramine and tryptamine are substrates for both MAO-A and MAO-B. Nonetheless, MAO-A preferentially oxidizes the biogenic amines serotonin and norepinephrine (Kalgutkar, Dalvie, Castagnoli, & Taylor, 2001; Shih & Chen, 2004). Brunner syndrome is caused by a *MAOA* mutation that leads to a MAO-A deficiency and therefore an excess of monoamine neurotransmitters. This rare genetic disorder is characterized by borderline mental retardation and tendency to violence (Brunner, Nelen, Breakefield, Ropers, & van Oost, 1993; Hunter, 2010). *MAOA* have a polymorphism 1.2 kb upstream of its coding sequence. This 30 bp VNTR can present 2 (G. Guo, Ou, Roettger, & Shih, 2008), 3, 3.5, 4 or 5 copies (Sabol, Hu, & Hamer, 1998), affecting the transcriptional expression of the enzyme. Alleles containing 3.5 or 4 repeats are expressed more efficiently than alleles containing either 2, 3 or 5 repeats (G. Guo et al., 2008; Sabol et al., 1998). Alleles 3 and 4 are the most common forms (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012). Since *MAOA* is involved in controlling the levels of monoamine neurotransmitters, many studies have focused in genetic associations of *MAOA*-uVNTR with psychological traits and disorders (Bortolato, Floris, & Shih, 2018; Liu, Huang, Luo, Wu, & Li, 2016). Caspi et al. (2002) provided the first evidence of a gene-environment interaction of the *MAOA* polymorphism that later have been confirmed by several studies (Kim-Cohen et al., 2006). In this manner, males with low MAO-A activity genotype who have been exposed to maltreatment tend to show more antisocial and aggressive behaviors. Simultaneously, recent evidence has suggested that this tendency would happen also in women but in those with high MAO-A activity genotype (Aslund et al., 2011; Byrd & Manuck, 2014; McGrath et al., 2012; Prom-Wormley et al., 2009; Sjöberg et al., 2007; Verhoeven et al., 2012; Wakschlag et al., 2010). *MAOA* has been related with other mental health problems in addition to antisocial behaviors. Recent studies have suggested that could exist a common factor for all these phenotypes, and that could be emotion regulation (Nilsson,

Åslund, Comasco, & Orelund, 2018). Then, women with high MAO-A activity genotype who had experienced childhood maltreatment would present higher levels of emotional reactivity that could predict some pathologies, with the reverse pattern in males. Thereby, *MAOA* x maltreatment would regulate indirectly through emotional reactivity a higher risk of some pathologies rather than through a direct way (Byrd et al., 2019).

Although aggressiveness and impulsivity are two separated constructs, they are closely related (García-Forero, Gallardo-Pujol, Maydeu-Olivares, & Andrés-Pueyo, 2009). In the Big Five Questionnaire (Caprara, Barbaranelli, Borgogni, & Perugini, 1993), the dimension Emotional Stability-Neuroticism is subdivided in emotion control and impulse control. So, this construct is highly related with impulsivity, which is a multi-dimensional neuropsychological construct that can be defined as “a predisposition toward rapid, unplanned reactions to internal or external stimuli without regard to the negative consequences of these reactions to the impulsive individual or to others” (Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz, & Swann, 2001). Despite any person can present impulsivity, it is more probable to be present in people with certain psychiatric disorders, such as ADHD, mania, substance abuse/dependence and some personality disorders (Kulacaoglu & Kose, 2017; Moeller et al., 2001).

Some psychiatric conditions as anhedonia (Thomas, Al-Mesaabi, Bahusain, & Mutawa, 2014) and different personality traits (Kimmel & Lester, 1987; Mascie-Taylor, McManus, MacLarnon, & Lanigan, 1983; Very & Iacono, 1968) have been related to phenylthiocarbamide (PTC) tasting. PTC is an organic compound that either tastes bitter or is tasteless. This capacity to taste the PTC appear to depend on a simple dominant Mendelian gene (Tasters>non-tasters), although some reports suggest a more complex inheritance and expression of this trait (S. W. Guo & Reed, 2001; Keller & Adise, 2016). This capacity have been also related with numerous conditions such as food selection and obesity (Veluswami et al., 2015), smoking (Risso et al., 2016) or disorders as schizophrenia (Moberg et al., 2007).

Since *MAOA-uVNTR* x maltreatment have been associated with emotional reactivity, we proposed that *MAOA* could be related in some way with emotional stability-neuroticism personality trait. Likewise, various studies have investigated whether there exists a genetic association between PTC tasting, *COMT*, *5-HTT* and *DAT* polymorphisms with this trait, and several discrepancies have been detected. In the present study, we attempted to extend in an integrative way the knowledge of how

neuroticism, emotion control and impulse control are affected by these variables in women.

Materials and methods

Participants

The initial sample was N=132, students of the University of Córdoba (Spain). However, some subjects of the study were dismissed due to missing data, unwillingness to participate or age higher than the established for the study. Finally, ninety-nine healthy women between 18 and 26 years old (mean=20.89 years; SD=1.846 years), took part in the current research. The participants were randomly selected among the students of two university centers. All procedures were carried out with the understanding and written consent of each subject. Once informed consent was provided, participants were assigned with an individual code and completed an anonymous self-report survey. They also permitted to collect buccal swabs for genomic DNA. The study was approved by “Comité de Ética de la Investigación de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba (Spain)”.

Measures

Big Five Questionnaire (BFQ)

The Spanish version of the BFQ (Caprara, Barbaranelli, & Borgogni, 1995) consists in 132 multiple-choice items of a 5-points Likert scale. This questionnaire is a personality test based on the Five Factor Model, that identifies five fundamental dimensions in the human personality (Energy, Friendliness, Conscientiousness, Emotional Stability and Openness). In the BFQ, each dimension is subdivided in two subdimensions. These dimensions and its subdimensions are measured in a continuum where an individual might be anywhere between the two extremes of each one. The BFQ also includes a Distortion scale with the purpose of identifying altered profiles. In the present study, we will only mention the dimension Emotional Stability-Neuroticism that is subdivided in impulse control and emotion control.

State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

The STAI is a psychological questionnaire commonly used to estimate state and trait anxiety (Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970). The Spanish version of this inventory consists in 20 items for assessing state anxiety and 20 for trait. In each item, subjects indicate in which extent they agree or disagree with the statements with a 4-point Likert

scale as “very much”, “likely”, “not so much” or “not at all”, where the response scale ranges from 0 to 3 points (Buela-Casal, Guillén-Riquelme, & Seisdedos Cubero, 2011). Higher scores indicate greater anxiety. State anxiety reflects a transitory emotional state or “right now” condition. However, trait anxiety represents stable individual differences in the tendency to anxiety and refers to a prone to respond with “general” anxiety.

Beck’s Depression Inventory (BDI-II)

The Spanish version of BDI-II is a 21-question multiple-choice self-report inventory to measure symptoms of depression, in which each item was rated on a scale from 0 to 3 (Beck, Steer, & Brown, 2011). The total score was calculated by summing the score of the 21 items and oscillates between 0 and 63 points, where higher scores indicate greater symptom severity. Different cutoff ranges have been established: 0–13 minimal depression, 14–19 mild depression, 20–28 moderate depression and 29–63 severe depression (Beck, Steer, & Brown, 1996).

Genotyping

Genomic DNA was extracted and purified from buccal swabs through the HigherPurity™ Buccal Swab Genomic DNA Extraction Kit (Canvax Biotech S.L.). Different polymorphisms were genotyped through polymerase chain reaction (PCR) amplification (Canvax Biotech S.L.) in a final volume of 10 µl, containing: 1 µl of about 100 ng DNA, 1 µl of 10x PCR Buffer, 1 µl of 25 mM MgCl₂, 1 µl of 8 mM dNTP, 3 µl of 10x GC-enhancer, 2 µl of 10x Y-enhancer, 0.25 µl of forward primer (15 pmol/µl), 0.25 µl of forward reverse (15 pmol/µl), 0.25 µl of Mili-Q water and 0.25 µl Taq DNA polymerase (5 U/µl).

Monoamine oxidase A (MAOA)

For genotyping *MAOA*-uVNTR polymorphism we used the following primers based on (Sabol et al., 1998): forward 5’-ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG-3’ and reverse 5’-GAA CGG ACG CTC CAT TCG GA-3’. PCR conditions were an initial denaturalization of 8 min at 95 °C, 40 cycles of 30 s at 94 °C, 30 s at 58.2 °C and 1 min at 72 °C; followed by a final elongation of 8 min at 72 °C. PCR products were separated and visualized using 2.5 % agarose gels with ethidium bromide. This protocol is a modification of (McGrath et al., 2012).

Alleles with 3 repeats were categorized as “low” activity, while those with 4 repeats were categorized as “high” activity. Genotype frequencies of the genetic polymorphisms in the sample are collected in Table 1. Genotype frequencies of our sample are similar to previously described (Table 1), so we assumed that it was representative of the population. The population was in Hardy-Weinberg equilibrium, $\chi^2(1, N=99)=1.79$, $p<.05$. Since *MAOA* gene is located in the X-chromosome, it is easy to determine if they present high or low MAOA activity in men. However, it is not clear if in women the *MAOA* gene of the second chromosome is silenced or not. Some studies have shown that *MAOA* expression is silenced on the inactive X-chromosome in women (Nordquist & Oreland, 2006; Stabellini, Vasques, de Mello, Hernandez, & Pereira, 2009). Others, even though do not find a complete X-inactivation of the *MAOA*, took to indicate the existence of an alternative process of dosage compensation in females highly variable among individuals (Pinsonneault, Papp, & Sadée, 2006). Taking this into account, if X-inactivation/regulation is sufficiently random across cells, in heterozygous this would predict an intermediate response generally lower than the homozygous for 4-repeats allele as other have previously observed (Meyer-Lindenberg et al., 2006). Since it is not completely understood, we preferred to take both options into consideration. Likewise, since the 4-repeats allele is the most common allele, we had a little percentage of women homozygous for 3-repeats. For these reasons we considered to create only two groups, one with the highest expression (homozygous for 4-repeats allele) and other with lower expression (heterozygous and homozygous for 3-repeats allele).

Table 1. Distribution of the genetic polymorphisms studied in the sample.

Variable	n	%	%*
<i>5-HTT</i>			(B. Arias et al., 2012)
L/L	24	24.2	27.4
L/S	47	47.5	48
S/S	28	28.3	24.6
<i>DAT</i>			(Sáiz et al., 2010)
9R/9R	8	8.1	10.89
9R/10R	47	47.5	42.9
10R/10R	41	41.4	42.25
10R/11R	3	3.0	ns
<i>MAOA</i>			(Rivera et al., 2009)
3R/3R	12	12.1	17
3R/4R	37	37.4	39
4R/4R	50	50.5	42
<i>COMT</i>			(Sánchez-Morán et al., 2018)

Val/Val	27	27.3	25,0
Val/Met	49	49.5	50,0
Met/Met	23	23.2	25,0

* Proportions previously described in Spanish populations.

Catechol-O-methyltransferase (COMT)

We genotyped the *COMT* Val¹⁵⁸Met polymorphism using the following primers: forward 5'-ACT GTG GCT ACT CAG CTG TG-3' and reverse 5'-CCT TTT TCC AGG TCT GAC AA-3'. As described by (Bishop, Fossella, Croucher, & Duncan, 2008), PCR conditions were an initial denaturalization of 5 min at 94 °C, 12 cycles of 30 s at 94 °C, 45 s at 58 °C and 35 s at 72 °C; followed by 28 cycles of 30 s at 94 °C, 45 s at 50 °C and 30 s at 72 °C. The final point was an elongation of 5 min at 72 °C. PCR products were digested using the restriction enzyme *NlaIII*, also known as *HinIII* (Thermo Scientific). After digested, samples were separated in a 3% agarose gel with ethidium bromide. The population was in Hardy-Weinberg equilibrium, $\chi^2(1, N=99)=0, p<.05$.

Dopamine transporter (DAT)

We genotyped *DAT* 3'UTR VNTR using the following primers based on (Vandenbergh et al., 1992): forward 5'- TGC GGT GTA GGG AAC GGC CTGA GA-3' and reverse 5'-GTG TGG TCT GCA GGC TGC CTG CAT-3'. PCR conditions were an initial denaturalization of 5 min at 95 °C, 40 cycles of 30 s at 95 °C, 30 s at 68 °C and 90 s at 72 °C and a final elongation of 5 min at 72 °C. PCR products were separated in a 2% agarose gel with ethidium bromide. The population was in Hardy-Weinberg equilibrium, $\chi^2(1, N=99)=2.70, p<.05$.

Serotonin transporter (5-HTT)

We genotyped *5-HTTLPR* polymorphism using the following primers based on (Lesch et al., 1996): forward 5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3' and reverse 5'- GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC-3'. PCR conditions were an initial denaturalization of 5 min at 95 °C, 40 cycles of 30 s at 95 °C, 30 s at 68 °C and 90 s at 72 °C and a final elongation of 5 min at 72 °C. PCR products were separated in a 2% agarose gel with ethidium bromide. The population was in Hardy-Weinberg equilibrium, $\chi^2(1, N=99)=.161, p<.05$.

Phenylthiocarbamide (PTC) taste test strips

The PTC test strips were pre-prepared in the laboratory using rectangular fragments of filter paper impregnate with a suprathreshold PTC solution. Stock solutions were freshly prepared containing 2.60 g of the recrystallized material per liter (Lugg & Whyte, 1955). The subjects were asked to hold a filter paper without the solution (control), and later with the solution (test), in her mouth for 5-10 seconds and tell if they taste a bitter flavor or not in the second one. Depending on it, they were grouped in “tasters” and “non-tasters”, respectively.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using IBM SPSS Statistics 20. Groups were compared using independent ANOVA test on genetic polymorphisms, PTC tasting and sociodemographic variables. Pearson correlation coefficient was used to calculate bivariate correlations among the different quantitative variables analyzed. Finally, three multiple linear regressions were carried out using the stepwise method in order to establish the explanatory power of all the independent variables measured herein (state and trait anxiety, depression, *MAOA*, *COMT*, *5-HTT* and *DAT* polymorphisms, and PTC tasting) over the selected dependent variables (emotional stability and its subdimensions). Results were accepted as significant with a confidence level of 95%.

Results

Emotional Stability negative correlates with Anxiety and Depression levels

Mean scores of the self-report questionnaires have been brought together in Table 2, ANOVA and correlation analysis results have been collected in Tables 3 and 4, respectively. As could be expected, we found a negative correlation between emotional stability and state and trait anxiety. There was also a negative correlation between emotional stability and depression. These negative correlations existed even with the two subdimensions of the emotional stability.

Table 2. Mean score and standard deviation of self-report variables.

Variable	n	%	Mean	Std. Dv.
Anxiety (STAI)				
State	99		14.89	9.335
Trait	99		21.48	9.693
Depression (BDI)	99		6.27	5.776
BFQ				

Emotional stability	99	51.47	10.205
Emotion control	99	51.17	9.316
Impulse control	99	51.48	10.948
PTC			
Taster	74	74.7	
Non-Taster	25	25.3	

Table 3. Statistical results of ANOVA analysis.

Variable 1	Variable 2	F (1,99)	P value
Emotional stability	<i>MAOA</i>	6.925	0.010
	<i>COMT</i>	1.218	0.299
	<i>5-HTT</i>	0.248	0.781
	<i>DAT</i>	0.621	0.603
	Phenylthiocarbamide	1.499	0.224
Impulse control	<i>MAOA</i>	10.056	0.002
	<i>COMT</i>	1.377	0.256
	<i>5-HTT</i>	0.118	0.888
	<i>DAT</i>	0.671	0.572
	Phenylthiocarbamide	6.118	0.015
Emotion control	<i>MAOA</i>	2.780	0.099
	<i>COMT</i>	0.880	0.417
	<i>5-HTT</i>	0.564	0.571
	<i>DAT</i>	0.621	0.603
	Phenylthiocarbamide	0.065	0.800

Table 4. Statistical results of correlation analysis.

Variable 1	Variable 2	r (97)	P value
Emotional stability	State anxiety	-0.469	0.001
	Trait anxiety	-0.674	0.001
	Depression	-0.523	0.001
Impulse control	State anxiety	-0.343	0.001
	Trait anxiety	-0.527	0.001
	Depression	-0.387	0.001
Emotion control	State anxiety	-0.498	0.001
	Trait anxiety	-0.699	0.001
	Depression	-0.566	0.001

Association of low-activity MAO-A allelic variant with emotional stability

We also found a genetic association between *MAOA*-uVNTR and neuroticism in females. Women carriers of the 3-repeats allele showed higher levels of emotional stability, and then lower neuroticism, than those non-carriers of this allele. Referring to the subdimensions of emotional stability, carriers of the 3-repeats allele also presented higher impulse control. However, there was no significant difference in emotion control, but it showed a tendency toward significance.

No association between COMT, 5-HTT and DAT polymorphisms and emotional stability

We checked out also if there was a genetic association between *COMT*, *5-HTT* and *DAT* polymorphisms and neuroticism or its subdimensions, however we did not find any significant result.

Phenylthiocarbamide tasting capacity is linked to a better impulse control

The frequency of phenylthiocarbamide tasters in the sample (Table 2) was similar to previous studies carried out in Spanish population (S. W. Guo & Reed, 2001; Pons, 1955). We found that phenylthiocarbamide tasters controlled better their impulses than non-tasters. However, no significant differences were found in emotion control or emotional stability.

Regression models of emotional stability, impulse control and emotion control

Furthermore, we evaluated the explanatory power of the variables measured herein over emotional stability, impulse control and emotion control. For this purpose, we first included all the variables in the regression analysis, and later we were discarding those that were not significant until only significant variables were included in the model.

The results showed that variables included in the different models were significant (Table 5). In our model for emotional stability, trait anxiety and *MAOA* polymorphism explained the 51% of the variance observed in our sample ($R^2=.512$, $F(2,99)=52.453$, $p<.001$). In the case of impulse control, the 38.6 % of the variance was explained by trait anxiety, *MAOA* polymorphism and PTC tasting ($R^2=.386$, $F(3,99)=21.503$, $p<.001$). Finally, the 50.7 % of the variance observed in emotion control was explained by trait anxiety and *MAOA* polymorphism ($R^2=.507$, $F(2,99)=51.414$, $p<.001$). Residual plots of the different models have been included in figure S1.

Table 5. Regression models of emotional stability, impulse control and emotion control.

Predictor variable	<i>B</i>	<i>SE B</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i>
Model for emotional stability					
<i>Trait anxiety</i>	-.711	.074	-.675	-9.566	<.001
<i>MAOA (high MAO-A activity genotype)</i>	-5.307	1.433	-.261	-3.704	<.001
Model for impulse control					

<i>Trait anxiety</i>	-.594	.089	-.526	-6.638	<.001
<i>MAOA (high MAO-A activity genotype)</i>	-5.936	1.762	-.272	-3.369	<.001
<i>PTC (tasters)</i>	4.499	2.028	.179	2.219	.029
Model for emotion control					
<i>Trait anxiety</i>	-.672	.068	-.700	-9.863	<.001
<i>MAOA (high MAO-A activity genotype)</i>	-3.156	1.315	-.170	-2.400	.018

Discussion

The present study was designed to examine the role that several genetic polymorphisms related with the dopaminergic and serotonergic pathways play in neuroticism. We have focused in women since they have higher incidence of mental disorders than men, especially anxious and depressive disorders (Alonso et al., 2004; Riecher-Rössler, 2017). Several studies have reported that women often show higher scores in neuroticism than men (Lynn & Martin, 1997; Weisberg et al., 2011). At the same time, higher neuroticism scores have been related with some affective disorders (Ormel et al., 2013) and an unfavorable course of them (Jeuring et al., 2018; Struijs et al., 2018). These data agree with the results present herein, that show a negative correlation between emotional stability (and its subdimensions) and anxiety and depression levels. Thereby, maybe sex differences in neuroticism might explain the fact that women suffer more from this type of mental disorders (Kendler & Gardner, 2014).

MAO-A and the serotonergic system: Implications in emotional stability

Twin studies have suggested that neuroticism has a moderate genetic heritability (Boomsma et al., 2018; Power & Pluess, 2015). In this context, genes related with dopaminergic and serotonergic systems are good candidates to explain part of the genetic basis of this personality trait. In the present study we have found a significant genetic association between neuroticism and *MAOA* 30 bp VNTR polymorphism, which protein is involved in degradation of serotonin and dopamine. Specifically, we have found that healthy women with higher MAO-A activity genotype show higher levels of neuroticism than those with lower activity.

Referring to the serotonergic system, the current literature shows an increase of frontolimbic binding of the 5-HT_{2A} (Frokjaer et al., 2008) and a reduction of 5-HT_{1A} binding in cortical and subcortical regions in people with high neuroticism scores (Hirvonen, Tuominen, Nägren, & Hietala, 2015). A recent study has shown that neuroticism and 5-HTT expression are linked in a sex-dependent manner, where higher

neuroticism scores seem to be associated with lower 5-HTT binding in thalamus in women (Tuominen et al., 2017). Cell surface expression of 5-HTT quickly responds to dynamic serotonin concentrations, generally being the expression of 5-HTT parallel to serotonin levels (Ramamoorthy, Giovanetti, Qian, & Blakely, 1998), that could be interpreted as women have lower levels of serotonin in the thalamus. This might explain why did not find a genetic association between 5-HTT and neuroticism in our study since we only carried out it in women. So, in summary, the current literature suggests that lower synaptic serotonin levels are the physiological basis of higher neuroticism in women. The fact that our results show higher levels of neuroticism in women with higher MAO-A activity genotype agrees with this hypothesis, considering that it is the main enzyme involved in degrading serotonin. Thus, women with higher MAO-A activity will degrade more serotonin, and then probably have lower serotonin levels.

Results shows herein are comparable to Yu et al. (2005), who reported higher harm avoidance in females with higher MAO-A activity, which is related with depression and anxiety disorders. Eley et al. (2003) find a genetic association between high MAO-A activity and neuroticism in men, but not in women. Otherwise, our results contrast with several studies that have found no association between *MAOA* and neuroticism (Garpenstrand et al., 2002; Pełka-Wysiecka et al., 2012; Tochigi et al., 2006). These discrepancies might be due to the use of different test to measure neuroticism. In fact, our study is the first report of a genetic association between the BFQ and *MAOA-uVNTR*. Another reasonable explanation could be the different range of age of the sample, in other investigations the mean age of the sample was higher than in our study (a mean of around 40 years old) and some of them present a wide range of age between participants or do not include it. As reported by Soto et al. (2011) neuroticism in women shows positive trends into adolescence, flat trends through emerging adulthood and then a negative trend across early adulthood and middle age. So, it is likely that age might influence on finding a relationship between the variables here studied and should be considered.

MAO-A, aggression and impulsivity

We also found a genetic association between MAO-A and impulse control. While males with low MAO-A activity who have been exposed to maltreatment tend to show more antisocial and aggressive behaviors (Caspi et al., 2002), in women this tendency would happen but in those with high MAO-A activity (Byrd & Manuck, 2014). Likewise,

males with low MAO-A activity present an increasing activity of the amygdala and the hippocampus with the level of stress during childhood, while males with high MAO-A activity exhibit a decreasing response. The opposite occurs in women (Holz et al., 2016). Consequently, MAO-A gene-environment interaction seems to be sex-dependent, at least in the neural circuitry of aggression.

It has been described that excessive reactivity in the amygdala coupled with inadequate prefrontal regulation contribute to increase the likelihood of aggressive behavior (Pavlov et al., 2012; Siever, 2008). Particularly, an increased amygdala activity has been linked to impulsive aggression and not to callous-unemotional aggression. This kind of aggression has previously been associated with *MAOA* (Meyer-Lindenberg et al., 2006). Although impulsivity and aggressiveness are two separated constructs, they are closely related (García-Forero et al., 2009). In this way, our results show that women with high MAO-A activity would control less their impulses, and hence would be more impulsive than those with low MAO-A activity. This higher impulsivity might predict, even more, the fact that they also present more aggressive behaviors (impulsive aggression) and other risk behaviors related to mental disorders when they are exposure to childhood life stress. Then, women with high MAO-A activity genotype would present higher neuroticism and impulsivity and, in a negative environment, are more likely to present aggressive behaviors, personality disorders and other phenotypes. Neurotic people tend to present more emotional reactivity (Lahey, 2009). Therefore, these results would agree with Byrd et al. (2019) who found that high MAO-A activity genotype would be related to aggressive behaviors and other disorders through an indirect pathway with emotional reactivity as an intermediary instead of through a direct pathway. Thus, we can speculate that neuroticism regulated by *MAOA* might be a common factor between the different phenotypes observed in women who had the high MAO-A activity genotype as proposed by Nilsson et al. (2018).

Dopaminergic system and neuroticism

In this study, we also try to find a genetic association with other polymorphisms in genes related with the dopaminergic system. Particularly, *COMT* and *DAT* which are involved in degrading dopamine and re-uptaking dopamine from the synaptic cleft to the presynaptic neurons, respectively.

In accordance with our results, several studies did not find an association between the *COMT* Val¹⁵⁸Met polymorphism and neuroticism in the revised version of the Eysenck Personality Questionnaire in large samples (Henderson et al., 2000; Olsson et al., 2005; Pap et al., 2012; Urata et al., 2007; Wray et al., 2008). Other studies only found a tendency toward significance (Hatzimanolis et al., 2013; Hoth et al., 2006; Pełka-Wysiecka et al., 2012). Otherwise, other studies have found a significant association between the *COMT* polymorphism and differences in neuroticism in a sex-dependent manner on the NEO-FFI in healthy people (Eley et al., 2003; Hettema, Chen, Sun, & Brown, 2015; Stein, Fallin, Schork, & Gelernter, 2005). Taking all together, this information seems to indicate that *COMT* val¹⁵⁸Met polymorphism is not directly associated with neuroticism or if it is, it would explain just a little percentage of neuroticism. One supposed explanation could be that the main mechanism involved in neuroticism is the serotonergic system, and serotonin is not degraded by *COMT*.

Some studies have been carried out associating *DAT* 3'UTR VNTR polymorphism and neuroticism, and most of them did not find significant results (Chmielowiec et al., 2018; Hünnerkopf, Strobel, Gutknecht, Brocke, & Lesch, 2007; Kazantseva, Gaysina, Malykh, & Khusnutdinova, 2011; Kazantseva, Gaïšina, Malykh, & Khusnutdinova, 2009). However, a recent meta-analysis has suggested that the dopaminergic system is related with personality trait differences in neuroticism only in contexts where there is a high climatic stress (Fischer et al., 2018). Although they consider Spain as a place with medium climate demands, we did not find a genetic association.

In summary, we found no genetic association between neuroticism and these two genes of the dopaminergic system. It is likely that since personality is a complex construct and it is influenced by both genes and environment, many different genes with small effect would contribute to its expression and our sample is not big enough to detect its effect.

PTC might be associated with impulse control

PTC is an organic compound that either tastes bitter or is tasteless. Previous studies have tried to find an association between PTC tasting and mental conditions, but just a few of them are related to personality. Very and Iacono (1968) found that non-tasters scored significantly higher on six MMPI clinical scales (D, Hy, Pd, Pa, Pt and Sc scales), while tasters only scored higher on the Ma scale. They interpreted these results as a general maladjustment of the non-tasters and, hence, a higher susceptibility to organic

problems. In the present study, we have found that non-tasters control worse their impulses. So, our results seem to agree with this previous study. On the other hand, Mascie-Taylor et al. (1983) found that non-tasters tend to be more placid, relaxed and practical in comparison with the tasters using the Cattell's Sixteen Personality Factor Questionnaire. Likewise, Kimmel and Lester (1987) found no difference between tasters and non-tasters in the psychological traits of the Eysenck Personality Inventory. In these mentioned reports different questionnaires were used. This could explain the discrepancies between the results found in them, suggesting that further investigation is required.

Explanatory power of the regression models

Finally, we carried out a linear regression to check out if the variables studied herein would explain emotional stability or any of its subdimensions. We found that trait anxiety highly explains emotional stability, while state anxiety and depression does not. This is not surprising since Ormel et al. (2004) found a strong correlation between the stable component of anxiety and neuroticism. The same was observed with its subdimensions, impulse control and emotion control. The *MAOA-uVNTR* polymorphism also explains these three variables; while PTC tasting only explains impulse control.

Our models would explain 51% of the variance in emotional stability, 38.6% in impulse control and 50.7% in emotion control. Although all the models did not explain all the variance in these variables, it is not unexpected since these variables are complex constructs that depend on genetics and also the environment. We could expect that including other variables as exposition or not to a stressful environment would change the model, probably explaining a higher percentage of the variance observed.

Limitations and future directions

In the present research we have studied how emotional stability is affected by personality, genetics and other phenotypic variables such as being taster of PTC in women. It is the first time that these variables have been checked out altogether trying to explain emotional stability, impulse control and emotion control evaluated through the BFQ. These are complex constructs that depends on multiple factors, and it would be interesting to consider other variables in family members and environmental characteristics during childhood.

As main limitation of our study we have to mention the sample size that is relatively low for this kind of study. However, some authors mentioned that largest studies are less thoroughly performed than small studies and therefore it is also important to taking small studies into account for meta-analysis (Moffitt & Caspi, 2014). Duncan and Keller (2011) argued that there is a strong publication bias toward positive findings in novel GxE reports and that probably many more tests had been carried out than reported in the literature because of that. They also found that normally replication studies are more realistic of the true rate of positive GxE findings than do novel studies. In this sense, although our study is a novel research, it is based on previous reports but with a new integrative perspective and we also showed negative results obtained for the dopaminergic system genes. Likewise, in our study we carried out a large number of analysis, so it is likely that appears a multiple testing problem. This problem is frequent in genomic studies and other fields related with biology, circumstance that must be taken into account when interpreting the results obtained. Thus, although our results are in line with previous reports, we cannot discard the possibility of type I error. In any case, this study could give rise to future projects that help to elucidate how emotional stability is influenced by both genes and environment; and which mechanisms are involved in it, starting with the serotonergic system.

Conclusions

In the present study we have found that women with higher MAO-A activity genotype (homozygous for 4-repeats allele) showed lower emotional stability, and then higher neuroticism, and impulse control than those with lower MAO-A activity genotype (homozygous for 3-repeats allele and heterozygous). Previous studies have shown that women with higher MAO-A activity genotype who had been exposed to negative environments during childhood presented higher risk of presenting aggressive behavior and some mental disorders as personality disorders. We propose that in women, neuroticism might be regulated by *MAOA* and could be a common factor between all these phenotypes observed in women with higher MAO-A activity genotype. We also found that depression, state anxiety and trait anxiety were highly associated with emotional stability and its subdimensions. On the other hand, PTC-tasters controlled better their impulses than non-tasters and no associations were found with other polymorphisms analyzed, including *COMT* Val¹⁵⁸Met, *5-HTTLPR* and *DAT* 3'UTR VNTR. Finally, from all these variables, only *MAOA*-uVNTR and trait anxiety explained

some of the variance observed in emotional stability, impulse control and emotion control; while PTC tasting also explained a percentage of the variance observed in impulse control.

Funding information

Universidad de Córdoba.

Data availability statement

Data available on request due to privacy/ethical restrictions.

Conflict of interest

None declared.

References

- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., ... Vollebergh, W. A. M. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *109*(s420), 21–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>
- Arias, B., Aguilera, M., Moya, J., Sáiz, P. A., Villa, H., Ibáñez, M. I., ... Fañanás, L. (2012). The role of genetic variability in the SLC6A4, BDNF and GABRA6 genes in anxiety-related traits. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(3), 194–202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01764.x>
- Aslund, C., Nordquist, N., Comasco, E., Leppert, J., Orelund, L., & Nilsson, K. W. (2011). Maltreatment, MAOA, and delinquency: sex differences in gene-environment interaction in a large population-based cohort of adolescents. *Behavior Genetics*, *41*(2), 262–272. <https://doi.org/10.1007/s10519-010-9356-y>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory–II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2011). *BDI-II. Inventario de Depresión de Beck-II*. Madrid: Pearson.
- Bishop, S. J., Fossella, J., Croucher, C. J., & Duncan, J. (2008). COMT val158met genotype affects recruitment of neural mechanisms supporting fluid intelligence. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *18*(9), 2132–2140. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm240>
- Boomsma, D. I., Helmer, Q., Nieuwboer, H. A., Hottenga, J. J., de Moor, M. H., van den Berg, S. M., ... de Geus, E. J. (2018). An Extended Twin-Pedigree Study of Neuroticism in the Netherlands Twin Register. *Behavior Genetics*, *48*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s10519-017-9872-0>
- Bortolato, M., Floris, G., & Shih, J. C. (2018). From aggression to autism: new perspectives on the behavioral sequelae of monoamine oxidase deficiency. *Journal of*

- Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1888-y>
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science (New York, N.Y.)*, 262(5133), 578–580. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211186>
- Buela-Casal, G., Guillén-Riquelme, A., & Seisdedos Cubero, N. (2011). Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo: Adaptación española. *Madrid: TEA Ediciones*.
- Byrd, A. L., & Manuck, S. B. (2014). MAOA, Childhood Maltreatment, and Antisocial Behavior: Meta-analysis of a Gene-Environment Interaction. *Biological Psychiatry*, 75(1), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.004>
- Byrd, A. L., Manuck, S. B., Hawes, S. W., Vebares, T. J., Nimgaonkar, V., Chowdari, K. V., ... Stepp, S. D. (2019). The interaction between monoamine oxidase A (MAOA) and childhood maltreatment as a predictor of personality pathology in females: Emotional reactivity as a potential mediating mechanism. *Development and Psychopathology*, 31(1), 361–377. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001900>
- Caprara, G. V., Barbaranelli, C., & Borgogni, L. (1995). *BFQ. Cuestionario Big Five*. Madrid: TEA.
- Caprara, G. V., Barbaranelli, C., Borgogni, L., & Perugini, M. (1993). The “big five questionnaire”: A new questionnaire to assess the five factor model. *Personality and Individual Differences*. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(93\)90218-R](https://doi.org/10.1016/0191-8869(93)90218-R)
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... Poulton, R. (2002). Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science*, 297(5582), 851–854. <https://doi.org/10.1126/science.1072290>
- Chapman, B. P., Duberstein, P. R., Sörensen, S., & Lyness, J. M. (2007). Gender Differences in Five Factor Model Personality Traits in an Elderly Cohort: Extension of Robust and Surprising Findings to an Older Generation. *Personality and Individual Differences*, 43(6), 1594–1603. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.04.028>
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., ... Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, 75(5), 807–821. <https://doi.org/10.1086/425589>
- Chmielowiec, J., Chmielowiec, K., Suchanecka, A., Trybek, G., Mroczek, B., Małecka, I., & Grzywacz, A. (2018). Associations Between the Dopamine D4 Receptor and DAT1 Dopamine Transporter Genes Polymorphisms and Personality Traits in Addicted Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(10), 2076. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102076>
- Costa, A., Riedel, M., Müller, U., Möller, H.-J., & Ettinger, U. (2011). Relationship between SLC6A3 genotype and striatal dopamine transporter availability: a meta-analysis of human single photon emission computed tomography studies. *Synapse (New York, N.Y.)*, 65(10), 998–1005. <https://doi.org/10.1002/syn.20927>
- Del Hoyo, L., Xicota, L., Langohr, K., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Cuenca-Royo, A., ... TESDAD Study Group. (2016). VNTR-DAT1 and COMTVal158Met Genotypes Modulate Mental Flexibility and Adaptive Behavior Skills in Down Syndrome. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 193. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00193>

- Docherty, A. R., Moscati, A., Peterson, R., Edwards, A. C., Adkins, D. E., Bacanu, S. A., ... Kendler, K. S. (2016). SNP-based heritability estimates of the personality dimensions and polygenic prediction of both neuroticism and major depression: findings from CONVERGE. *Translational Psychiatry*, 6(10), e926. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.177>
- Eley, T. C., Tahir, E., Angleitner, A., Harriss, K., McClay, J., Plomin, R., ... Craig, I. (2003). Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 120B(1), 90–96. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20046>
- Fischer, R., Lee, A., & Verzijden, M. N. (2018). Dopamine genes are linked to Extraversion and Neuroticism personality traits, but only in demanding climates. *Scientific Reports*, 8(1), 1733. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18784-y>
- Frokjaer, V. G., Mortensen, E. L., Nielsen, F. Å., Haugbol, S., Pinborg, L. H., Adams, K. H., ... Knudsen, G. M. (2008). Frontolimbic Serotonin 2A Receptor Binding in Healthy Subjects Is Associated with Personality Risk Factors for Affective Disorder. *Biological Psychiatry*, 63(6), 569–576. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.009>
- García-Forero, C., Gallardo-Pujol, D., Maydeu-Olivares, A., & Andrés-Pueyo, A. (2009). Disentangling impulsiveness, aggressiveness and impulsive aggression: an empirical approach using self-report measures. *Psychiatry Research*, 168(1), 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.002>
- Garpenstrand, H., Norton, N., Damberg, M., Rylander, G., Forslund, K., Mattila-Evenden, M., ... Jönsson, E. G. (2002). A Regulatory Monoamine Oxidase A Promoter Polymorphism and Personality Traits. *Neuropsychobiology*, 46(4), 190–193. <https://doi.org/10.1159/000067804>
- Gatt, J. M., Burton, K. L. O., Williams, L. M., & Schofield, P. R. (2015). Specific and common genes implicated across major mental disorders: A review of meta-analysis studies. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.09.014>
- Grimsby, J., Chen, K., Wang, L. J., Lan, N. C., & Shih, J. C. (1991). Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(9), 3637–3641. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2023912>
- Guo, G., Ou, X.-M., Roettger, M., & Shih, J. C. (2008). The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 16(5), 626–634. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201999>
- Guo, G., Roettger, M. E., & Shih, J. C. (2007). Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults. *Human Genetics*, 121(1), 125–136. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0244-8>
- Guo, S. W., & Reed, D. R. (2001). The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Annals of Human Biology*. <https://doi.org/10.1080/03014460151056310>
- Hatzimanolis, A., Vitoratou, S., Mandelli, L., Vaiopoulos, C., Nearchou, F. A., Stefanis, C. N., ... Stefanis, N. C. (2013). Potential role of membrane-bound COMT gene polymorphisms in female depression vulnerability. *Journal of Affective Disorders*, 148(2–3), 316–322. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.12.018>

- Henderson, A. S., Korten, A. E., Jorm, A. F., Jacomb, P. A., Christensen, H., Rodgers, B., ... Easteal, S. (2000). COMT and DRD3 polymorphisms, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 96(1), 102–107. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10686561>
- Hettema, J. M., Chen, X., Sun, C., & Brown, T. A. (2015). Direct, indirect and pleiotropic effects of candidate genes on internalizing disorder psychopathology. *Psychological Medicine*, 45(10), 2227–2236. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000021>
- Hirvonen, J., Tuominen, L., Nägren, K., & Hietala, J. (2015). Neuroticism and serotonin 5-HT1A receptors in healthy subjects. *Psychiatry Research*, 234(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.007>
- Holz, N., Boecker, R., Buchmann, A. F., Blomeyer, D., Baumeister, S., Hohmann, S., ... Laucht, M. (2016). Evidence for a Sex-Dependent MAOA× Childhood Stress Interaction in the Neural Circuitry of Aggression. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 26(3), 904–914. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu249>
- Hoth, K. F., Paul, R. H., Williams, L. M., Dobson-Stone, C., Todd, E., Schofield, P. R., ... Gordon, E. (2006). Associations between the COMT Val/Met polymorphism, early life stress, and personality among healthy adults. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(2), 219–225. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412467>
- Hünnerkopf, R., Strobel, A., Gutknecht, L., Brocke, B., & Lesch, K. P. (2007). Interaction between BDNF Val66Met and dopamine transporter gene variation influences anxiety-related traits. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(12), 2552–2560. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301383>
- Hunter, P. (2010). The psycho gene. *EMBO Reports*, 11(9), 667–669. <https://doi.org/10.1038/embor.2010.122>
- Jeurig, H. W., Stek, M. L., Huisman, M., Oude Voshaar, R. C., Naarding, P., Collard, R. M., ... Comijs, H. C. (2018). A Six-Year Prospective Study of the Prognosis and Predictors in Patients With Late-Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 26(9), 985–997. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.05.005>
- Kalgutkar, A. S., Dalvie, D. K., Castagnoli, N., & Taylor, T. J. (2001). Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with monoamine oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors. *Chemical Research in Toxicology*, 14(9), 1139–1162. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559028>
- Kazantseva, A., Gaysina, D., Malykh, S., & Khusnutdinova, E. (2011). The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(4), 1033–1040. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.02.013>
- Kazantseva, A. V., Gašina, D. A., Malykh, S. B., & Khusnutdinova, E. K. (2009). [Role of dopamine transporter gene (DAT1) polymorphisms in personality traits variation]. *Genetika*, 45(8), 1110–1117. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19769301>
- Keller, K. L., & Adise, S. (2016). Variation in the Ability to Taste Bitter Thiourea Compounds: Implications for Food Acceptance, Dietary Intake, and Obesity Risk in

Children. *Annual Review of Nutrition*, 36(1), 157–182. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050916>

Kendler, K. S., & Gardner, C. O. (2014). Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *The American Journal of Psychiatry*, 171(4), 426–435. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13101375>

Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I. W., & Moffitt, T. E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11(10), 903–913. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001851>

Kim, S. E., Kim, H.-N., Yun, Y.-J., Heo, S. G., Cho, J., Kwon, M.-J., ... Kim, H.-L. (2017). Meta-analysis of genome-wide SNP- and pathway-based associations for facets of neuroticism. *Journal of Human Genetics*, 62(10), 903–909. <https://doi.org/10.1038/jhg.2017.61>

Kimmel, H. L., & Lester, D. (1987). Personalities of Those Who Can Taste Phenylthiocarbamide. *Psychological Reports*, 61(2), 586–586. <https://doi.org/10.2466/pr0.1987.61.2.586>

Kulacaoglu, F., & Kose, S. (2017). Singing under the impulsiveness: impulsivity in psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1410329>

Lahey, B. B. (2009). Public health significance of neuroticism. *American Psychologist*, 64(4), 241–256. <https://doi.org/10.1037/a0015309>

Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., ... Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5292), 1527–1531. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8929413>

Liu, Z., Huang, L., Luo, X., Wu, L., & Li, M. (2016). MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders. *Molecular Neurobiology*, 53(7), 4319–4327. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9374-0>

Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melén, K., Julkunen, I., & Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34(13), 4202–4210. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7703232>

Lugg, J. W., & Whyte, J. M. (1955). Taste thresholds for phenylthiocarbamide of some population groups. I The thresholds of some civilized ethnic groups living in Malaya. *Annals of Human Genetics*, 19(4), 290–311. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14388535>

Lynn, R., & Martin, T. (1997). Gender differences in extraversion, neuroticism, and psychoticism in 37 nations. *The Journal of Social Psychology*, 137(3), 369–373. <https://doi.org/10.1080/00224549709595447>

Mascie-Taylor, C. G., McManus, I. C., MacLarnon, A. M., & Lanigan, P. M. (1983). The association between phenylthiocarbamide (PTC) tasting ability and psychometric variables. *Behavior Genetics*, 13(2), 191–196. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6860252>

McGrath, L. M., Mustanski, B., Metzger, A., Pine, D. S., Kistner-Griffin, E., Cook, E., & Wakschlag, L. S. (2012). A latent modeling approach to genotype-phenotype

- relationships: maternal problem behavior clusters, prenatal smoking, and MAOA genotype. *Archives of Women's Mental Health*, 15(4), 269–282. <https://doi.org/10.1007/s00737-012-0286-y>
- Meyer-Lindenberg, A., Buckholtz, J. W., Kolachana, B., Hariri, A., Pezawas, L., Blasi, G., ... Weinberger, D. R. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(16), 6269–6274. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511311103>
- Moberg, P. J., McGue, C., Kanes, S. J., Roalf, D. R., Balderston, C. C., Gur, R. E., ... Turetsky, B. I. (2007). Phenylthiocarbamide (PTC) perception in patients with schizophrenia and first-degree family members: relationship to clinical symptomatology and psychophysical olfactory performance. *Schizophrenia Research*, 90(1–3), 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.014>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1783–1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2014). Bias in a protocol for a meta-analysis of 5-HTTLPR, stress, and depression. *BMC Psychiatry*, 14(1), 179. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-179>
- Nilsson, K. W., Åslund, C., Comasco, E., & Oreland, L. (2018). Gene–environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. *Journal of Neural Transmission*, 125(11), 1601–1626. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1892-2>
- Nordquist, N., & Oreland, L. (2006). Monoallelic expression of MAOA in skin fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 348(2), 763–767. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.07.131>
- Olsson, C. A., Anney, R. J. L., Lotfi-Miri, M., Byrnes, G. B., Williamson, R., & Patton, G. C. (2005). Association between the COMT Val158Met polymorphism and propensity to anxiety in an Australian population-based longitudinal study of adolescent health. *Psychiatric Genetics*, 15(2), 109–115. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900225>
- Ormel, J., Jeronimus, B. F., Kotov, R., Riese, H., Bos, E. H., Hankin, B., ... Oldehinkel, A. J. (2013). Neuroticism and common mental disorders: meaning and utility of a complex relationship. *Clinical Psychology Review*, 33(5), 686–697. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.04.003>
- Pap, D., Gonda, X., Molnar, E., Lazary, J., Benko, A., Downey, D., ... Juhasz, G. (2012). Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: relevance for major depression. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159B(8), 928–940. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32098>
- Pavlov, K. A., Chistiakov, D. A., & Chekhonin, V. P. (2012). Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *Journal of Applied Genetics*, 53(1), 61–82. <https://doi.org/10.1007/s13353-011-0069-6>
- Pełka-Wysiecka, J., Ziętek, J., Grzywacz, A., Kucharska-Mazur, J., Bienkowski, P., & Samochowiec, J. (2012). Association of genetic polymorphisms with personality profile in individuals without psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(1), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.04.009>

- Pinsonneault, J. K., Papp, A. C., & Sadée, W. (2006). Allelic mRNA expression of X-linked monoamine oxidase a (MAOA) in human brain: dissection of epigenetic and genetic factors. *Human Molecular Genetics*, *15*(17), 2636–2649. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl192>
- Pons, J. (1955). Taste sensitivity to phenylthiourea in Spaniards. *Human Biology*, *27*(3), 153–160. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13262817>
- Power, R. A., & Pluess, M. (2015). Heritability estimates of the Big Five personality traits based on common genetic variants. *Translational Psychiatry*, *5*(7), e604–e604. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.96>
- Prom-Wormley, E. C., Eaves, L. J., Foley, D. L., Gardner, C. O., Archer, K. J., Wormley, B. K., ... Silberg, J. L. (2009). Monoamine oxidase A and childhood adversity as risk factors for conduct disorder in females. *Psychological Medicine*, *39*(04), 579. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004170>
- Ramamoorthy, S., Giovanetti, E., Qian, Y., & Blakely, R. D. (1998). Phosphorylation and regulation of antidepressant-sensitive serotonin transporters. *The Journal of Biological Chemistry*, *273*(4), 2458–2466. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9442097>
- Riecher-Rössler, A. (2017). Sex and gender differences in mental disorders. *The Lancet Psychiatry*, *4*(1), 8–9. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30348-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30348-0)
- Risso, D. S., Kozlitina, J., Sainz, E., Gutierrez, J., Wooding, S., Getachew, B., ... Drayna, D. (2016). Genetic Variation in the TAS2R38 Bitter Taste Receptor and Smoking Behaviors. *PLOS ONE*, *11*(10), e0164157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164157>
- Rivera, M., Gutiérrez, B., Molina, E., Torres-González, F., Bellón, J. A., Moreno-Küstner, B., ... Cervilla, J. A. (2009). High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *150B*(3), 395–402. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30829>
- Sabol, S. Z., Hu, S., & Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*, *103*(3), 273–279. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9799080>
- Sáiz, P. A., García-Portilla, M. P., Arango, C., Morales, B., Arias, B., Corcoran, P., ... Bobes, J. (2010). Genetic polymorphisms in the dopamine-2 receptor (DRD2), dopamine-3 receptor (DRD3), and dopamine transporter (SLC6A3) genes in schizophrenia: Data from an association study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *34*(1), 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.09.008>
- Sánchez-Morán, M., Hernández, J. A., Duñabeitia, J. A., Estévez, A., Bárcena, L., González-Lahera, A., ... Carreiras, M. (2018). Genetic association study of dyslexia and ADHD candidate genes in a Spanish cohort: Implications of comorbid samples. *PLOS ONE*, *13*(10), e0206431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206431>
- Servaas, M. N., van der Velde, J., Costafreda, S. G., Horton, P., Ormel, J., Riese, H., & Aleman, A. (2013). Neuroticism and the brain: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies investigating emotion processing. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1518–1529. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.05.005>
- Shih, J. C., & Chen, K. (2004). Regulation of MAO-A and MAO-B gene expression. *Current Medicinal Chemistry*, *11*(15), 1995–2005. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15279563>

- Siever, L. J. (2008). Neurobiology of Aggression and Violence. *American Journal of Psychiatry*, *165*(4), 429–442. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07111774>
- Sjöberg, R. L., Nilsson, K. W., Wargelius, H.-L., Leppert, J., Lindström, L., & Orelund, L. (2007). Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *144B*(2), 159–164. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30360>
- Slavish, D. C., Sliwinski, M. J., Smyth, J. M., Almeida, D. M., Lipton, R. B., Katz, M. J., & Graham-Engeland, J. E. (2018). Neuroticism, rumination, negative affect, and sleep: Examining between- and within-person associations. *Personality and Individual Differences*, *123*, 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.11.023>
- Soto, C. J., John, O. P., Gosling, S. D., & Potter, J. (2011). Age differences in personality traits from 10 to 65: Big Five domains and facets in a large cross-sectional sample. *Journal of Personality and Social Psychology*, *100*(2), 330–348. <https://doi.org/10.1037/a0021717>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press*.
- Stabellini, R., Vasques, L. R., de Mello, J. C. M., Hernandez, L. M., & Pereira, L. V. (2009). MAOA and GYG2 are submitted to X chromosome inactivation in human fibroblasts. *Epigenetics*, *4*(6), 388–393. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684479>
- Stein, M. B., Fallin, M. D., Schork, N. J., & Gelernter, J. (2005). COMT Polymorphisms and Anxiety-Related Personality Traits. *Neuropsychopharmacology*, *30*(11), 2092–2102. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300787>
- Struijs, S. Y., Lamers, F., Spinhoven, P., van der Does, W., & Penninx, B. W. J. H. (2018). The predictive specificity of psychological vulnerability markers for the course of affective disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *103*, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.04.017>
- Thomas, J., Al-Mesaabi, W., Bahusain, E., & Mutawa, M. (2014). The relationship between taste sensitivity to phenylthiocarbamide and anhedonia. *Psychiatry Research*, *215*(2), 444–447. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.11.026>
- Tochigi, M., Otowa, T., Hibino, H., Kato, C., Otani, T., Umekage, T., ... Sasaki, T. (2006). Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase, monoamine oxidase A, and catechol-O-methyltransferase genes. *Neuroscience Research*, *54*(3), 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.11.003>
- Tuominen, L., Miettunen, J., Cannon, D. M., Drevets, W. C., Frokjaer, V. G., Hirvonen, J., ... Hietala, J. (2017). Neuroticism Associates with Cerebral in Vivo Serotonin Transporter Binding Differently in Males and Females. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *20*(12), 963–970. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx071>
- Urata, T., Takahashi, N., Hakamata, Y., Iijima, Y., Kuwahara, N., Ozaki, N., ... Inada, T. (2007). Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. *Neuroscience Letters*, *414*(3), 209–212. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.12.018>
- Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Jabs, E. W., & Uhl, G. R. (1992). Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome

5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14(4), 1104–1106. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1478653>

Veluswami, D., Meena, B. A., Latha, S., Fathima, I. G., Soundariya, K., & Selvi, K. S. (2015). A Study on Prevalence of Phenyl Thiocarbamide (PTC) Taste Blindness Among Obese Individuals. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 9(5), CC04-6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11821.5896>

Verhoeven, F. E. A., Booij, L., Kruijt, A.-W., Cerit, H., Antypa, N., & Does, W. (2012). The effects of MAOA genotype, childhood trauma, and sex on trait and state-dependent aggression. *Brain and Behavior*, 2(6), 806–813. <https://doi.org/10.1002/brb3.96>

Very, P. S., & Iacono, C. (1968). Phenylthiourea taste blindness and MMPI personality patterns in adult Caucasian females. *Journal of Clinical Psychology*, 24(2), 187–188. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4384991>

Wakschlag, L. S., Kistner, E. O., Pine, D. S., Biesecker, G., Pickett, K. E., Skol, A. D., ... Cook, E. H. (2010). Interaction of prenatal exposure to cigarettes and MAOA genotype in pathways to youth antisocial behavior. *Molecular Psychiatry*, 15(9), 928–937. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.22>

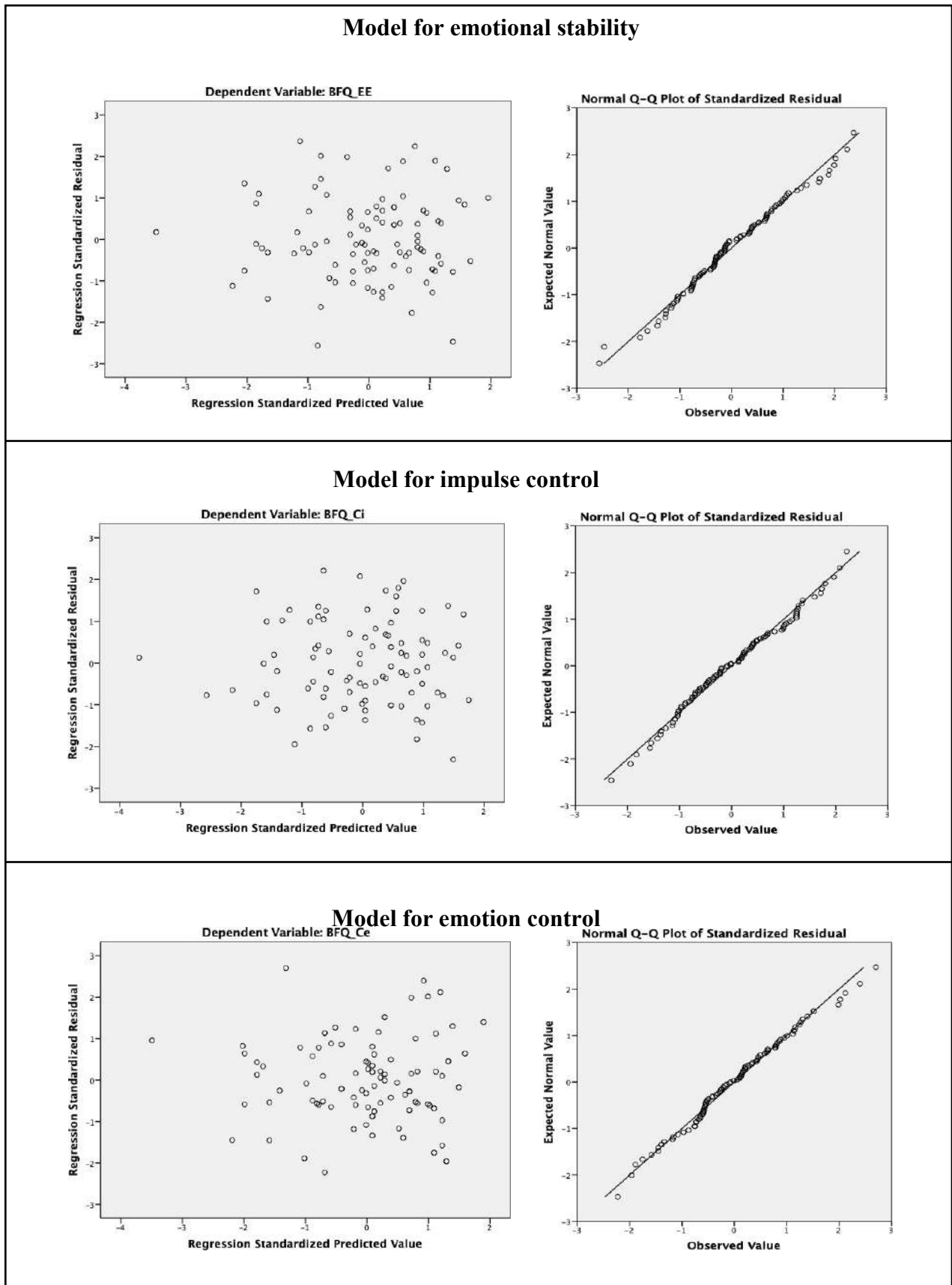
Weisberg, Y. J., Deyoung, C. G., & Hirsh, J. B. (2011). Gender Differences in Personality across the Ten Aspects of the Big Five. *Frontiers in Psychology*, 2, 178. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00178>

Wray, N. R., James, M. R., Dumenil, T., Handoko, H. Y., Lind, P. A., Montgomery, G. W., & Martin, N. G. (2008). Association study of candidate variants of COMT with neuroticism, anxiety and depression. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(7), 1314–1318. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30744>

Supplementary material

Supplementary Figure S1.

Residual plots of the multiple regression models.



ESTUDIO 3

Emotional stability is related to 2D:4D and social desirability in women: Possible implications on subjective well-being and psychopathology⁶⁵

Abstract

Emotional stability-Neuroticism is a complex construct influenced by genetics and environmental factors. Women tend to exhibit higher neuroticism scores than men, which may be associated with an increased risk of suffering from some common mental conditions. Some authors have pointed out the influence of sex hormones, since they induce sexual differentiation of the brain that can lead to sex-specific behaviors. 2D:4D digit ratio is commonly used as a marker of prenatal sex hormones. In this study we analyzed whether there was an association between 2D:4D and personality measured through the BFQ in a homogeneous sample of 101 young women college students. We found a positive association between 2D:4D and emotional stability, as well as with its subdimensions emotion control and impulse control. This association could be quadratic and nonlinear. However, no association was found with the other four dimensions. We also measured anxiety, depression and global life satisfaction, variables related to neuroticism. We observed that emotional stability is positively associated to social desirability and global life satisfaction, and negatively related to anxiety and depression. On the other hand, we did not find any association between 2D:4D and anxiety, depression, and global life satisfaction. These results can be linked to other aspects such as subjective well-being and psychopathological symptoms. This study may help to better understand how these constructs are related and could lead to future projects to elucidated how these variables influence personality.

Keywords: 2D:4D digit ratio; Prenatal testosterone; Personality; Emotional stability; Neuroticism; Social desirability.

⁶⁵ Este artículo ha sido publicado como: Rodríguez-Ramos, Á., Moriana, J. A., García-Torres, F., & Ruiz-Rubio, M. (2021). Emotional stability is related to 2D:4D and social desirability in women: Possible implications on subjective well-being and psychopathology. *PLOS ONE*, 16(3), e0248368.

Introduction

Personality and psychopathology have been related since the time of the ancient Greeks and today the existence of this relationship has been evidenced by different studies [1–3]. Over the years different models have been postulated to describe and explain personality, among which the most recognized is the Five-Factor Model. This model was developed empirically through lexical studies of the trait terms in different languages, converging in a five-factor structure consisting of openness, conscientiousness, extraversion, agreeableness and neuroticism [4]. Using this model sex differences have been found in some traits, with agreeableness and neuroticism being the most highlighted dimensions [5,6]. Neuroticism is a stable personality trait included in almost all major models of personality and has been shown to predict many mental and physical disorders [7], and is one of the most important predictors of subjective well-being [8]. Neuroticism is moderately heritable (~ 47%) [7]. People with high neuroticism levels experience more negative emotions, tend to worry and have less control over their impulses and desires [7]. Previous studies have shown that women tend to be more neurotic than men [5,6] and these differences become smaller with age, although small differences are present even in old age [9].

The fact that women tend to exhibit higher neuroticism scores could moderate the association between being a woman and an increased risk of suffering from some common mental disorders, such as mood and anxiety disorders [10,11]. The causes of these differences are not yet fully understood, but some authors point to the influence of sex hormones [12]. These act on the nervous system through activational and organizational effects. Activational effects are transient and facilitate behavior in specific contexts depending on current hormone levels, generally during adolescence and adulthood. In contrast, organizational effects are permanent and lead to the final organization and structure of the nervous system [13]. These occur in specific stages of neural development during sensitive periods where the hormone effects are maximal, inducing sexual differentiation of the brain. There are two main periods during which sex hormones modify the brain and influence human psychological sex differences, early prenatal development and puberty [14,15]. The mechanisms involved in this differentiation cause a dimorphic organization of certain brain regions that results in sex-specific behaviors [16]. In women there are also other periods with high fluctuations in hormone levels that seem to modify the brain, affecting certain aspects of behavior. This

is specially frequent during pregnancy and menopausal transitions; but even short-term fluctuations could as occur in the menstrual cycle, although these changes often revert to baseline [17,18].

The second to fourth digit ratio (2D:4D) is commonly used as a marker of the balance between prenatal testosterone and estrogen [19]. 2D:4D describes the relative length of the index finger to the ring finger which it is constant throughout life and tends to be lower in men than in women [20]. Several studies have estimated that 2D:4D is highly heritability (50-80%) [21]. In order to explain the effect of prenatal sex hormones on the digit ratio, multiple studies have attempted to find an association between 2D:4D and the CAG-repeat length of the androgen receptor gene, in which the longest alleles are related to a decreased androgen receptor transcription and sensitivity to testosterone [22]. These studies have shown several discrepancies. However, what seems to be clear is that there is not a significant relationship [23] or if there is, it is a weak association with this polymorphism [24]. So, although several studies have found an association between 2D:4D and direct measurements of prenatal sex hormones in human [25], this mechanism is still unknown. Additionally, the relationship between 2D:4D and testosterone levels in adults is not significant [23,24]. Due to these discrepancies, some authors are skeptical about whether 2D:4D is a good candidate as a marker of early hormonal environment and instead propose other measures [26,27].

Despite this, so many studies have found correlations between 2D:4D and multiple variables, including psychological aspects such as personality. Regarding to personality research, the Five-Factor Model have been the most widely investigated, using different tests. With the NEO Five-Factor Inventory, one study found a positive association with neuroticism, a negative association with agreeableness and a close tendency association with extraversion, all of them only with the right 2D:4D of women [28]. Concerning neuroticism, it has been observed a significant positive association of 2D:4D of both hand and only the left hand with neuroticism in women from two different populations, German and Chinese respectively [29]. A relationship with openness across the entire sample with both 2D:4D and separately between the right 2D:4D in men has also been described [30]. A research including four ethnic groups found a positive association between right 2D:4D and agreeableness regardless of the population origin [31]. Using the Five Factor Personality Inventory, a significant association was described in a whole sample and separately in both sexes between right 2D:4D and agreeableness, and also with

conscientiousness but only in the whole sample [32]. With the Big Five Inventory, an investigation found a significant weak association of 2D:4D with extraversion and openness to experiences, and a tendency with agreeableness but not with other traits [33]. A recent study with data from a large population, using three items of the Big Five Inventory-SOEP, found a relationship between neuroticism and the mean of both 2D:4D and separately with the left hand. However, they have proposed that this association could be quadratic and nonlinear [34]. An internet study across 23 nations found a positive correlation between both 2D:4D and the cultural dimensions of uncertainty avoidance in both sexes and aggregate neuroticism only in men [35]. Two Italian investigations with the Big Five Questionnaire (BFQ) found a positive relationship with conscientiousness and agreeableness in a sample of skydivers [36], and a positive relationship with conscientiousness in a sample of cavers [37]. Recently, using the ten-item personality inventory a positive relationship have been found between the right 2D:4D and openness to new experiences and a negative one with disorganization and carelessness [38]. Additionally, in the same study they found a negative relationship between the left 2D:4D and dependable self-disciplined. Furthermore, in addition to using the Five-Factor Model, some studies have investigated the relationship with 2D:4D using other personality models such as the Eysenck Personality Model [39], the Cattell's Sixteen Personality Factor Model [40,41], and the HEXACO Personality Model [42].

Therefore, despite there are several studies that have shown an association between 2D:4D and personality, contradictory results have been found. Among these studies, only two have used the BFQ [36,37], both with heterogeneous samples of people who choose high-risk activities, with less than 50 people and only measuring the 2D:4D ratio in the right hand. Consequently, these results could be biased. For this reason, we decided to study whether there was an association between 2D:4D and personality using the BFQ where we expect to find a small but significant association with some of the five personality traits, especially in neuroticism that had been one of the most reported. With this objective, we chose a homogeneous group of young women university students and we measured 2D:4D in both hands. Only women were included in this study because they generally tend to show higher scores on neuroticism, which could be interesting for predicting mental health. Although we studied the five dimensions of the Five-Factor Model, we have focused mainly on neuroticism and we have also considered some inter-related constructs such as anxiety, depression and global life satisfaction, since they are

important for different mental disorders that have previously been related to 2D:4D [43–46].

Materials and methods

Participants

Healthy young women university students from the Faculty of Sciences and the Faculty of Education of the University of Córdoba (Spain), were randomly selected to participate in the present research. In order to homogenize the sample, we established an age range between 18 and 28 years old and some participants were rejected due to older age or missing data. Finally, one hundred and one participants were selected. The characteristics of the sample are shown in Table 1. They provided written informed consent for an anonymous research. The study was approved by the ethical research committee of the Reina Sofia University Hospital (Córdoba, Spain).

Table 1. Characteristics of the sample.

Variable	N	%	Mean	SD
<i>Faculty of</i>				
Sciences	51	50.5		
Education	50	49.5		
<i>Sex</i>				
Women	101	100.0		
<i>Age</i>	101		21.02	2.05
<i>Sexual orientation</i>				
Heterosexual	93	92.1		
Homosexual	2	2.0		
Bisexual	6	5.9		
<i>2D:4D</i>				
Left-Hand	101		1.009	.038
Right-Hand	101		.985	.042

Procedures and measures

The present study was carried out during practical classes where the students responded to different self-report tests, including BFQ, STAI, BDI and SWLS. In addition, a photograph of both hands was taken to measure the 2D:4D.

Big Five Questionnaire (BFQ)

The BFQ is a personality test based on the Five-Factor Model, that identifies five fundamental dimensions in the human personality. The Spanish version of the BFQ [47] consists in 132 multiple-choice items of a 5-points Likert scale. The scores are used to measure 5 different dimensions: Energy, Friendliness, Conscientiousness, Emotional Stability and Openness, which refer to the factors generally labeled Extraversion, Agreeableness, Conscientiousness, Neuroticism and Openness to experience, respectively [48]. Each dimension is organized into two facets which are: Energy (Dynamism and Dominance), Friendliness (Cooperativeness/Empathy and Politeness), Conscientiousness (Scrupulousness and Perseverance), Emotional Stability (Emotion Control and Impulse Control) and Openness (Openness to Culture and Openness to Experiences). The BFQ also includes a Lie scale that measures social desirability with the purpose of identifying people who tend to offer a distorted profile to project an erroneous image of themselves in a more or less intentional way. These dimensions and their subdimensions are measured on a continuum where an individual might be anywhere between the two extremes. Raw scores were transformed into standardized T-scores (mean 50, SD 10) to run the analysis. Reference values, internal consistency and scores of self-report questionnaires have been compiled in Table 2.

Table 2. Internal consistency, reference values and scores from self-report questionnaires.

Variable	α^*	Raw Scores (mean)	Raw Scores (SD)	Reference raw values*	T Mean	T SD
<i>Personality (BFQ)</i>						
<i>Energy</i>	.75	76.98	9.02	75.02	52.22	9.371
Dynamism	.68	41.09	6.08	40.03	51.49	9.506
Dominance	.66	35.89	4.70	34.99	51.75	8.141
<i>Friendliness</i>	.73	86.40	10.64	83.45	53.49	10.994
Cooperativeness/Empathy	.60	45.29	5.75	43.61	53.59	11.393
Politeness	.62	41.11	6.17	39.84	52.66	10.783
<i>Conscientiousness</i>	.79	90.06	9.97	80.49	59.28	9.512
Scrupulousness	.71	43.27	6.74	38.23	57.52	9.956
Perseverance	.76	46.79	5.55	42.26	57.15	8.798
<i>Emotional Stability</i>	.87	67.21	13.56	64.96	51.62	10.159
Emotion control	.79	34.18	7.08	33.14	51.30	9.266
Impulse control	.78	33.03	7.79	31.82	51.60	10.871
<i>Openness</i>	.76	87.24	10.42	83.58	53.73	10.445
Openness to Culture	.67	43.09	6.63	41.54	52.57	10.629
Openness to Experiences	.64	44.15	5.79	42.05	53.68	10.087
<i>Lie</i>	.77	28.67	4.64	28.82	50.09	7.354
<i>Anxiety (STAI)</i>						

State	.80	14.75	9.29	15.34
Trait	.88	21.28	9.72	20.15
Depression (BDI)	.87	6.17	5.77	9.4
Global Life Satisfaction (SWLS)	.88	26.11	5.05	24.23

* Taken from: BFQ (Caprara, Barbaranelli, & Borgogni, 1995); STAI (Fonseca-Pedrero, Paino, Sierra-Baigrie, Lemos-Giráldez, & Muñiz, 2012); BDI (Sanz, Perdigón, & Vázquez, 2003) and SWLS (Vázquez, Duque, & Hervás, 2013).

State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

The STAI is a psychological questionnaire designed to assess the level of state and trait anxiety [52]. State anxiety reflects a transient emotional state at a specific moment and that changes over time; while trait anxiety is a relatively stable personality characteristic over time and different situations which refers to a tendency to experience anxiety. The Spanish version of the STAI has a good internal consistency (.80 for state anxiety and .88 for trait anxiety) [49]. It consists in 40 items, 20 to assess state anxiety and 20 for trait anxiety. In each item, participants responded with a 4-point Likert scale from 0 to 3 points as “very much”, “likely”, “not so much,” or “not at all”, indicating in which extent they agree or disagree with the statements. Higher total scores indicate greater anxiety.

Beck’s Depression Inventory (BDI)

The BDI is an inventory created to measure characteristic attitudes and symptoms of depression [53]. The Spanish version of the BDI-II ($\alpha = .88$) [50] consists of 21 multiple-choice questions with four different self-report statements rated on a scale from 0 to 3. The total score was calculated by adding the score of all the responses, with higher scores indicating greater symptom severity. The total score ranges from 0 to 63 points and different cutoff ranges have been established: 0–13 minimal depression, 14–19 mild depression, 20–28 moderate depression, and 29–63 severe depression.

Satisfaction With Life Scale (SWLS)

The SWLS is a psychological scale used to measure global life satisfaction, a cognitive component of the subjective well-being [54]. Like the original, the Spanish version of the SWLS ($\alpha = .88$) [51] consists of five statements in which the participants refer to their lives using a 7-point Likert scale from 1 “completely disagree” to 7 “completely agree”. Scores are added together to obtain an overall score where high scores indicate higher

levels of life satisfaction and vice versa. Different categories have been established according to the scores obtained: 31-35 extremely satisfied; 26-30 satisfied; 21-25 slightly satisfied; 20 neutral; 15-19 slightly dissatisfied; 10-14 dissatisfied; and 5-9 extremely dissatisfied.

2D:4D digit ratio measurement

A photograph of both hands was taken with a digital camera [55]. The hands were held in supination with the full extension of the fingers. 2D:4D was computed as the quotient of the index and the ring fingers. The lengths of these fingers were measured from the bottom crease to the tip of the finger using ImageJ software. In case there were more than one crease, the most proximal one was used [28]. Measurements were carried out by two independent raters and the mean of both was used. Inter-rater reliability was calculated using an intraclass correlation coefficient (ICC) in which were assumed that people effects are random and measurements effects are fixed. The ICC obtained for the average of the two raters were 0.89 for the left hand and 0.90 for the right, so they presented an excellent reliability [56].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25. Bivariate correlations between the different quantitative variables analyzed were performed using the Pearson's correlation coefficient. A multiple linear regression was carried out through the stepwise method to establish the explanatory power of the different variables related to emotional stability on it as the dependent variable. The results were accepted as significant at $p \leq .05$.

Results

We found a positive correlation between the left 2D:4D and the dimension emotional stability (Table 3), as well as with its two subdimensions, emotion control and impulse control. On the contrary, no association was found with the other four dimensions: energy, friendliness, conscientiousness and openness, nor any of its subdimensions; and neither with anxiety, depression, global life satisfaction or social desirability. On the other hand, no significant relationships were found with the right 2D:4D. Similar results have been observed with the square of the 2D:4D of both hands (Table 3). Although a significant correlation could be obtained randomly given the large number of correlations performed,

we believe that it is very unlikely that significant correlations, if they were random, would occur exactly in the expected cases (emotional stability and its subdimensions).

Table 3. Statistical results of correlation analysis between 2D:4D and self-report variables.

Self-report variable	Left 2D:4D		Right 2D:4D		Left 2D:4D ²		Right 2D:4D ²	
	r(99)	<i>p</i>	r(99)	<i>p</i>	r(99)	<i>p</i>	r(99)	<i>p</i>
Energy	-.070	.484	-.126	.211	-.071	.483	-.124	.217
Dynamism	-.003	.978	-.048	.635	-.004	.969	-.046	.648
Dominance	-.132	.189	-.181	.070	-.131	.190	-.181	.070
Friendliness	.032	.748	-.011	.912	.027	.790	-.015	.878
Cooperativeness/Empathy	-.076	.448	-.065	.519	-.082	.413	-.073	.469
Politeness	.082	.412	.021	.832	.079	.434	.022	.826
Conscientiousness	-.058	.567	-.027	.785	-.058	.567	-.026	.797
Scrupulousness	-.062	.539	-.024	.811	-.062	.535	-.020	.844
Perseverance	-.037	.715	-.032	.753	-.036	.719	-.034	.735
Emotional stability	.271	.006**	.108	.284	.271	.006**	.110	.272
Emotion control	.251	.012*	.132	.190	.250	.012*	.136	.176
Impulse control	.236	.017*	.050	.616	.237	.017*	.051	.609
Openness	-.044	.663	.025	.808	-.048	.634	.019	.848
Openness to Culture	.016	.877	.082	.415	.013	.894	.079	.434
Openness to Experiences	-.070	.484	-.052	.604	-.076	.450	-.058	.567
Social Desirability	.162	.106	.134	.182	.163	.103	.135	.179
State Anxiety	.005	.963	.091	.364	.013	.897	.094	.349
Trait Anxiety	-.157	.117	-.079	.431	-.153	.127	-.080	.425
Depression	-.068	.500	-.075	.458	-.065	.520	-.080	.427
Global life satisfaction	.072	.472	-.037	.716	.071	.482	-.034	.734

* $p \leq .05$; ** $p \leq .01$.

Referring to emotional stability, some associations have been observed with social desirability, anxiety, depression and global life satisfaction, all of them showing a high significant association (Table 4). All these relationships were also found for its two subdimensions. Likewise, social desirability, in addition to the association with emotional stability, showed a significant positive association with global life satisfaction and negative with anxiety and depression (Fig 1).

Table 4. Statistical results of correlation analysis between emotional stability, and its subdimensions, with the other self-report variables.

Reported variable	Emotional Stability		Impulse control		Emotion control	
	r(99)	<i>p</i>	r(99)	<i>p</i>	r(99)	<i>p</i>
Social Desirability	.477	.000***	.480	.000***	.380	.000***

State Anxiety	-0.474	.000***	-0.348	.000***	-0.503	.000***
Trait Anxiety	-0.676	.000***	-0.530	.000***	-0.700	.000***
Depression	-0.529	.000***	-0.393	.000***	-0.571	.000***
Global life satisfaction	.456	.000***	.370	.000***	.464	.000***

* $p \leq .05$; ** $p \leq .01$; *** $p \leq .001$.

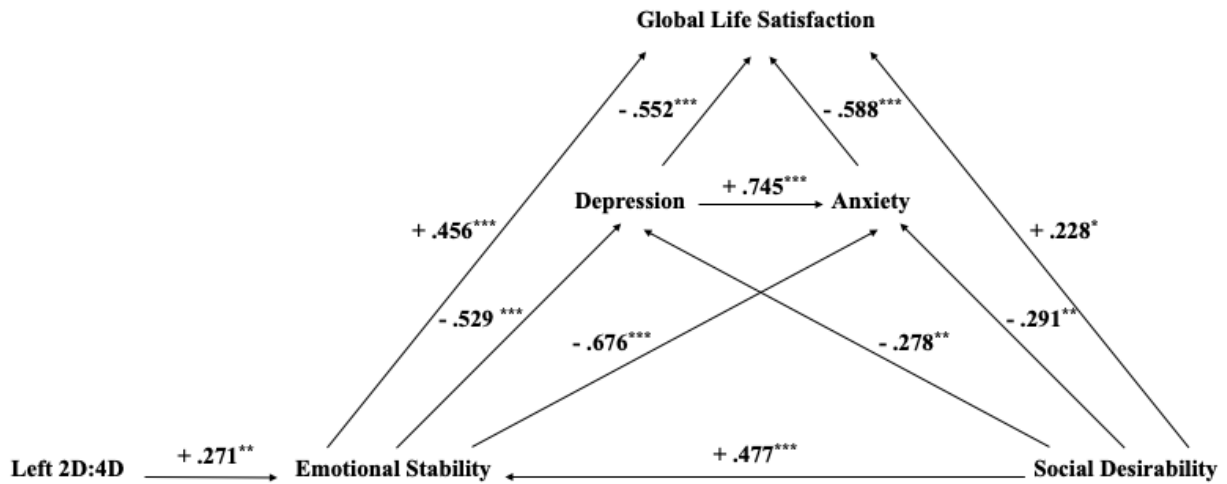


Figure 1. Main associations found related to emotional stability as personality trait. Arrows indicate that there is a significant correlation between the two linked constructs and the value indicates the Pearson's correlation coefficient between them. ** $p \leq .01$; *** $p \leq .001$.

Furthermore, we evaluated the explanatory power of these variables on emotional stability. The results showed that the significant variables explained 54.7% of the variance in emotional stability ($R^2 = .547$, $F(3,101) = 41.240$, $p < .001$). The significant predictor variables were trait anxiety, social desirability, and the square of left 2D:4D. The contribution of each one to the model has been collected in Table 5.

Table 5. Regression model of emotional stability.

Predictor variable	<i>B</i>	<i>SE B</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i>
Trait anxiety	-.597	.074	-.571	-8.068	<.001
Social Desirability	.398	.098	.288	4.058	<.001
Left 2D:4D ²	18.131	9.087	.137	1.995	.049

Discussion

2D:4D is positively related to emotional stability but not with the other four dimensions

In the present study we described for the first time a positive correlation between the left 2D:4D and emotional stability, and with its subdimensions emotion control and impulse control. These correlations were not found with the right 2D:4D. Therefore, our results indicate that lower 2D:4D is associated with lower emotional stability (higher neuroticism) in women, and consequently we presume that is also associated with higher prenatal testosterone exposure. These results are partially in disagreement with previous studies which found a relationship between 2D:4D and the neuroticism-emotional stability dimension but seem to be in the opposite direction [28,29,35,39–42]; or, conversely, have found no relationship between these variables [30–33,36–38]. In most of the previous studies neuroticism was measured through the Neo Five-Factor Inventory, and here we measured emotional stability through the BFQ. Although the dimensions neuroticism in the Neo Five-Factor Inventory and emotional stability in the BFQ have shown a high negative correlation between them and, therefore, both seem to measure the same dimension [48]; their division into several subdimensions are different, probably grouping different traits in different ways in each test. In the regression model, the square of the left 2D:4D has been shown to explain a part of the variance in emotional stability, as recently has been proposed [34]. So, it would be interesting to continue investigating this possible nonlinear relationship in subsequent studies. Therefore, taking into account all the data, it is the first time that a positive relationship has been shown between 2D:4D and emotional stability, which may contribute to a better understanding of the relationship between 2D:4D and emotional stability, and some psychopathological conditions as mentioned below.

On the other hand, although we did not find any significant association between 2D:4D and the other four dimensions and these results agree with several previous investigations, other studies have shown controversial results. For example, referring to agreeableness, some studies, like ours, have not found a significant association with 2D:4D [29,30,37,42], others have found a positive correlation [31,32,36] and others a negative correlation [28,33]. This inconsistency is another example that more research is needed in this field. These discrepancies could be due to the different tests used to measure personality and also the high heterogeneity between the samples used. So, as our results

support, in the future would be important to use homogeneous samples and evaluate possible nonlinear relationships, as well as optimize the best type of study to understand how exactly 2D:4D is related to personality. In any case, what seems clear is that if there is a relationship between personality and 2D:4D, it possibly explains only a small percentage of the individual differences observed in the different traits.

The association between 2D:4D and emotion control and impulse control could explain its relationship with mental disorders

Neuroticism has previously been associated with anxiety, depression, and lower subjective well-being [7,8]. Subjective well-being is established through three related components: frequent positive affect, infrequent negative affect and cognitive evaluations such as global life satisfaction [57]. It has been proposed that the influence of personality on subjective well-being accounts between 39% and 63% [58], with emotional stability-neuroticism being one of the most important predictors of both cognitive and affective components of subjective well-being [8]. In line with these previous observations, we found that emotional stability is positively related to global life satisfaction, and negatively with depression and anxiety. In turn, global life satisfaction correlates negatively with anxiety and depression. Thus, when people exhibit higher levels of emotional stability, they will experience greater global life satisfaction and less anxiety and depression, which would result in greater subjective well-being [8].

Anxiety, depression and subjective well-being are important variables for suicide risk and several mental disorders, including anxiety-, mood- and eating disorders, all of which have been reported to be related to 2D:4D [43–46]. Despite these observations, we did not find any association between these variables and 2D:4D, which agrees with the limited literature on this topic. With regard to anxiety, most associations with 2D:4D in the general population have been found in men but not in women [44,59]. In relation to depression, some discrepancies have been observed, with some studies showing associations between depression and 2D:4D only in men [60,61], only in women [45] or no association [34,39]. Regarding subjective well-being, most of the studies have not found an association with 2D:4D; however, a recent article has pointed out to a possible inverse U-shaped relationship [62]. Although more research is needed in this field, we suggest that 2D:4D, instead of acting directly on anxiety, depression, and subjective well-being, would act on emotional stability, specifically on impulse control and emotion

control, that indirectly would influence these variables. Thus, prenatal testosterone would affect emotion control and impulse control which would moderate the association between 2D:4D and some types of mental disorders.

On the other hand, we have also found that emotional stability is positively correlated with social desirability. At the same time social desirability is negatively related to anxiety and depression and positively with global life satisfaction. However, we did not find a significant association between social desirability and 2D:4D, which coincide with previous reports that studied this association [36,37,63,64]. Social desirability is an additional predictor of the components of subjective well-being, along with personality traits [8]. It is described as the tendency of an individual to offer a biased answer to personality items in order to present himself in a more socially desirable way than his real answer would be [65]. Otherwise, other authors have indicated that more than a scale to measure response bias, social desirability measures a positive and prosocial personality trait [66], where self-control might be implicated in socially desirable behaviors and it is linked to the universal need to belong [67]. Our results are in agreement with previous studies that have investigated personality using the BFQ and had found a positive association between emotional stability and social desirability, measured through the lie-scale [36,37]. Moreover, they found a negative correlation between social desirability and anxiety, and with the tendency to suffer from mood disorders. Likewise, other studies have shown a negative association between social desirability and neuroticism, and also with alexithymia, which seems to be moderated by higher neuroticism scores [68]. Therefore, greater social desirability will lead to better control of impulses and emotions in order to develop socially desirable behaviors to do the right thing, which is often a socially desirable act. In this sense, low scores on social desirability will be related to some psychopathological symptoms such as hostility, depression or social withdrawal [68]. On the other hand, people with high scores that do not show high levels of self-control, and also high self-monitors characterized by chameleon-like and in somehow manipulative behaviors, will only seek the approval of others, without thinking about the correct behavior [67].

2D:4D and impulse control: possible implications in psychopathology

Impulse control is a subdimension of emotional stability that refers to the ability to control discontent, irritation and anger [48]. This construct is closely linked to others,

such as impulsivity, which is also a main symptom of ADHD, aggression or any disruptive behavior. Although we did not directly measure these constructs, other studies have investigated them and have found some results that might be related to ours.

Some studies have investigated the association between 2D:4D and ADHD, which is characterized by inattention, impulsivity, and in some cases, hyperactivity. These symptoms are the same for children and adults. However, some studies suggest that in adults, rather than inattention, it is more specific to consider executive dysfunction [69], and support that emotional dysregulation is a hallmark symptom of ADHD in adults [70]. Similarly, ADHD has presented a certain personality profile generally characterized by high scores in neuroticism and low scores in conscientiousness, and also has shown lower extraversion and agreeableness than healthy controls [71,72]. So, the various symptoms are associated with personality traits in a yet unknown interaction. Previous work has associated prenatal exposure to testosterone with increased hyperactivity-impulsivity in girls and not in preschool-age boys. They proposed that hyperactivity-impulsivity might be sensitive to the organizational effects of sex hormones and, thus, high prenatal exposure to testosterone may increase risk of ADHD in girls [73].

Impulsivity appears to be higher during childhood and adolescence than adulthood [74], and an early manifestation of hyperactivity-impulsivity could predispose to disruptive behavior problems [75]. General disruptive behaviors such as aggression, hyperactivity and conduct problems have been linked to prenatal exposure to higher levels of testosterone, and to hyperactivity and conduct problems in preschool girls [73]. In the same direction, other research has shown that a low digit ratio is associated with anger, hostility, physical aggression (and verbal aggression approaching significance), total sensation seeking, thrill and adventure seeking [76], less precautionary behavior [36,37], and with risk taking in women [77]. This last observation is supported with data showing that in women, optimism might moderate the association between right 2D:4D and financial risk taking [78]. Therefore, although more studies should be carried out, we can speculate that higher levels of prenatal testosterone in women could lead to a lower emotional stability, and also a lower impulse control, which could increase the risk of ADHD, aggression and other disruptive behaviors. These personality traits are likely to appear during childhood and remain even into adulthood.

A recent study has shown that *AR rs6152* and *OPRM1 rs2075572*, SNPs of the androgen receptor and the β -endorphin receptor genes respectively, might affect

impulsivity mediated by 2D:4D digit ratio [79]. Moreover, they found a relationship between *AR rs6152* and left hand 2D:4D only in women. In fact, *AR rs6152* has been related to polycystic ovary syndrome [80], which in turn have been related to higher levels of neuroticism [81]. Furthermore, some research have found an association between this polymorphism and the level of expression of the androgen receptor in both men and women [82]. Therefore, although previous studies with the *AR* CAG-repeat length and 2D:4D have shown that there is no significant relationship [23], and that there does not appear to be a relationship between levels of sex hormone in adults with 2D:4D [24], testosterone seems to regulate impulsivity in some way, at least in women. One hypothesis could be that testosterone may have a greater effect in women, since they exhibit more variable levels of prenatal testosterone than men, who generally exhibit higher levels of prenatal testosterone [73]. Hence, it would be interesting to further study all these variables together in order to better understand these relationships.

In summary, emotional stability-neuroticism is a personality dimension that have been linked to suffering from anxiety and various mood disorders. Previous studies have shown that women tend to be more neurotic than men, which could moderate the increased risk of them from suffering from some common mental disorders. Higher levels of neuroticism have also been shown to negatively affect subjective well-being. Emotional stability-neuroticism is influenced by several aspects, including genetics, 2D:4D digit ratio and social aspects such as social desirability. 2D:4D is considered an indirect measure of prenatal testosterone, which could modify the brain when it is still developing. Prenatal testosterone is likely to have a greater effect in women as they exhibit more variable levels of prenatal testosterone than men, especially in aspects such as impulse control and emotion control. This influence on the subdimensions of emotional stability might be the basis for other relationships previously found between 2D:4D and some mental disorders. On the other hand, with respect to social aspects, people with higher levels of social desirability may have better self-control to act in a socially desirable way.

Limitations

Some limitations of this study should be mentioned. First, we have used 2D:4D as somatic marker of prenatal testosterone, while its molecular mechanism and the exact relationship between them are not yet fully understood. On the other hand, given the activational effects of sex hormones, these may influence personality, therefore future

studies should monitor the day of the menstrual cycle, the use of oral contraceptives and whether they are or have been pregnant, especially recently. Another limitation of our study is that the sample only includes university students and may not reflect the general population. Finally, although a power analysis was performed and most of the results agree with previous studies, we cannot discard completely the type I errors from multiple testing. Nevertheless, despite these limitations, this study could help to better understand how emotional stability and its subdimensions are influenced by prenatal testosterone and social aspects such as social desirability and could lead to future projects to elucidate the mechanisms involved in this relationship.

Conclusions

Emotional stability is a complex construct that is influenced by genetics and environmental factors. We have found results that suggest that in women 2D:4D could be positively related to emotional stability and to its subdimensions, impulse control and emotion control. In fact, these associations could be quadratic and nonlinear. Given that 2D:4D has been proposed as an indirect measure of prenatal testosterone, these results can be interpreted as that this hormone may affect emotional stability and its subdimensions, at least in women. The effect of prenatal testosterone on personality may, in turn, influence other aspects, including psychopathological symptoms such as impulsivity in ADHD and aggression. Furthermore, we have found that social desirability might also affect emotional stability and its subdimensions. Thus, people with higher levels of social desirability would better control their impulses to act in a socially desirable way, linked to the universal need to belong.

Funding

The research work was supported by the group BIO-272, grant to Manuel Ruiz-Rubio from Junta de Andalucía, Spain (<https://www.juntadeandalucia.es>); group GC20 ‘Genetics and Behavioral Diseases’ from the IMIBIC, Spain (<https://www.imibic.org>); and by the University of Córdoba, Spain (<https://www.uco.es>).

Competing interests

The authors have declared that no competing interests exist.

References

1. Trull TJ, Widiger TA. Dimensional models of personality: The five-factor model and the DSM-5. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013;15: 135–146.
2. Kotov R, Gamez W, Schmidt F, Watson D. Linking “Big” personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychol Bull.* 2010;136: 768–821. doi:10.1037/a0020327
3. Sperandeo R, Messina G, Iennaco D, Sessa F, Russo V, Polito R, et al. What Does Personality Mean in the Context of Mental Health? A Topic Modeling Approach Based on Abstracts Published in Pubmed Over the Last 5 Years. *Front Psychiatry.* 2020;10: 938. doi:10.3389/fpsy.2019.00938
4. Widiger TA, Crego C. The Five Factor Model of personality structure: an update. *World Psychiatry.* 2019;18: 271–272. doi:10.1002/wps.20658
5. Costa PT, Terracciano A, McCrae RR. Gender differences in personality traits across cultures: Robust and surprising findings. *J Pers Soc Psychol.* 2001;81: 322–331. doi:10.1037/0022-3514.81.2.322
6. Weisberg YJ, Deyoung CG, Hirsh JB. Gender Differences in Personality across the Ten Aspects of the Big Five. *Front Psychol.* 2011;2: 178. doi:10.3389/fpsyg.2011.00178
7. Rodríguez-Ramos Á, Moriana JA, García-Torres F, Ruiz-Rubio M. Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women. *Brain Behav.* 2019;9: e01376. doi:10.1002/brb3.1376
8. Brajša-Žganec A, Ivanović D, Kaliterna Lipovčan L. Personality Traits and Social Desirability as Predictors of Subjective Well-being. *Psychol Top.* 2011;20: 261–276. Available: <https://pt.ffri.hr/index.php/pt/article/view/2/6>
9. Soto CJ, John OP, Gosling SD, Potter J. Age differences in personality traits from 10 to 65: Big Five domains and facets in a large cross-sectional sample. *J Pers Soc Psychol.* 2011;100: 330–48. doi:10.1037/a0021717
10. Goodwin RD, Gotlib IH. Gender differences in depression: The role of personality factors. *Psychiatry Res.* 2004;126: 135–142. doi:10.1016/j.psychres.2003.12.024
11. Eaton NR, Keyes KM, Krueger RF, Balsis S, Skodol AE, Markon KE, et al. An invariant dimensional liability model of gender differences in mental disorder prevalence: evidence from a national sample. *J Abnorm Psychol.* 2012;121: 282–8. doi:10.1037/a0024780
12. Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders. *The Lancet Psychiatry.* 2017;4: 8–9. doi:10.1016/S2215-0366(16)30348-0
13. Auyeung B, Lombardo M V., Baron-Cohen S. Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology.* 2013. pp. 557–571. doi:10.1007/s00424-013-1268-2
14. Vigil P, del Río JP, Carrera B, Aránguiz FC, Rioseco H, Cortés ME. Influence of sex steroid hormones on the adolescent brain and behavior: An update. *Linacre Q.* 2016;83: 308–329. doi:10.1080/00243639.2016.1211863

15. Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior: Effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2011. pp. 183–200. doi:10.1016/j.yfrne.2011.03.001
16. Turano A, Osborne BF, Schwarz JM. Sexual Differentiation and Sex Differences in Neural Development. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2018. doi:10.1007/7854_2018_56
17. Rehbein E, Hornung J, Sundström Poromaa I, Derntl B. Shaping of the female human brain by sex hormones – a review. *Neuroendocrinology*. 2020 [cited 28 Mar 2020]. doi:10.1159/000507083
18. Catenaccio E, Mu W, Lipton ML. Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women: evidence from neuroimaging. *Brain Structure and Function*. Springer Verlag; 2016. pp. 3845–3867. doi:10.1007/s00429-016-1197-x
19. Manning JT, Kilduff L, Cook C, Crewther B, Fink B. Digit Ratio (2D:4D): A Biomarker for Prenatal Sex Steroids and Adult Sex Steroids in Challenge Situations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5: 9. doi:10.3389/fendo.2014.00009
20. Kim TB, Kim KH. Why is digit ratio correlated to sports performance? *J Exerc Rehabil*. 2016;12: 515–519. doi:10.12965/jer.1632862.431
21. Kalichman L, Batsevich V, Kobylansky E. Heritability estimation of 2D:4D finger ratio in a Chuvashian population-based sample. *Am J Hum Biol*. 2019;31. doi:10.1002/ajhb.23212
22. Manning JT, Bundred PE, Newton DJ, Flanagan BF. The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evol Hum Behav*. 2003;24: 399–405. doi:10.1016/S1090-5138(03)00052-7
23. Zhang K, Yang X, Zhang M, Wang C, Fang P, Xue M, et al. Revisiting the relationships of 2D:4D with androgen receptor (AR) gene and current testosterone levels: Replication study and meta-analyses. *J Neurosci Res*. 2020;98: 353–370. doi:10.1002/jnr.24502
24. Warrington NM, Shevroja E, Hemani G, Hysi PG, Jiang Y, Auton A, et al. Genome-wide association study identifies nine novel loci for 2D:4D finger ratio, a putative retrospective biomarker of testosterone exposure in utero. *Hum Mol Genet*. 2018;27: 2025–2038. doi:10.1093/hmg/ddy121
25. Manning JT, Fink B. Are there any “direct” human studies of digit ratio (2D:4D) and measures of prenatal sex hormones? *Early Hum Dev*. 2017;113: 73–74. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.09.003
26. Wong WI, Hines M. Interpreting digit ratio (2D:4D)-behavior correlations: 2D:4D sex difference, stability, and behavioral correlates and their replicability in young children. *Horm Behav*. 2016;78: 86–94. doi:10.1016/j.yhbeh.2015.10.022
27. Lolli L, Batterham AM, Kratochvíl L, Flegr J, Weston KL, Atkinson G. A comprehensive allometric analysis of 2nd digit length to 4th digit length in humans. *Proceedings Biol Sci*. 2017;284. doi:10.1098/rspb.2017.0356

28. Fink B, Manning JT, Neave N. Second to fourth digit ratio and the 'big five' personality factors. *Pers Individ Dif.* 2004;37: 495–503. doi:10.1016/J.PAID.2003.09.018
29. Sindermann C, Li M, Sariyska R, Lachmann B, Duke É, Cooper A, et al. The 2D:4D-Ratio and Neuroticism Revisited: Empirical Evidence from Germany and China. *Front Psychol.* 2016;7: 811. doi:10.3389/fpsyg.2016.00811
30. Burton LA, Guterman E, Baum G. Effect of Prenatal Androgen on Adult Personality: Greater Openness with More Female-Typical 2D:4D Digit Ratios. *Curr Psychol.* 2013;32: 197–202. doi:10.1007/s12144-013-9170-9
31. Rostovtseva V, Butovskaya M, Mkrtchjan R. 2d: 4d, Big Fives and Aggression in Young Men of Caucasian, Ural and Asian Origin. *Soc Evol Hist.* 2019;18: 110–126.
32. Luxen MF, Buunk BP. Second-to-fourth digit ratio related to Verbal and Numerical Intelligence and the Big Five. *Pers Individ Dif.* 2005;39: 959–966. doi:10.1016/J.PAID.2005.03.016
33. Lippa RA. Finger lengths, 2D:4D ratios, and their relation to gender-related personality traits and the Big Five. *Biol Psychol.* 2006;71: 116–121. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.02.004
34. Lautenbacher LM, Neyse L. Depression, neuroticism and 2D:4D ratio: evidence from a large, representative sample. *Sci Rep.* 2020;10. doi:10.1038/s41598-020-67882-x
35. Manning JT, Fink B. Is low digit ratio linked with late menarche? Evidence from the BBC internet study. *Am J Hum Biol.* 2011;23: 527–33. doi:10.1002/ajhb.21186
36. Massimino S, Rinella S, Buscemi A, Similia E, Perciavalle V, Perciavalle V, et al. Digit ratio, personality and emotions in skydivers. *Biomed Reports.* 2019;10: 39–46. doi:10.3892/br.2018.1174
37. Rinella S, Buscemi A, Massimino S, Perciavalle V, Tortorici MM, Tomaselli DG, et al. Risk-taking behavior, the second-to-fourth digit ratio and psychological features in a sample of cavers. *PeerJ.* 2019;2019. doi:10.7717/peerj.8029
38. Bagepally BS, Majumder J, Kotadiya SM. Association between second to fourth digit ratio and personality among Indian men. *Am J Hum Biol.* 2020;32. doi:10.1002/ajhb.23331
39. Austin EJ, Manning JT, McInroy K, Mathews E. A preliminary investigation of the associations between personality, cognitive ability and digit ratio. *Pers Individ Dif.* 2002;33: 1115–1124. doi:10.1016/S0191-8869(02)00002-8
40. Lindová J, Hrušková M, Pivoňková V, Kuběna A, Flegr J. Digit ratio (2D:4D) and Cattell's personality traits. *Eur J Pers.* 2008;22: 347–356. doi:10.1002/per.664
41. Barman U, Sil P. A study on correlation between 2D:4D with personality traits among young adult women. *Int J Physiol Nutr Phys Educ.* 2019;4: 420–423. Available: <http://www.journalofsports.com/>
42. Shaw AZ. The effect of prenatal androgen exposure on the development of neural reactivity systems: A study of the HEXACO Personality Inventory. *Pers Individ Dif.* 2013;55: 19–23. doi:10.1016/j.paid.2013.01.016

43. Quinton SJ, Smith AR, Joiner T. The 2nd to 4th digit ratio (2D:4D) and eating disorder diagnosis in women. *Pers Individ Dif*. 2011;51: 402–405. doi:10.1016/j.paid.2010.07.024
44. Evardone M, Alexander GM. Anxiety, Sex-Linked Behaviors, and Digit Ratios (2D:4D). *Arch Sex Behav*. 2009;38: 442–455. doi:10.1007/s10508-007-9260-6
45. Smedley KD, McKain KJ, McKain DN. 2D:4D digit ratio predicts depression severity for females but not for males. *Pers Individ Dif*. 2014;70: 136–139. doi:https://doi.org/10.1016/j.paid.2014.06.039
46. Lenz B, Kornhuber J. Cross-national gender variations of digit ratio (2D:4D) correlate with life expectancy, suicide rate, and other causes of death. *J Neural Transm*. 2018;125: 239–246. doi:10.1007/s00702-017-1815-7
47. Caprara GV, Barbaranelli C, Borgogni L. *BFQ. Cuestionario Big Five*. Madrid: TEA; 1995.
48. Caprara GV, Barbaranelli C, Borgogni L, Perugini M. The “big five questionnaire”: A new questionnaire to assess the five factor model. *Pers Individ Dif*. 1993. doi:10.1016/0191-8869(93)90218-R
49. Fonseca-Pedrero E, Paino M, Sierra-Baigrie S, Lemos-Giráldez S, Muñiz J. Propiedades Psicométricas del “Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo” (STAI) en Universitarios. *Behav Psychol Psicol Conduct*. 2012.
50. Sanz J, Perdigon A, Vázquez C. Adaptación española del inventario para la depresión de Beck-II (BDI-II): propiedades psicométricas en población general. *Clín salud*. 2003.
51. Vázquez C, Duque A, Hervás G. Satisfaction with life scale in a representative sample of Spanish adults: Validation and normative data. *Span J Psychol*. 2013;16. doi:10.1017/sjp.2013.82
52. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA Consult Psychol Press. 1970.
53. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory–II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
54. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess*. 1985;49: 71–75. doi:10.1207/s15327752jpa4901_13
55. Krishnakumar M, Atheeshwar S, Chandrasekar MD. Myopia and digit ratio in medical college students. *PLoS One*. 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0089800
56. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15: 155–163. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012
57. Tov W, Diener E. Subjective Wellbeing. *The Encyclopedia of Cross-Cultural Psychology*. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. pp. 1239–1245. doi:10.1002/9781118339893.wbecp518
58. Steel P, Schmidt J, Shultz J. Refining the Relationship Between Personality and Subjective Well-Being. *Psychol Bull*. 2008;134: 138–161. doi:10.1037/0033-2909.134.1.138

59. De Bruin EI, Verheij F, Wiegman T, Ferdinand RF. Differences in finger length ratio between males with autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, ADHD, and anxiety disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48: 962–965. doi:10.1017/S0012162206002118
60. Martin SM, Manning JT, Dowrick CF. Fluctuating Asymmetry, Relative Digit Length, and Depression in Men. *Evol Hum Behav.* 1999;20: 203–214. doi:https://doi.org/10.1016/S1090-5138(99)00006-9
61. Bailey AA, Hurd PL. Depression in men is associated with more feminine finger length ratios. *Pers Individ Dif.* 2005;39: 829–836. doi:https://doi.org/10.1016/j.paid.2004.12.017
62. Nye JVC, Bryukhanov M, Polyachenko S. 2D:4D and individual satisfaction: Evidence from the Russian social survey. *Pers Individ Dif.* 2019;142: 85–89. doi:https://doi.org/10.1016/j.paid.2019.01.031
63. Schwarz S, Mustafić M, Hassebrauck M, Jörg J. Short- and long-term relationship orientation and 2D:4D finger-length ratio. *Arch Sex Behav.* 2011;40: 565–574. doi:10.1007/s10508-010-9698-9
64. Schwerdtfeger A, Heims R, Heer J. Digit ratio (2D:4D) is associated with traffic violations for male frequent car drivers. *Accid Anal Prev.* 2010;42: 269–274. doi:10.1016/j.aap.2009.08.001
65. Lavrakas P. *Encyclopedia of Survey Research Methods.* Thousand Oaks, California; 2008. doi:10.4135/9781412963947
66. Andrejević M, Meshi D, van den Bos W, Heekeren HR. Individual differences in social desirability are associated with white-matter microstructure of the external capsule. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2017;17: 1255–1264. doi:10.3758/s13415-017-0548-2
67. Uziel L. Rethinking social desirability scales: From impression management to interpersonally oriented self-control. *Perspectives on Psychological Science. Perspect Psychol Sci;* 2010. pp. 243–262. doi:10.1177/1745691610369465
68. Messina A, Fogliani AM, Paradiso S. Association between alexithymia, neuroticism, and social desirability scores among Italian graduate students. *Psychol Rep.* 2010;107: 185–192. doi:10.2466/02.07.13.15.PR0.107.4.185-192
69. Kessler RC, Green JG, Adler LA, Barkley RA, Chatterji S, Faraone S V., et al. Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Analysis of expanded symptom criteria from the adult ADHD clinical diagnostic scale. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67: 1168–1178. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.146
70. Hirsch O, Chavanon ML, Riechmann E, Christiansen H. Emotional dysregulation is a primary symptom in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Affect Disord.* 2018;232: 41–47. doi:10.1016/j.jad.2018.02.007
71. Knouse LE, Traeger L, O’Cleirigh C, Safren SA. Adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms and five-factor model traits in a clinical sample: A structural equation modeling approach. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201: 848–854. doi:10.1097/NMD.0b013e3182a5bf33

72. Van Dijk FE, Mostert J, Glennon J, Onnink M, Dammers J, Vasquez AA, et al. Five factor model personality traits relate to adult attention-deficit/hyperactivity disorder but not to their distinct neurocognitive profiles. *Psychiatry Res.* 2017;258: 255–261. doi:10.1016/j.psychres.2017.08.037
73. Roberts BA, Martel MM. Prenatal testosterone and preschool Disruptive Behavior Disorders. *Pers Individ Dif.* 2013;55: 962–966. doi:10.1016/j.paid.2013.08.002
74. Casey BJ, Jones RM, Hare TA. The Adolescent Brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124: 111. doi:10.1196/ANNALS.1440.010
75. Martel MM, Pierce L, Nigg JT, Jester JM, Adams K, Puttler LI, et al. Temperament pathways to childhood disruptive behavior and adolescent substance abuse: testing a cascade model. *J Abnorm Child Psychol.* 2009;37: 363–73. doi:10.1007/s10802-008-9269-x
76. Hampson E, Ellis CL, Tenk CM. On the Relation Between 2D:4D and Sex-Dimorphic Personality Traits. *Arch Sex Behav.* 2008;37: 133–144. doi:10.1007/s10508-007-9263-3
77. Hönekopp J. Relationships between digit ratio 2D:4D and self-reported aggression and risk taking in an online study. *Pers Individ Dif.* 2011;51: 77–80. doi:10.1016/j.paid.2011.03.010
78. Barel E. 2D:4D, Optimism, and Risk Taking. *Curr Psychol.* 2019;38: 204–212. doi:10.1007/s12144-017-9598-4
79. Pearce E, Wlodarski R, Machin A, Dunbar RIM. Associations between neurochemical receptor genes, 2D:4D, impulsivity and relationship quality. *Biol Lett.* 2018;14: 20180642. doi:10.1098/rsbl.2018.0642
80. Peng CY, Long XY, Lu GX. Association of AR rs6152G/A gene polymorphism with susceptibility to polycystic ovary syndrome in Chinese women. *Reprod Fertil Dev.* 2010;22: 881–885. doi:10.1071/RD09190
81. Cesta CE, Kuja-Halkola R, Lehto K, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome, personality, and depression: A twin study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;85: 63–68. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.08.007
82. Kassem HS, Abou RM, Seoud E, Aly AS, Ibrahim HA, Ramly MA El. A Study of the androgen receptor gene polymorphism and the level of expression of the androgen receptor in androgenetic alopecia among Egyptians. *J Med Hum Genet.* 2009. Available: <https://www.ajol.info/index.php/ejhg/article/view/44158>

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los diferentes resultados derivados de la presente tesis doctoral podrían ayudar a profundizar en cómo influyen sobre el comportamiento, la personalidad y los trastornos mentales algunos factores biológicos como son las moléculas de adhesión sináptica neurexinas y neuroliginas, las variantes genóticas en los genes involucrados en la degradación y recaptación de dopamina y serotonina, la testosterona prenatal y la capacidad de degustar la PTC; así como otros constructos psicosociales como la discapacidad social, la ansiedad, la depresión y la satisfacción con la vida. En este contexto se aportan nuevas posibles dianas como COMT en relación con las neurexinas y neuroliginas, en el complejo entramado de factores que influyen las diferencias individuales relacionadas con la salud mental y las enfermedades mentales.

De las diferentes investigaciones llevadas a cabo se derivan una serie de conclusiones específicas, las cuales se enumerarán siguiendo el orden de los artículos publicados:

En el artículo “*Impaired dopamine-dependent locomotory behavior of C. elegans neuroligin mutants depends on the catechol-O-methyltransferase COMT-4*” los resultados obtenidos respaldan que:

1. NLG-1 está involucrada en la regulación de la BSR y la respuesta al toque suave, ambos comportamientos dependientes de dopamina; y también en la ESR y la tasa de bombeo faríngeo, dependientes de serotonina.
2. NRX-1 está involucrada en la regulación de la respuesta al toque suave, la ESR y la tasa de bombeo faríngeo, aunque no en la BSR.
3. Los mutantes deficientes en *nlg-1*, pero no los mutantes deficientes en *nrx-1*, sobreexpresan *comt-4*.
4. El silenciamiento de *comt-4* recupera total o parcialmente los comportamientos alterados dependientes de dopamina y los dependientes de serotonina.

Por otro lado, los datos del artículo “*Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women*” avalan que:

5. El genotipo del polimorfismo MAOA uVNTR que da lugar a una menor expresión de MAO-A, se asocia con mayor estabilidad emocional, control de emociones y control de impulsos.
6. No existe ninguna asociación significativa entre los polimorfismos COMT Val158Met, 5-HTTLPR y DAT 3'UTR VNTR, y los rasgos de la personalidad.

7. La estabilidad emocional se relaciona negativamente con depresión, ansiedad estado y ansiedad rasgo.
8. La capacidad de degustar la feniltiocarbamida se relaciona con un mayor control de impulsos.

Por último, en el artículo “*Emotional stability is related to 2D:4D and social desirability in women: Possible implications on subjective well-being and psychopathology*” los resultados apoyan que:

9. Existe una relación positiva, y posiblemente cuadrática, entre el índice 2D:4D y la estabilidad emocional, control de emociones y control de impulsos.
10. No existe una relación directa entre 2D:4D y los demás rasgos de la personalidad, ni tampoco con ansiedad, depresión y satisfacción con la vida.
11. La relación entre 2D:4D y estabilidad emocional, control de emociones y control de impulsos, podría moderar la asociación entre 2D:4D y algunos trastornos mentales, dado que la estabilidad emocional y sus subdimensiones influyen indirectamente las variables ansiedad, depresión y bienestar subjetivo.
12. Una mayor deseabilidad social se ha asociado con un mayor control de impulsos y emociones, ligada a la necesidad universal de pertenencia.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Adler, E., Hoon, M. A., Mueller, K. L., Chandrashekar, J., Ryba, N. J. P., & Zuker, C. S. (2000). A novel family of mammalian taste receptors. *Cell*, *100*(6), 693–702.
- Albeg, A., Smith, C. J., Chatzigeorgiou, M., Feitelson, D. G., Hall, D. H., Schafer, W. R., ... Treinin, M. (2011). *C. elegans* multi-dendritic sensory neurons: Morphology and function. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *46*(1), 308–317.
- Albertson, D. G., & Thomson, J. N. (1976). The pharynx of *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *275*(938), 299–325.
- Altun, Z. F. (2011). Neurotransmitter Receptors in *C. elegans*. *WormAtlas*.
- Altun, Z. F., & Hall, D. H. (2009a). Alimentary System, Pharynx. *WormAtlas*.
- Altun, Z. F., & Hall, D. H. (2009b). Introduction. *WormAtlas*.
- Altun, Z. F., & Hall, D. H. (2009c). Muscle system, introduction. *WormAtlas*.
- Altun, Z. F., & Hall, D. H. (2009d). Muscle system, somatic muscle. *WormAtlas*.
- Altun, Z. F., & Hall, D. H. (2011). Nervous system, general description. *WormAtlas*.
- Aluja, A., & Blanch, Á. (2003). Replicabilidad de los factores de segundo orden del 16PF-5 en muestras americanas y españolas. *Psicothema*.
- Ardelt, M. (2000). Still Stable after All These Years? Personality Stability Theory Revisited. *Social Psychology Quarterly*, *63*(4), 392–405.
- Arias, B., Aguilera, M., Moya, J., Sáiz, P. A., Villa, H., Ibáñez, M. I., ... Fañanás, L. (2012). The role of genetic variability in the SLC6A4, BDNF and GABRA6 genes in anxiety-related traits. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(3), 194–202.
- Arias, G., & Walter, L. (2018). La frenología y sus implicancias: un poco de historia sobre un tema olvidado. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*.
- Aristizabal, M. J., Anreiter, I., Halldorsdottir, T., Odgers, C. L., McDade, T. W., Goldenberg, A., ... O'Donnell, K. J. (2020). Biological embedding of experience: A primer on epigenetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences.
- Arnold, A. P., & Breedlove, S. M. (1985). Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: A reanalysis. *Hormones and Behavior*, *19*(4), 469–498.
- Ashrafi, K. (2007). Obesity and the regulation of fat metabolism. In The *C. elegans* Research Community (Ed.), *WormBook*. WormBook.
- Aslund, C., Nordquist, N., Comasco, E., Leppert, J., Oreland, L., & Nilsson, K. W. (2011). Maltreatment, MAOA, and delinquency: sex differences in gene-environment interaction in a large population-based cohort of adolescents. *Behavior Genetics*, *41*(2), 262–272.
- Auyeung, B., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2013). Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, *465*(5), 557–571.
- Banks, R. E. (1995). The 4th R of Research. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science*, *34*(1), 50–51.
- Bargmann, C. I., & Avery, L. (1995). Laser Killing of Cells in *Caenorhabditis elegans*. *Methods in Cell Biology*, *48*(C), 225–250.
- Belloch Fuster, A., Sandín Ferrero, B., & Ramos Campos, F. (2020a). *Manual de psicopatología. Volumen I* (3ª ed.). Madrid: McGraw-Hill.
- Belloch Fuster, A., Sandín Ferrero, B., & Ramos Campos, F. (2020b). *Manual de psicopatología. Volumen II* (3ª ed.). Madrid: McGraw-Hill.
- Bemben, M. A., Shipman, S. L., Nicoll, R. A., & Roche, K. W. (2015). The cellular and molecular landscape of neuroligins. *Trends in Neurosciences*, *38*(8), 496–505.

- Bentley, B., Branicky, R., Barnes, C. L., Chew, Y. L., Yemini, E., Bullmore, E. T., ... Schafer, W. R. (2016). The Multilayer Connectome of *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Computational Biology*, *12*(12), e1005283.
- Berenbaum, S. A., & Beltz, A. M. (2011). Sexual differentiation of human behavior: Effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Frontiers in Neuroendocrinology* *32*(2), 183-200.
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine*, *60*, 355-66.
- Bermúdez-Moreno, J., Pérez García, A. M., Ruiz Caballero, J. A., Sanjuán Suárez, P., & Laffond Rueda, B. (2012). *Psicología de la personalidad*. Madrid: UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- Bermúdez-Moreno, J., Pérez García, A. M., & Sanjuán Suárez, P. (2017). *Psicología de la personalidad. Volumen I, Teoría e investigación. Psicología de la personalidad. Volumen I, Teoría e investigación*. Madrid: UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- Bernardos, M. L. S. (1992). La estructura de personalidad: El enfoque léxico y los «Cinco grandes». *Estudios de Psicología*, *47*, 73-88.
- Berri, S., Boyle, J. H., Tassieri, M., Hope, I. A., & Cohen, N. (2009). Forward locomotion of the nematode *C. elegans* is achieved through modulation of a single gait. *HFSP Journal*, *3*(3), 186–193.
- Bloom, B. S. (1964). *Stability and change in human characteristics*. New York: Wiley.
- Bortolato, M., Chen, K., & Shih, J. C. (2008). Monoamine oxidase inactivation: From pathophysiology to therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *60*(13-14), 1527-1533.
- Bortolato, M., Floris, G., & Shih, J. C. (2018). From aggression to autism: new perspectives on the behavioral sequelae of monoamine oxidase deficiency. *Journal of Neural Transmission*, *125*(11), 1589-1599.
- Bounoutas, A., & Chalfie, M. (2007). Touch sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, *454*(5), 691-702.
- Boxer, E. E., & Garneau, N. L. (2015). Rare haplotypes of the gene TAS2R38 confer bitter taste sensitivity in humans. *SpringerPlus*, *4*(1), 505.
- Boyle, J. H., Berri, S., & Cohen, N. (2012). Gait modulation in *C. elegans*: An integrated neuromechanical model. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *6*, 10.
- Bozorgmehr, T., Ardiel, E. L., McEwan, A. H., & Rankin, C. H. (2013). Mechanisms of plasticity in a *Caenorhabditis elegans* mechanosensory circuit. *Frontiers in Physiology*, *4*, 88
- Braeckman, B. P., Houthoofd, K., & Vanfleteren, J. R. (2009). Intermediary metabolism. In *The C. elegans Research Community* (Ed.), *WormBook*. WormBook.
- Brenner, S. (1974). The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, *77*(1), 71–94.
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, *262*(5133), 578–580.
- Busseri, M. A., & Sadava, S. W. (2011). A Review of the Tripartite Structure of Subjective Well-Being: Implications for Conceptualization, Operationalization, Analysis, and Synthesis. *Personality and Social Psychology Review*, *15*(3), 290–314.
- Byrd, A. L., & Manuck, S. B. (2014). MAOA, Childhood Maltreatment, and Antisocial Behavior: Meta-analysis of a Gene-Environment Interaction. *Biological Psychiatry*, *75*(1), 9–17.
- Calahorra, F. (2011). *Genética del Autismo. Caenorhabditis elegans como modelo*

- experimental en el estudio de la función sináptica neuronal*. Universidad de Córdoba.
- Calahorro, F. (2014). Conserved and divergent processing of neuroligin and neurexin genes: from the nematode *C. elegans* to human. *Invertebrate Neuroscience*, *14*(2), 79-90.
- Calahorro, F., Alejandre, E., & Ruiz-Rubio, M. (2009). Behavior analysis of neuroligin and neurexin deficient mutants of *Caenorhabditis elegans*. In *European Worm Neurobiology Meeting*.
- Calahorro, F., Alejandre, E., & Ruiz-Rubio, M. (2010). Osmotic avoidance in *Caenorhabditis elegans*: Synaptic function of two genes, orthologues of human NRXN1 and NLGN1, as candidates for autism. *Journal of Visualized Experiments*, (34), 1616.
- Calahorro, F., Keefe, F., Dillon, J., Holden-Dye, L., & O'Connor, V. (2019). Neuroligin tuning of pharyngeal pumping reveals extrapharyngeal modulation of feeding in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Experimental Biology*, *222*(3), jeb189423.
- Calahorro, F., & Ruiz-Rubio, M. (2012). Functional phenotypic rescue of *Caenorhabditis elegans* neuroligin-deficient mutants by the human and rat NLGN1 genes. *PLoS ONE*, *7*(6).
- Calahorro, F., & Ruiz-Rubio, M. (2013). Human alpha- and beta-NRXN1 isoforms rescue behavioral impairments of *Caenorhabditis elegans* neurexin-deficient mutants. *Genes, Brain and Behavior*, *12*(4), 453–464.
- Caprara, G. V., Barbaranelli, C., & Borgogni, L. (1995). *BFQ. Cuestionario Big Five*. Madrid: TEA.
- Caprara, G. V., Barbaranelli, C., Borgogni, L., & Perugini, M. (1993). The “big five questionnaire”: A new questionnaire to assess the five factor model. *Personality and Individual Differences*, *15*(3), 281-288.
- Carradori, S., Secci, D., & Petzer, J. P. (2018). MAO inhibitors and their wider applications: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, *28*(3), 211-226.
- Carre-Pierrat, M., Baillie, D., Johnsen, R., Hyde, R., Hart, A. C., Granger, L., & Ségalat, L. (2006). Characterization of the *Caenorhabditis elegans* G protein-coupled serotonin receptors. *Invertebrate Neuroscience*, *6*(4), 189–205.
- Carver, C. S., & Scheier, M. F. (2014). *Teorías de la personalidad* (7ª ed.). Naucalpan de Juárez: Pearson Educación.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... Poulton, R. (2002). Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science*, *297*(5582), 851–854.
- Catenaccio, E., Mu, W., & Lipton, M. L. (2016). Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women: evidence from neuroimaging. *Brain Structure and Function*, *221*(8), 3845-3867.
- Chalfie, M., Sulston, J. E., White, J. G., Southgate, E., Nichol Thomson, J., & Brenner, S. (1985). The neural circuit for touch sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Neuroscience*, *5*(4), 956–964.
- Chang, H. C., Paek, J., & Kim, D. H. (2011). Natural polymorphisms in *C. elegans* HECW-1 E3 ligase affect pathogen avoidance behaviour. *Nature*, *480*(7378), 525–529.
- Charnay, Y., & Leger, L. (2010). Brain serotonergic circuitries. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *12*(4), 471–487.
- Chase, D. L., & Koelle, M. R. (2007). Biogenic amine neurotransmitters in *C. elegans*. *WormBook*. WormBook.

- Chase, D. L., Pepper, J. S., & Koelle, M. R. (2004). Mechanism of extrasynaptic dopamine signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Neuroscience*, *7*(10), 1096–1103.
- Chatterjee, I., Ibanez-Ventoso, C., Vijay, P., Singaravelu, G., Baldi, C., Bair, J., ... Singson, A. (2013). Dramatic fertility decline in aging *C. elegans* males is associated with mating execution deficits rather than diminished sperm quality. *Experimental Gerontology*, *48*(11), 1156–1166.
- Chatzigeorgiou, M., & Schafer, W. R. (2011). Lateral Facilitation between Primary Mechanosensory Neurons Controls Nose Touch Perception in *C. elegans*. *Neuron*, *70*(2), 299–309.
- Chatzigeorgiou, M., Yoo, S., Watson, J. D., Lee, W. H., Spencer, W. C., Kindt, K. S., ... Schafer, W. R. (2010). Specific roles for DEG/ENaC and TRP channels in touch and thermosensation in *C. elegans* nociceptors. *Nature Neuroscience*, *13*(7), 861–868.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., ... Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, *75*(5), 807–821.
- Cho, Y., Porto, D. A., Hwang, H., Grundy, L. J., Schafer, W. R., & Lu, H. (2017). Automated and controlled mechanical stimulation and functional imaging: In vivo in *C. elegans*. *Lab on a Chip*, *17*(15), 2609–2618.
- Chu, A., & Wadhwa, R. (2020). *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. *StatPearls*.
- Collins, K. M., Bode, A., Fernandez, R. W., Tanis, J. E., Brewer, J. C., Creamer, M. S., & Koelle, M. R. (2016). Activity of the *C. elegans* egg-laying behavior circuit is controlled by competing activation and feedback inhibition. *ELife*, *5*, e21126.
- Colom Marañón, R. (2013). *Psicología de las diferencias individuales. Teoría y práctica*. Madrid: Pirámide.
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *311*(16), 1670–1683.
- Cook, S. J., Jarrell, T. A., Brittin, C. A., Wang, Y., Bloniarz, A. E., Yakovlev, M. A., ... Emmons, S. W. (2019). Whole-animal connectomes of both *Caenorhabditis elegans* sexes. *Nature*, *571*(7763), 63–71.
- Corsi, A. K., Wightman, B., & Chalfie, M. (2005). A Transparent window into biology: A primer on *Caenorhabditis elegans*. In *The C. elegans Research Community* (Ed.), *WormBook*. WormBook.
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1988). Personality in Adulthood: A Six-Year Longitudinal Study of Self-Reports and Spouse Ratings on the NEO Personality Inventory. *Journal of Personality and Social Psychology*.
- Costa, P. T., McCrae, R. R., & Dye, D. A. (1991). Domains and facets scales for agreeableness and conscientiousness: A revision of the NEO personality inventory. *Journal of Personality Assessment*, *54*(5), 853–863.
- Costa, P. T., Terracciano, A., & McCrae, R. R. (2001). Gender differences in personality traits across cultures: Robust and surprising findings. *Journal of Personality and Social Psychology*, *81*(2), 322–331.
- Craddock, N., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2006). The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: Evidence and lessons. *Molecular Psychiatry*, *11*(5), 446–458.
- De Neve, J. E. (2011). Functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene is associated with subjective well-being: Evidence from a US nationally representative sample. *Journal of Human Genetics*, *56*(6), 456–459.

- Del Abril Alonso, A., Ambrosio Flores, E., De Blas Calleja, M. R., Caminero Gómez, A., García Lecumberri, C., Higuera Matas, A., & De Pablo González, J. M. (2017). *Fundamentos de psicobiología*. Editorial Sanz y Torres - UNED.
- Del Hoyo, L., Xicota, L., Langohr, K., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Cuenca-Royo, A., ... TESIDAD Study Group. (2016). VNTR-DAT1 and COMTVall158Met Genotypes Modulate Mental Flexibility and Adaptive Behavior Skills in Down Syndrome. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*, 193.
- DeNeve, K. M., & Cooper, H. (1998). The Happy Personality: A Meta-Analysis of 137 Personality Traits and Subjective Well-Being. *Psychological Bulletin*, *124*(2), 197–229.
- Diener, E. (1984). Subjective well-being. *Psychological Bulletin*, *95*(3), 542–575.
- Diener, E., Suh, E. M., Lucas, R. E., & Smith, H. L. (1999). Subjective well-being: Three decades of progress. *Psychological Bulletin*, *125*(2), 276–302.
- Dolcet i Serra, J. (2006). *Carácter y temperamento: Similitudes y diferencias entre los modelos de personalidad de 7 y 5 factores*. Universitat de Lleida.
- Duncan, L. E., & Keller, M. C. (2011). A Critical Review of the First 10 Years of Candidate Gene-by-Environment Interaction Research in Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, *168*(10), 1041–1049.
- Eaton, N. R., Keyes, K. M., Krueger, R. F., Balsis, S., Skodol, A. E., Markon, K. E., ... Hasin, D. S. (2012). An invariant dimensional liability model of gender differences in mental disorder prevalence: evidence from a national sample. *Journal of Abnormal Psychology*, *121*(1), 282–288.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, *196*(4286), 129–136.
- Eriksen, J., Jørgensen, T. N., & Gether, U. (2010). Regulation of dopamine transporter function by protein-protein interactions: New discoveries and methodological challenges. *Journal of Neurochemistry*, *113*(1):27-41.
- Erkut, C., Gade, V. R., Laxman, S., & Kurzchalia, T. V. (2016). The glyoxylate shunt is essential for desiccation tolerance in *C. Elegans* and budding yeast. *ELife*, *5*, e13614.
- Ezcurra, M., Tanizawa, Y., Swoboda, P., & Schafer, W. R. (2011). Food sensitizes *C. elegans* avoidance behaviours through acute dopamine signalling. *EMBO Journal*, *30*(6), 1110–1122.
- Fatjó-Vilas, M., Prats, C., & Fañanás, L. (2017). Chapter e4 - COMT Genotypes, Cannabis Use, and Psychosis: Gene-Environment Interaction Evidence from Human Populations, and Its Methodological Concerns. In V. R. B. T.-H. of C. and R. P. Preedy (Ed.). San Diego: Academic Press.
- Feingold, A. (1994). Gender differences in personality: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *116*(3), 429-56.
- Feist, J., Feist, G. J., & Roberts, T.-A. (2014). *Teorías de la personalidad. Teorías de la personalidad* (8ª ed.). México: McGraw-Hill.
- Fidalgo, S., Ivanov, D. K., & Wood, S. H. (2013). Serotonin: From top to bottom. *Biogerontology*, *14*(1), 21–45.
- Fischer, A. G., & Ullsperger, M. (2017). An update on the role of serotonin and its interplay with dopamine for reward. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 484.
- Fischer, R., Lee, A., & Verzijden, M. N. (2018). Dopamine genes are linked to Extraversion and Neuroticism personality traits, but only in demanding climates. *Scientific Reports*, *8*(1), 1733.
- Flames, N., & Hobert, O. (2011). Transcriptional control of the terminal fate of monoaminergic neurons. *Annual Review of Neuroscience*, *34*, 153–184.
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Sierra-Baigrie, S., Lemos-Giráldez, S., & Muñiz, J.

- (2012). Propiedades Psicométricas del “Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo” (STAI) en Universitarios. *Behavioral Psychology/ Psicología Conductual*, 20(3), 547-561.
- Fouad, A. D., Teng, S., Mark, J. R., Liu, A., Alvarez-Illera, P., Ji, H., ... Fang-Yen, C. (2018). Distributed rhythm generators underlie *Caenorhabditis elegans* forward locomotion. *ELife*, 7, e29913.
- Fowler, C. J., & Tipton, K. F. (1982). Deamination of 5-Hydroxytryptamine by Both Forms of Monoamine Oxidase in the Rat Brain. *Journal of Neurochemistry*, 38(3), 733–736.
- Gómez-del-Estal, M. M., Contreras, I., Prieto-Perez, R., & Ruiz-Rubio, M. (2014). Epigenetic effect of testosterone in the behavior of *C. elegans*. A clue to explain androgen-dependent autistic traits? *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 69.
- Gao, S., Guan, S. A., Fouad, A. D., Meng, J., Kawano, T., Huang, Y. C., ... Zhen, M. (2018). Excitatory motor neurons are local oscillators for backward locomotion. *ELife*, 7, e29915.
- Gatt, J. M., Burton, K. L. O., Williams, L. M., & Schofield, P. R. (2015). Specific and common genes implicated across major mental disorders: A review of meta-analysis studies. *Journal of Psychiatric Research*, 60:1-13
- Gendrel, M., Atlas, E. G., & Hobert, O. (2016). A cellular and regulatory map of the GABAergic nervous system of *C. elegans*. *ELife*, 5, e17686.
- Gjorgjieva, J., Biron, D., & Haspel, G. (2014). Neurobiology of *caenorhabditis elegans* locomotion: Where do we stand? *BioScience*, 64(6):476-486.
- Goodman, M. B. (2006). Mechanosensation. *WormBook*. Wormbook.
- Goodwin, R. D., & Gotlib, I. H. (2004). Gender differences in depression: The role of personality factors. *Psychiatry Research*, 126(2), 135–142.
- Gowrishankar, R., Hahn, M. K., & Blakely, R. D. (2014). Good riddance to dopamine: Roles for the dopamine transporter in synaptic function and dopamine-associated brain disorders. *Neurochemistry International*, 73, 42-48.
- Graf, E. R., Zhang, X., Jin, S. X., Linhoff, M. W., & Craig, A. M. (2004). Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins. *Cell*, 119(7), 1013–1026.
- Gressier, F., Calati, R., & Serretti, A. (2016). 5-HTTLPR and gender differences in affective disorders: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 190, 193-207.
- Grimsby, J., Chen, K., Wang, L. J., Lan, N. C., & Shih, J. C. (1991). Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(9), 3637–3641.
- Grünblatt, E., Werling, A. M., Roth, A., Romanos, M., & Walitza, S. (2019). Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission*, 126(4), 517–529.
- Guang, S., Pang, N., Deng, X., Yang, L., He, F., Wu, L., ... Peng, J. (2018). Synaptopathology Involved in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 470.
- Guo, G., Ou, X.-M., Roettger, M., & Shih, J. C. (2008). The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *European Journal of Human Genetics*, 16(5), 626–634.
- Guo, G., Roettger, M. E., & Shih, J. C. (2007). Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults.

- Human Genetics*, 121(1), 125–136.
- Guo, S. W., & Reed, D. R. (2001). The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Annals of Human Biology*, 28(2), 111–142.
- Gürel, G., Gustafson, M. A., Pepper, J. S., Robert Horvitz, H., & Koelle, M. R. (2012). Receptors and other signaling proteins required for serotonin control of locomotion in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 192(4), 1359–1371.
- Haklai-Topper, L., Soutschek, J., Sabanay, H., Scheel, J., Hobert, O., & Peles, E. (2011). The neurexin superfamily of *Caenorhabditis elegans*. *Gene Expression Patterns*, 11(1–2), 144–150.
- Hansen, D., & Pilgrim, D. (1999). Sex and the single worm: Sex determination in the nematode *C. elegans*. *Mechanisms of Development*, 83(1-2), 3–15.
- Hardaker, L. A., Singer, E., Kerr, R., Zhou, G., & Schafer, W. R. (2001). Serotonin modulates locomotory behavior and coordinates egg-laying and movement in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Neurobiology*, 49(4), 303–313.
- Hart, A. C. (2006). Behavior. *WormBook*. Wormbook.
- Hart, A. C., Sims, S., & Kaplan, J. M. (1995). Synaptic code for sensory modalities revealed by *C. Elegans* GLR-1 glutamate receptor. *Nature*, 378(6552), 82–85.
- Haspel, G., & O'Donovan, M. J. (2012). A connectivity model for the locomotor network of *Caenorhabditis elegans*. *Worm*, 1(2), 125–128.
- Haspel, G., O'Donovan, M. J., & Hart, A. C. (2010). Motoneurons dedicated to either forward or backward locomotion in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Neuroscience*, 30(33), 11151–11156.
- Hendricks, M., & Zhang, Y. (2013). Complex RIA calcium dynamics and its function in navigational behavior. *Worm*, 2(3), e25546.
- Herbst, J. H., McCrae, R. R., Paul T. Costa, J., Feaganes, J. R., & Siegler, I. C. (2000). Self-Perceptions of Stability and Change in Personality at Midlife: The UNC Alumni Heart Study. *Assessment*, 7(4), 379–388.
- Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers: A linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 31.
- Hills, T., Brockie, P. J., & Maricq, A. V. (2004). Dopamine and Glutamate Control Area-Restricted Search Behavior in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Neuroscience*, 24(5), 1217–1225.
- Hobert, O. (2010). Neurogenesis in the nematode *Caenorhabditis elegans*. In The *C. elegans* Research Community (Ed.), *WormBook*. WormBook.
- Hobert, O. (2013). The neuronal genome of *Caenorhabditis elegans*. *WormBook: The Online Review of C. Elegans Biology*. WormBook.
- Horvitz, H. R., Chalfie, M., Trent, C., Sulston, J. E., & Evans, P. D. (1982). Serotonin and octopamine in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 216(4549), 1012–1014.
- Hosák, L. (2007). Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: A review. *European Psychiatry*, 22(5), 276–281.
- Hu, P. J. (2007). Dauer. In The *C. elegans* Research Community (Ed.), *WormBook*. WormBook.
- Hu, Z., Hom, S., Kudze, T., Tong, X. J., Choi, S., Aramuni, G., ... Kaplan, J. M. (2012). Neurexin and neuroligin mediate retrograde synaptic inhibition in *C. elegans*. *Science*, 337(6097), 980–984.
- Huber, S. E., Lenz, B., Kornhuber, J., & Müller, C. P. (2017). Prenatal androgen-receptor activity has organizational morphological effects in mice. *PLoS ONE*, 12(11).
- Hulshoff Pol, H. E., Cohen-Kettenis, P. T., Van Haren, N. E. M., Peper, J. S., Brans, R. G. H., Cahn, W., ... Kahn, R. S. (2006). Changing your sex changes your brain:

- Influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *European Journal of Endocrinology, Supplement*, 155(1).
- Hunter, J. W., Mullen, G. P., McManus, J. R., Heatherly, J. M., Duke, A., & Rand, J. B. (2010). Neuroigin-deficient mutants of *C. elegans* have sensory processing deficits and are hypersensitive to oxidative stress and mercury toxicity. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 3(5–6), 366–376.
- Hunter, P. (2010). The psycho gene. *EMBO Reports*, 11(9), 667–669.
- Ichtchenko, K., Nguyen, T., & Südhof, T. C. (1996). Structures, alternative splicing, and neurexin binding of multiple neuroligins. *Journal of Biological Chemistry*, 271(5), 2676–2682.
- Ikeda, M., Tanaka, S., Saito, T., Ozaki, N., Kamatani, Y., & Iwata, N. (2018). Re-evaluating classical body type theories: Genetic correlation between psychiatric disorders and body mass index. *Psychological Medicine*, 48(10), 1745–1748.
- Ismail, S., & Essawi, M. (2012). Genetic polymorphism studies in humans. *Middle East Journal of Medical Genetics*, 1(2), 57–63.
- Izquierdo, E. J., & Beer, R. D. (2018). From head to tail: A neuromechanical model of forward locomotion in *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1758).
- Izquierdo, P. G., Calahorro, F., & Ruiz-Rubio, M. (2013). Neuroigin modulates the locomotory dopaminergic and serotonergic neuronal pathways of *C. elegans*. *Neurogenetics*, 14(3–4), 233–242.
- Jafari, G., Xie, Y., Kullyev, A., Liang, B., & Sze, J. Y. (2011). Regulation of extrasynaptic 5-HT by serotonin reuptake transporter function in 5-HT-absorbing neurons underscores adaptation behavior in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Neuroscience*, 31(24), 8948–8957.
- Jayne-Zaro, M. (2009). *Guía de estudio de Psicología de las diferencias individuales*. Eureka Media, S. L.
- Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*, 8(1), 56.
- Jennings, K. J., & de Lecea, L. (2020). Neural and hormonal control of sexual behavior. *Endocrinology*, 161(10), bqaa150.
- Jeurig, H. W., Stek, M. L., Huisman, M., Oude Voshaar, R. C., Naarding, P., Collard, R. M., ... Comijs, H. C. (2018). A Six-Year Prospective Study of the Prognosis and Predictors in Patients With Late-Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 26(9), 985–997.
- John, O. P., Angleitner, A., & Ostendorf, F. (1988). The lexical approach to personality: A historical review of trait taxonomic research. *European Journal of Personality*, 2(3), 171–203.
- Jorgensen, E. M. (2005). GABA. *WormBook*. WormBook.
- Kaiser, M. (2015). Neuroanatomy: Connectome connects fly and mammalian brain networks. *Current Biology*, 25(10), R416–418.
- Kalichman, L., Batsevich, V., & Kobylansky, E. (2019). Heritability estimation of 2D:4D finger ratio in a Chuvashian population-based sample. *American Journal of Human Biology*, 31(2).
- Kamenskaya, E., & Kukharev, G. (2008). Recognition of psychological characteristics from face. *Metody Informatyki Stosowanej*, 1(1), 59–73.
- Kandel, E. R. (2020). Biographical. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020.
- Kaplan, H. S., Salazar Thula, O., Khoss, N., & Zimmer, M. (2020). Nested Neuronal

- Dynamics Orchestrate a Behavioral Hierarchy across Timescales. *Neuron*, 105(3), 562-576.
- Kaplan, H. S., & Zimmer, M. (2018). Sensorimotor Integration for Decision Making: How the Worm Steers. *Neuron*, 97(2), 258-260.
- Kaplan, J. M., & Horvitz, H. R. (1993). A dual mechanosensory and chemosensory neuron in *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(6), 2227-2231.
- Karki, R., Pandya, D., Elston, R. C., & Ferlini, C. (2015). Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics*, 8, 37.
- Kawano, T., Po, M. D., Gao, S., Leung, G., Ryu, W. S., & Zhen, M. (2011). An imbalancing act: Gap junctions reduce the backward motor circuit activity to bias *C. elegans* for forward locomotion. *Neuron*, 72(4), 572-586.
- Keller, K. L., & Adise, S. (2016). Variation in the Ability to Taste Bitter Thiourea Compounds: Implications for Food Acceptance, Dietary Intake, and Obesity Risk in Children. *Annual Review of Nutrition*, 36(1), 157-182.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I. W., & Moffitt, T. E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children’s mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11(10), 903-913.
- Kim, T. B., & Kim, K. H. (2016). Why is digit ratio correlated to sports performance? *Journal of Exercise Rehabilitation*, 12(6), 515-519.
- Kim, U., Jorgenson, E., Coon, H., Leppert, M., Risch, N., & Drayna, D. (2003). Positional Cloning of the Human Quantitative Trait Locus Underlying Taste Sensitivity to Phenylthiocarbamide. *Science*, 299(5610), 1221-1225.
- Kimmel, H. L., & Lester, D. (1987). Personalities of Those Who Can Taste Phenylthiocarbamide. *Psychological Reports*, 61(2), 586-586.
- Kindt, K. S., Quast, K. B., Giles, A. C., De, S., Hendrey, D., Nicastro, I., ... Schafer, W. R. (2007). Dopamine Mediates Context-Dependent Modulation of Sensory Plasticity in *C. elegans*. *Neuron*, 55(4), 662-676.
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(1), 31-59.
- Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F., & Watson, D. (2010). Linking “Big” personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 136(5), 768-821. <https://doi.org/10.1037/a0020327>
- Kratochvíl, L., & Flegr, J. (2009). Differences in the 2nd to 4th digit length ratio in humans reflect shifts along the common allometric line. *Biology Letters*, 5(5), 643-646.
- Kratsios, P., Pinan-Lucarré, B., Kerk, S. Y., Weinreb, A., Bessereau, J. L., & Hobert, O. (2015). Transcriptional coordination of synaptogenesis and neurotransmitter signaling. *Current Biology*, 25(10), 1282-1295.
- Kumar, A., Faiq, M. A., Pareek, V., & Kulandhasamy, M. (2017). Heritability of Behavior. In J. Vonk & T. Shackelford (Eds.), *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior* (pp. 1-6). Cham: Springer International Publishing.
- Lebois, F., Sauvage, P., Py, C., Cardoso, O., Ladoux, B., Hersen, P., & Di Meglio, J. M. (2012). Locomotion control of *Caenorhabditis elegans* through confinement. *Biophysical Journal*, 102(12), 2791-2798.
- Lee, H., Choi, M. K., Lee, D., Kim, H. S., Hwang, H., Kim, H., ... Lee, J. (2012). Nictation, a dispersal behavior of the nematode *Caenorhabditis elegans*, is regulated by IL2 neurons. *Nature Neuroscience*, 15(1), 107-112.

- Lee, K. S., Iwanir, S., Kopito, R. B., Scholz, M., Calarco, J. A., Biron, D., & Levine, E. (2017). Serotonin-dependent kinetics of feeding bursts underlie a graded response to food availability in *C. elegans*. *Nature Communications*, *8*, 14221.
- Lenz, B., & Kornhuber, J. (2018). Cross-national gender variations of digit ratio (2D:4D) correlate with life expectancy, suicide rate, and other causes of death. *Journal of Neural Transmission*, *125*(2), 239–246.
- León-Rubio, J. M. (2004). *Psicología de la salud y de la calidad de vida*. Barcelona : Editorial UOC.
- Leonelli, S., & Ankeny, R. A. (2013). What makes a model organism? *Endeavour*, *37*(4), 209-212.
- Leshchyn'ska, I., & Sytnyk, V. (2016). Synaptic Cell Adhesion Molecules in Alzheimer's Disease. *Neural Plasticity*, *2016*, 1–9.
- Leslie, M. (2019). The mismeasure of hands? *Science (New York, N.Y.)*, *364*(6444), 923–925.
- Levinsoni, J. N., Chéry, N., Huang, K., Wong, T. P., Gerrow, K., Kang, R., ... El-Husseini, A. (2005). Neuroligins mediate excitatory and inhibitory synapse formation: Involvement of PSD-95 and neuexin-1 β in neuroligin-induced synaptic specificity. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(17), 17312–17319.
- Li, W., Feng, Z., Sternberg, P. W., & Xu, X. Z. S. (2006). A *C. elegans* stretch receptor neuron revealed by a mechanosensitive TRP channel homologue. *Nature*, *440*(7084), 684–687.
- Li, W., Kang, L., Piggott, B. J., Feng, Z., & Xu, X. Z. S. (2011). The neural circuits and sensory channels mediating harsh touch sensation in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Communications*, *2*(1).
- Lilienfeld, S. O., Lynn, S. J., Namy, L. L., & Woolf, N. J. (2011). *Psicología*. Madrid: Pearson.
- Lin, S. H., Lee, L. T., & Yang, Y. K. (2014). Serotonin and mental disorders: A concise review on molecular neuroimaging evidence. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *12*(3), 196–202.
- Lints, R., & Hall, D. H. (2009). Male introduction. *WormAtlas*.
- Liu, He, Yang, W., Wu, T., Duan, F., Soucy, E., Jin, X., & Zhang, Y. (2018). Cholinergic Sensorimotor Integration Regulates Olfactory Steering. *Neuron*, *97*(2), 390-405.e3.
- Liu, Heli. (2019). Synaptic organizers: synaptic adhesion-like molecules (SALMs). *Current Opinion in Structural Biology*, *54*, 59–67.
- Liu, Hui, Qin, L.-W., Li, R., Zhang, C., Al-Sheikh, U., & Wu, Z.-X. (2019). Reciprocal modulation of 5-HT and octopamine regulates pumping via feedforward and feedback circuits in *C. elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(14), 7107–7112.
- Liu, L., Li, Y., & Tollefsbol, T. O. (2008). Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Current Issues in Molecular Biology*, *10*(1-2), 25-36.
- Liu, Z., Huang, L., Luo, X., Wu, L., & Li, M. (2016). MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders. *Molecular Neurobiology*, *53*(7), 4319–4327.
- Loer, C. M., & Rand, J. B. (2020). The Evidence for Classical Neurotransmitters in *Caenorhabditis elegans*. *WormAtlas*.
- Loer, C. M., & Rivard, L. (2007). Evolution of neuronal patterning in free-living rhabditid nematodes I: Sex-specific serotonin-containing neurons. *Journal of Comparative Neurology*, *502*(5), 736–767.
- Lolli, L., Batterham, A. M., Kratochvíl, L., Flegr, J., Weston, K. L., & Atkinson, G. (2017). A comprehensive allometric analysis of 2nd digit length to 4th digit length

- in humans. *Proceedings. Biological Sciences*, 284(1857).
- López Férez, J. A. (1986). Hipócrates y los escritos hipocráticos: origen de la medicina científica. *Epos : Revista de Filología*, 2, 157-175.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melén, K., Julkunen, I., & Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34(13), 4202–4210.
- Lucas, R. E., & Diener, E. (2009). Personality and Subjective Well-Being. In E. Diener (Ed.), *The Science of Well-Being: The Collected Works of Ed Diener* (pp. 75–102). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Macías, C., Zambrano-Cruz, R., & Gallego, N. (2011). Revisión sistemática del Cuestionario Factorial de Personalidad (16PF). *Pensando Psicología*, 7, 11–23.
- Maćkowiak, M., Mordalska, P., & Wędzony, K. (2014). Neuroligins, synapse balance and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Reports*, 66(5), 830-835.
- MacLennan, B. (2007). EVOLUTIONARY PSYCHOLOGY, COMPLEX SYSTEMS, AND SOCIAL THEORY. *Soundings: An Interdisciplinary Journal*, 90(3/4), 169–189.
- Manning, J. T., Bundred, P. E., Newton, D. J., & Flanagan, B. F. (2003). The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evolution and Human Behavior*, 24(6), 399–405.
- Manning, J. T., & Fink, B. (2017). Are there any “direct” human studies of digit ratio (2D:4D) and measures of prenatal sex hormones? *Early Human Development*, 113, 73–74.
- Manning, J. T., Kilduff, L., Cook, C., Crewther, B., & Fink, B. (2014). Digit Ratio (2D:4D): A Biomarker for Prenatal Sex Steroids and Adult Sex Steroids in Challenge Situations. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 9.
- Markaki, M., & Tavernarakis, N. (2010). Modeling human diseases in *Caenorhabditis elegans*. *Biotechnology Journal*, 5(12), 1261–1276.
- Maro, G. S., Gao, S., Olechwier, A. M., Hung, W. L., Liu, M., Özkan, E., ... Shen, K. (2015). MADD-4/Punctin and Neurexin Organize *C. elegans* GABAergic Postsynapses through Neuroligin. *Neuron*, 86(6), 1420–1432.
- Martínez, R. M., Chen, C. Y., Liao, T. T., Cheng, Y., Fan, Y. T., Chou, S. H., & Chen, C. (2020). The Multifaceted Effects of Serotonin Transporter Polymorphism (5-HTTLPR) on Anxiety, Implicit Moral Attitudes, and Harmful Behaviors. *Frontiers in Psychology*, 11, 1521.
- Mascie-Taylor, C. G., McManus, I. C., MacLarnon, A. M., & Lanigan, P. M. (1983). The association between phenylthiocarbamide (PTC) tasting ability and psychometric variables. *Behavior Genetics*, 13(2), 191–196.
- Maximino, C., Silva, R. X. do C., Da Silva, S. D. N. S., Rodrigues, L. D. S. D. S., Barbosa, H., De Carvalho, T. S., ... Herculano, A. M. (2015). Non-mammalian models in behavioral neuroscience: Consequences for biological psychiatry. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 233.
- McCorvy, J. D., & Roth, B. L. (2015). Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacology and Therapeutics*, 50, 129-142.
- McCrae, R. R., & Costa, P. T. (1983). Joint factors in self-reports and ratings: Neuroticism, extraversion and openness to experience. *Personality and Individual Differences*, 4(3), 245-255.
- McCrae, R. R., & Costa, P. T. (2004). A contemplated revision of the NEO Five-Factor Inventory. *Personality and Individual Differences*, 36(3), 587-596.
- McCrae, R. R., Terracciano, A., Khoury, B., Nansubuga, F., Knežević, G., Djuric Jovic,

- D., ... Camart, N. (2005). Universal features of personality traits from the observer's perspective: Data from 50 cultures. *Journal of Personality and Social Psychology*, 88(3), 547–561.
- McDonald, P. W., Jessen, T., Field, J. R., & Blakely, R. D. (2006). Dopamine signaling architecture in *Caenorhabditis elegans*. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26(4-6), 593-618.
- McGrath, L. M., Mustanski, B., Metzger, A., Pine, D. S., Kistner-Griffin, E., Cook, E., & Wakschlag, L. S. (2012). A latent modeling approach to genotype-phenotype relationships: maternal problem behavior clusters, prenatal smoking, and MAOA genotype. *Archives of Women's Mental Health*, 15(4), 269–282.
- Meisel, J. D., & Kim, D. H. (2016). Inhibition of Lithium-Sensitive Phosphatase BPNT-1 Causes Selective Neuronal Dysfunction in *C. elegans*. *Current Biology*, 26(14), 1922–1928.
- Mersha, M., Formisano, R., McDonald, R., Pandey, P., Tavernarakis, N., & Harbinder, S. (2013). GPA-14, a Gai subunit mediates dopaminergic behavioral plasticity in *C. elegans*. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1), 16.
- Mery, F., & Burns, J. G. (2010). Behavioural plasticity: an interaction between evolution and experience. *Evolutionary Ecology*, 24(3), 571–583.
- Miller, G. M., & Madras, B. K. (2002). Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Molecular Psychiatry*, 7(1), 44–55.
- Missler, M., & Südhof, T. C. (1998). Neurexins: Three genes and 1001 products. *Trends in Genetics*, 14(1), 20–26.
- Missler, M., Südhof, T. C., & Biederer, T. (2012). Synaptic cell adhesion. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(4), a005694.
- Missler, M., Zhang, W., Rohlmann, A., Kattenstroth, G., Hammer, R. E., Gottmann, K., & Südhof, T. C. (2003). α -neurexins couple Ca²⁺ channels to synaptic vesicle exocytosis. *Nature*, 423(6943), 939–948.
- Mitchell, R., Howlett, S., Earl, L., White, N., McComb, J., Briceño, I., ... Crawford, M. (2000). Distribution of the 3'VNTR polymorphism in the human dopamine transporter gene in world population. *Human Biology*, 72, 295–304.
- Moberg, P. J., McGue, C., Kanes, S. J., Roalf, D. R., Balderston, C. C., Gur, R. E., ... Turetsky, B. I. (2007). Phenylthiocarbamide (PTC) perception in patients with schizophrenia and first-degree family members: relationship to clinical symptomatology and psychophysical olfactory performance. *Schizophrenia Research*, 90(1–3), 221–228.
- Mori, H., Ashida, K., Shidara, H., Nikai, T., Hotta, K., & Oka, K. (2019). Serotonin modulates behavior-related neural activity of RID interneuron in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE*, 14(12).
- Muskiewicz, D. E., Uhl, G. R., & Hall, F. S. (2018). The Role of Cell Adhesion Molecule Genes Regulating Neuroplasticity in Addiction. *Neural Plasticity*, 2018, 9803764.
- Nagy, S., Wright, C., Tramm, N., Labello, N., Burov, S., & Biron, D. (2013). A longitudinal study of *caenorhabditis elegans* larvae reveals a novel locomotion switch, regulated by gas signaling. *ELife*, 2, e00782.
- Nguyen, T. A., Lehr, A. W., & Roche, K. W. (2020). Neuroligins and Neurodevelopmental Disorders: X-Linked Genetics. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 12, 33.
- Niacaris, T., & Avery, L. (2003). Serotonin regulates repolarization of the *C. elegans* pharyngeal muscle. *Journal of Experimental Biology*, 206(2), 223–231.
- Nummenmaa, L., Seppälä, K., & Vesa, P. (2020). *Molecular imaging of the human*

emotion circuit.

- Ormel, J., Jeronimus, B. F., Kotov, R., Riese, H., Bos, E. H., Hankin, B., ... Oldehinkel, A. J. (2013). Neuroticism and common mental disorders: meaning and utility of a complex relationship. *Clinical Psychology Review, 33*(5), 686–697.
- Osuna-Luque, J., Rodríguez-Ramos, Á., Gámez-del-Estal, M. del M., & Ruiz-Rubio, M. (2018). Behavioral Mechanisms That Depend on Dopamine and Serotonin in *Caenorhabditis elegans* Interact With the Antipsychotics Risperidone and Aripiprazole. *Journal of Experimental Neuroscience, 12*, 1179069518798628.
- Ouellette, M. H., Desrochers, M. J., Gheta, I., Ramos, R., & Hendricks, M. (2018). A gate-and-switch model for head orientation behaviors in *Caenorhabditis elegans*. *ENeuro, 5*(6), ENEURO.0121-18.2018.
- Palmer, E. E., Leffler, M., Rogers, C., Shaw, M., Carroll, R., Earl, J., ... Field, M. (2016). New insights into Brunner syndrome and potential for targeted therapy. *Clinical Genetics, 89*(1), 120–127.
- Papalia, D. E., Olds, S. W., Martos Perales, F. J., & Nielsen, A. M. H. (2000). *Psicología*. México: McGraw-Hill.
- Pavlov, K. A., Chistiakov, D. A., & Chekhonin, V. P. (2012). Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *Journal of Applied Genetics, 53*(1), 61–82.
- Pereira, L., Kratsios, P., Serrano-Saiz, E., Sheftel, H., Mayo, A. E., Hall, D. H., ... Hobert, O. (2015). A cellular and regulatory map of the cholinergic nervous system of *C. Elegans*. *ELife, 4*, e12432.
- Phoenix, C. H., Goy, R. W., Gerall, A. A., & Young, W. C. (1959). Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology, 65*, 369–382.
- Pichot, P. (1979). Hipócrates, Aristóteles, Galeno y la psiquiatría antigua. *Salud Mental*.
- Pierce-Shimomura, J. T., Chen, B. L., Mun, J. J., Ho, R., Sarkis, R., & McIntire, S. L. (2008). Genetic analysis of crawling and swimming locomotory patterns in *C. elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105*(52), 20982–20987
- Pinan-Lucarré, B., Tu, H., Pierron, M., Cruceyra, P. I., Zhan, H., Stigloher, C., ... Bessereau, J. L. (2014). *C. elegans* Punctin specifies cholinergic versus GABAergic identity of postsynaptic domains. *Nature, 511*(7510), 466–470.
- Pletzer, B. (2019). Sex hormones and gender role relate to gray matter volumes in sexually dimorphic brain areas. *Frontiers in Neuroscience, 13*, 592.
- Plomin, R., Shakeshaft, N. G., McMillan, A., & Trzaskowski, M. (2014). Nature, nurture, and expertise. *Intelligence, 45*(1), 46–59.
- Prodi, D. A., Drayna, D., Forabosco, P., Palmas, M. A., Maestrone, G. B., Piras, D., ... Angius, A. (2004). Bitter Taste Study in a Sardinian Genetic Isolate Supports the Association of Phenylthiocarbamide Sensitivity to the TAS2R38 Bitter Receptor Gene. *Chemical Senses, 29*(8), 697–702.
- Prom-Wormley, E. C., Eaves, L. J., Foley, D. L., Gardner, C. O., Archer, K. J., Wormley, B. K., ... Silberg, J. L. (2009). Monoamine oxidase A and childhood adversity as risk factors for conduct disorder in females. *Psychological Medicine, 39*(04), 579.
- Raizen, D. M., Lee, R. Y., & Avery, L. (1995). Interacting genes required for pharyngeal excitation by motor neuron MC in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics, 141*(4), 1365–1382.
- Ramírez-Bello, J. (2019). Papel de la variabilidad genética en las enfermedades mendelianas y multifactoriales. *Gaceta Medica de Mexico, 155*(5), 499–507.
- Ramsay, R. R. (2013). Monoamine Oxidases: The Biochemistry of the Proteins As Targets in Medicinal Chemistry and Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal*

- Chemistry*, 12(20), 2189–2209.
- Rand, J. B. (2007). Acetylcholine. *WormBook*. WormBook.
- Ranganathan, R., Sawin, E. R., Trent, C., & Horvitz, H. R. (2001). Mutations in the *Caenorhabditis elegans* serotonin reuptake transporter MOD-5 reveal serotonin-dependent and -independent activities of fluoxetine. *Journal of Neuroscience*, 21(16), 5871–5884.
- Re, D. E., & Rule, N. O. (2016). *Appearance and physiognomy*. (D. Matsumoto, H. C. Hwang, & M. G. Frank, Eds.), *APA handbook of nonverbal communication*. Washington, DC, US: American Psychological Association.
- Rehbein, E., Hornung, J., Sundström Poromaa, I., & Derntl, B. (2020). Shaping of the female human brain by sex hormones – a review. *Neuroendocrinology*, 111(3), 183–206
- Risso, D. S., Kozlitina, J., Sainz, E., Gutierrez, J., Wooding, S., Getachew, B., ... Drayna, D. (2016). Genetic Variation in the TAS2R38 Bitter Taste Receptor and Smoking Behaviors. *PLOS ONE*, 11(10), e0164157.
- Rivera, M., Gutiérrez, B., Molina, E., Torres-González, F., Bellón, J. A., Moreno-Küstner, B., ... Cervilla, J. A. (2009). High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B(3), 395–402.
- Roberts, B. W., & DeVecchio, W. F. (2000). The rank-order consistency of personality traits from childhood to old age: A quantitative review of longitudinal studies. *Psychological Bulletin*, 126(1), 3–25.
- Roberts, B. W., Walton, K. E., & Viechtbauer, W. (2006). Patterns of mean-level change in personality traits across the life course: A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Bulletin*, 132(1), 1-25.
- Roberts, W. M., Augustine, S. B., Lawton, K. J., Lindsay, T. H., Thiele, T. R., Izquierdo, E. J., ... Lockery, S. R. (2016). A stochastic neuronal model predicts random search behaviors at multiple spatial scales in *C. elegans*. *ELife*, 5, e12572.
- Rodríguez-Ramos, Á., Gámez-del-Estal, M. M., Porta-de-la-Riva, M., Cerón, J., & Ruiz-Rubio, M. (2017). Impaired Dopamine-Dependent Locomotory Behavior of *C. elegans* Neuroigin Mutants Depends on the Catechol-O-Methyltransferase COMT-4. *Behavior Genetics*, 47(6), 596–608.
- Rodríguez-Ramos, Á., Moriana, J. A., García-Torres, F., & Ruiz-Rubio, M. (2021). Emotional stability is related to 2D:4D and social desirability in women: Possible implications on subjective well-being and psychopathology. *PLOS ONE*, 16(3), e0248368.
- Rodríguez-Ramos, Á., Moriana, J. A., García-Torres, F., & Ruiz-Rubio, M. (2019). Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women. *Brain and Behavior*, 9(9), e01376.
- Roeder, T. (2005). Tyramine and octopamine: Ruling behavior and metabolism. *Annual Review of Entomology*, 50, 447-477.
- Royo Prieto, R. (2013). Maternidad, paternidad y desigualdad de género: los dilemas de la conciliación. *Zerbitzuan*, 53, 123-134.
- Røysamb, E., Nes, R. B., Czajkowski, N. O., & Vassend, O. (2018). Genetics, personality and wellbeing. A twin study of traits, facets and life satisfaction. *Scientific Reports*, 8(1), 12298.
- Rubens, M., Ramamoorthy, V., Attonito, J., Saxena, A., Appunni, S., Shehadeh, N., & Dévieux, J. G. (2016). A review of 5-HT transporter linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism and associations with alcohol use problems and sexual risk

- behaviors. *Journal of Community Genetics*, 7(1), 1-10.
- Rudenko, G. (2017). Dynamic Control of Synaptic Adhesion and Organizing Molecules in Synaptic Plasticity. *Neural Plasticity*, 2017, 6526151.
- Russell, W. M. S., & Burch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. Methuen.
- Sabol, S. Z., Hu, S., & Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*, 103(3), 273–279.
- Sáiz, P. A., García-Portilla, M. P., Arango, C., Morales, B., Arias, B., Corcoran, P., ... Bobes, J. (2010). Genetic polymorphisms in the dopamine-2 receptor (DRD2), dopamine-3 receptor (DRD3), and dopamine transporter (SLC6A3) genes in schizophrenia: Data from an association study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(1), 26–31.
- Sánchez-Elvira Paniagua, Á. (2005). Introducción al estudio de las diferencias individuales (2ª). Editorial Sanz y Torres - UNED.
- Sánchez-Morán, M., Hernández, J. A., Duñabeitia, J. A., Estévez, A., Bárcena, L., González-Lahera, A., ... Carreiras, M. (2018). Genetic association study of dyslexia and ADHD candidate genes in a Spanish cohort: Implications of comorbid samples. *PLOS ONE*, 13(10), e0206431.
- Sanchez-Roige, S., Gray, J. C., MacKillop, J., Chen, C. H., & Palmer, A. A. (2018). The genetics of human personality. *Genes, Brain and Behavior*, 17(3), e12439.
- Sanyal, S., Wintle, R. F., Kindt, K. S., Nuttley, W. M., Arvan, R., Fitzmaurice, P., ... Van Tol, H. H. M. (2004). Dopamine modulates the plasticity of mechanosensory responses in *Caenorhabditis elegans*. *EMBO Journal*, 23(2), 473–482.
- Sanz, J., Perdígón, A., & Vázquez, C. (2003). Adaptación española del inventario para la depresión de Beck-II (BDI-II): propiedades psicométricas en población general. *Clin. Salud*, 14(3), 249-280.
- Sapir, E. (1934). Personality. *Encyclopedia of the Social Sciences*, 12, 85–88.
- Sawin, E. R., Ranganathan, R., & Horvitz, H. R. (2000). *C. elegans* locomotory rate is modulated by the environment through a dopaminergic pathway and by experience through a serotonergic pathway. *Neuron*, 26(3), 619–631.
- Schafer, W. R. (2005). Egg-laying. *WormBook*. Wormbook.
- Schafer, W. R. (2014). Mechanosensory molecules and circuits in *C. elegans*. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 467(1), 39-48.
- Schafer, W. R. (2016). Nematode nervous systems. *Current Biology*, 26(20), R955-R959.
- Scheiffele, P., Fan, J., Choih, J., Fetter, R., & Serafini, T. (2000). Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons. *Cell*, 101(6), 657–669.
- Schmid, T., Snoek, L. B., Fröhli, E., van der Bent, M. L., Kammenga, J., & Hajnal, A. (2015). Systemic Regulation of RAS/MAPK Signaling by the Serotonin Metabolite 5-HIAA. *PLoS Genetics*, 11(5), e1005236.
- Schreiner, D., & Scheiffele, P. (2020). Chapter 8 - Neuroligins and neurexins. In J. Rubenstein, P. Rakic, B. Chen, K. Y. Kwan, H. T. Cline, & J. B. T.-S. D. and M. Cardin (Eds.) (pp. 193–212). Academic Press.
- Schultz, D. P., & Schultz, S. E. (2010). *Teorías de la personalidad. Teorías de la personalidad* (9ª ed.). México: Cengage Learning.
- Schulz, K. M., Molenda-Figueira, H. A., & Sisk, C. L. (2009). Back to the future: The organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Hormones and Behavior*, 55(5), 597–604.
- Schulz, K. M., Richardson, H. N., Zehr, J. L., Osetek, A. J., Menard, T. A., & Sisk, C. L. (2004). Gonadal hormones masculinize and defeminize reproductive behaviors

- during puberty in the male Syrian hamster. *Hormones and Behavior*, 45(4), 242–249.
- Schumacher, F., Chakraborty, S., Kleuser, B., Gulbins, E., Schwerdtle, T., Aschner, M., & Bornhorst, J. (2015). Highly sensitive isotope-dilution liquid-chromatography-electrospray ionization-tandem-mass spectrometry approach to study the drug-mediated modulation of dopamine and serotonin levels in *Caenorhabditis elegans*. *Talanta*, 144, 71–79.
- Seetharaman, A., Selman, G., Puckrin, R., Barbier, L., Wong, E., D'Souza, S. A., & Roy, P. J. (2011). MADD-4 Is a Secreted Cue Required for Midline-Oriented Guidance in *Caenorhabditis elegans*. *Developmental Cell*, 21(4), 669–680.
- Serrano-Saiz, E., Pereira, L., Gendrel, M., Aghayeva, U., Battacharya, A., Howell, K., ... Hobert, O. (2017). A neurotransmitter atlas of the *Caenorhabditis elegans* male nervous system reveals sexually dimorphic neurotransmitter usage. *Genetics*, 206(3), 1251–1269. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.202127>
- Shao, X., & Zhu, G. (2020). Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 381.
- Shen, Y., Wen, Q., Liu, H., Zhong, C., Qin, Y., Harris, G., ... Zhang, Y. (2016). An extrasynaptic GABAergic signal modulates a pattern of forward movement in *Caenorhabditis elegans*. *ELife*, 5, e14197.
- Shih, J. C., Chen, K., & Ridd, M. J. (1999). Monoamine oxidase: From genes to behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 197-217.
- Siegrist, J., Netzer, J., Mordhorst, S., Karst, L., Gerhardt, S., Einsle, O., ... Andexer, J. N. (2017). Functional and structural characterisation of a bacterial O-methyltransferase and factors determining regioselectivity. *FEBS Letters*, 591(2), 312–321.
- Sjöberg, R. L., Nilsson, K. W., Wargelius, H.-L., Leppert, J., Lindström, L., & Oreland, L. (2007). Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(2), 159–164.
- Sollod, R., Wilson, J., & Monte, C. (2009). *Teorías de la personalidad. Debajo de la Máscara* (8ª ed.). México: McGraw-Hill.
- Song, B., & Avery, L. (2013). The pharynx of the nematode *C. elegans*. *Worm*, 2(1), e21833.
- Soto, C. J., John, O. P., Gosling, S. D., & Potter, J. (2011). Age differences in personality traits from 10 to 65: Big Five domains and facets in a large cross-sectional sample. *Journal of Personality and Social Psychology*, 100(2), 330–348.
- Souibgui, C. B., Zoropogui, A., Voisin, J., Ribun, S., Vasselon, V., Pujic, P., ... Blaha, D. (2017). Virulence test using nematodes to prescreen *Nocardia* species capable of inducing neurodegeneration and behavioral disorders. *PeerJ*, 2017(10).
- Sperandeo, R., Messina, G., Iennaco, D., Sessa, F., Russo, V., Polito, R., ... Maldonato, N. M. (2020). What Does Personality Mean in the Context of Mental Health? A Topic Modeling Approach Based on Abstracts Published in Pubmed Over the Last 5 Years. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 938.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press*.
- Stahl, S. M. (2016). *Psicofarmacología esencial de Stahl: Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas* (4ª ed.). Aula Médica.
- Steel, P., Schmidt, J., & Shultz, J. (2008). Refining the Relationship Between Personality

- and Subjective Well-Being. *Psychological Bulletin*, 134(1), 138–161.
- Sterky, F. H., Trotter, J. H., Lee, S. J., Recktenwald, C. V., Du, X., Zhou, B., ... Südhof, T. C. (2017). Carbonic anhydrase-related protein CA10 is an evolutionarily conserved pan-neurexin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(7), E1253–E1262.
- Stiernagle, T. (2006). Maintenance of *C. elegans*. In The *C. elegans* Research Community (Ed.), *WormBook*. WormBook.
- Stoltenberg, S. F., Lehmann, M. K., Christ, C. C., Hersrud, S. L., & Davies, G. E. (2011). Associations among types of impulsivity, substance use problems and Neurexin-3 polymorphisms. *Drug and Alcohol Dependence*, 119(3), e31.
- Storebø, O. J., Pedersen, N., Ramstad, E., Kielsholm, M. L., Nielsen, S. S., Krogh, H. B., ... Gluud, C. (2018). Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5), CD012069.
- Struijs, S. Y., Lamers, F., Spinhoven, P., van der Does, W., & Penninx, B. W. J. H. (2018). The predictive specificity of psychological vulnerability markers for the course of affective disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 103, 10–17.
- Südhof, T. C. (2017). Synaptic Neurexin Complexes: A Molecular Code for the Logic of Neural Circuits. *Cell*, 171(4), 745–769
- Südhof, T. C., & Malenka, R. C. (2008). Understanding Synapses: Past, Present, and Future. *Neuron*, 60(3), 469–476.
- Swallow, J. G., Bubak, A. N., & Grace, J. L. (2016). The role of monoamines in modulating behavior. *Current Zoology*, 62(3), 253-255.
- Szø, J. Y., Victor, M., Loer, C., Shi, Y., & Ruvkun, G. (2000). Food and metabolic signalling defects in a *Caenorhabditis elegans* serotonin-synthesis mutant. *Nature*, 403(6769), 560–564.
- Tabuchi, K., & Südhof, T. C. (2002). Structure and evolution of neurexin genes: Insight into the mechanism of alternative splicing. *Genomics*, 79(6), 849–859.
- Tallafuss, A., Constable, J. R. L., & Washbourne, P. (2010). Organization of central synapses by adhesion molecules. *European Journal of Neuroscience*, 32(2), 198–206.
- Tao, L., Porto, D., Li, Z., Fechner, S., Lee, S. A., Goodman, M. B., ... Shen, K. (2019). Parallel Processing of Two Mechanosensory Modalities by a Single Neuron in *C. elegans*. *Developmental Cell*, 51(5), 617-631.
- Terracciano, A., McCrae, R. R., & Costa, P. T. (2010). Intra-individual change in personality stability and age. *Journal of Research in Personality*, 44(1), 31–37.
- Thapliyal, S., & Babu, K. (2018). *C. elegans* locomotion: Finding balance in imbalance. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1112, pp. 185–196). Springer New York LLC.
- The *C. elegans* Sequencing Consortium. (1998). Genome Sequence of the Nematode *C. elegans*: A Platform for Investigating Biology. *Science*, 282(5396), 2012–2018.
- Thomas, J., Al-Mesaabi, W., Bahusain, E., & Mutawa, M. (2014). The relationship between taste sensitivity to phenylthiocarbamide and anhedonia. *Psychiatry Research*, 215(2), 444–447.
- Tolstenkov, O., Van der Auwera, P., Costa, W. S., Bazhanova, O., Gemeinhardt, T. M., Bergs, A. C. F., & Gottschalk, A. (2018). Functionally asymmetric motor neurons contribute to coordinating locomotion of *caenorhabditis elegans*. *ELife*, 7, e34997.
- Tong, J., Meyer, J. H., Furukawa, Y., Boileau, I., Chang, L. J., Wilson, A. A., ... Kish, S. J. (2013). Distribution of monoamine oxidase proteins in human brain: Implications for brain imaging studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and*

- Metabolism*, 33(6), 863–871.
- Tong, X. J., López-Soto, E. J., Li, L., Liu, H., Nedelcu, D., Lipscombe, D., ... Kaplan, J. M. (2017). Retrograde Synaptic Inhibition Is Mediated by α -Neurexin Binding to the $\alpha 2\delta$ Subunits of N-Type Calcium Channels. *Neuron*, 95(2), 326-340.
- Treinin, M., & Jin, Y. (2020). Cholinergic transmission in *C. elegans*: Functions, diversity, and maturation of ACh-activated ion channels. *Journal of Neurochemistry*.
- Tu, H., Pinan-Lucarré, B., Ji, T., Jospin, M., & Bessereau, J. L. (2015). *C. elegans* Punctin Clusters GABAA Receptors via Neuroligin Binding and UNC-40/DCC Recruitment. *Neuron*, 86(6), 1407–1419.
- Turano, A., Osborne, B. F., & Schwarz, J. M. (2018). Sexual Differentiation and Sex Differences in Neural Development. *Current topics in behavioral neurosciences*, 43, 69-110.
- Ullrich, B., Ushkaryov, Y. A., & Südhof, T. C. (1995). Cartography of neurexins: More than 1000 isoforms generated by alternative splicing and expressed in distinct subsets of neurons. *Neuron*, 14(3), 497–507.
- Val Naval, P. (2002). La tradición fisiognómica en la obra de Juan Fernández de Heredia. *Alazet. Revista de Filología*, 14, 395-408.
- Van Anders, S. M., & Watson, N. V. (2006). Social neuroendocrinology effects of social contexts and behaviors on sex steroids in humans. *Human Nature*, 17(2), 212-237.
- Varoqueaux, F., Aramuni, G., Rawson, R. L., Mohrmann, R., Missler, M., Gottmann, K., ... Brose, N. (2006). Neuroligins Determine Synapse Maturation and Function. *Neuron*, 51(6), 741–754.
- Vázquez, C., Duque, A., & Hervás, G. (2013). Satisfaction with life scale in a representative sample of Spanish adults: Validation and normative data. *Spanish Journal of Psychology*, 16, E82.
- Verhoeven, F. E. A., Booij, L., Kruijt, A.-W., Cerit, H., Antypa, N., & Does, W. (2012). The effects of MAOA genotype, childhood trauma, and sex on trait and state-dependent aggression. *Brain and Behavior*, 2(6), 806–813.
- Very, P. S., & Iacono, C. (1968). Phenylthiourea taste blindness and MMPI personality patterns in adult Caucasian females. *Journal of Clinical Psychology*, 24(2), 187–188.
- Vidal-Gadea, A., Topper, S., Young, L., Crisp, A., Kressin, L., Elbel, E., ... Pierce-Shimomura, J. T. (2011). *Caenorhabditis elegans* selects distinct crawling and swimming gaits via dopamine and serotonin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(42), 17504–17509.
- Vigil, P., del Río, J. P., Carrera, B., Aránguiz, F. C., Rioseco, H., & Cortés, M. E. (2016). Influence of sex steroid hormones on the adolescent brain and behavior: An update. *Linacre Quarterly*, 83(3), 308–329.
- Wakschlag, L. S., Kistner, E. O., Pine, D. S., Biesecker, G., Pickett, K. E., Skol, A. D., ... Cook, E. H. (2010). Interaction of prenatal exposure to cigarettes and MAOA genotype in pathways to youth antisocial behavior. *Molecular Psychiatry*, 15(9), 928–937.
- Wang, F.-Y., Wang, P., Zhao, D.-F., Gonzalez, F. J., Fan, Y.-F., Xia, Y.-L., ... Yang, L. (2020). Analytical methodologies for sensing catechol-O-methyltransferase activity and their applications. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 11(1), 15-27.
- Wang, J., Luo, J., Aryal, D. K., Wetsel, W. C., Nass, R., & Benovic, J. L. (2017). G protein-coupled receptor kinase-2 (GRK-2) regulates serotonin metabolism through the monoamine oxidase AMX-2 in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Biological Chemistry*, 292(14), 5943–5956.

- Warrington, N. M., Shevroja, E., Hemani, G., Hysi, P. G., Jiang, Y., Auton, A., ... Evans, D. M. (2018). Genome-wide association study identifies nine novel loci for 2D:4D finger ratio, a putative retrospective biomarker of testosterone exposure in utero. *Human Molecular Genetics*, 27(11), 2025–2038.
- Way, J. C., & Chalfie, M. (1989). The *mec-3* gene of *Caenorhabditis elegans* requires its own product for maintained expression and is expressed in three neuronal cell types. *Genes and Development*, 3(12 A), 1823–1833.
- Weisberg, Y. J., Deyoung, C. G., & Hirsh, J. B. (2011). Gender Differences in Personality across the Ten Aspects of the Big Five. *Frontiers in Psychology*, 2, 178.
- Wen, Q., Po, M. D., Hulme, E., Chen, S., Liu, X., Kwok, S. W., ... Samuel, A. D. T. (2012). Proprioceptive Coupling within Motor Neurons Drives *C. elegans* Forward Locomotion. *Neuron*, 76(4), 750–761. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.039>
- White, J. G. (2018). Clues to basis of exploratory behavior of the *C. Elegans* snout from head somatotropy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1758).
- White, J. G., Southgate, E., Thomson, J. N., & Brenner, S. (1976). The structure of the ventral nerve cord of *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 275(938), 327–348.
- White, J. G., Southgate, E., Thomson, J. N., & Brenner, S. (1986). The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 314(1165), 1–340.
- Wicks, S. R., & Rankin, C. H. (1996). The integration of antagonistic reflexes revealed by laser ablation of identified neurons determines habituation kinetics of the *Caenorhabditis elegans* tap withdrawal response. *Journal of Comparative Physiology - A Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 179(5), 675–685.
- Witte, A. V., & Flöel, A. (2012). Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Research Bulletin*, 88(5), 418–428.
- Wolkow, C. A., & Hall, D. H. (2015). Introduction to the Dauer Larva, Overview. *WormAtlas*.
- Wong, W. I., & Hines, M. (2016). Interpreting digit ratio (2D:4D)-behavior correlations: 2D:4D sex difference, stability, and behavioral correlates and their replicability in young children. *Hormones and Behavior*, 78, 86–94.
- Wooding, S., Kim, U.-K., Bamshad, M. J., Larsen, J., Jorde, L. B., & Drayna, D. (2004). Natural selection and molecular evolution in PTC, a bitter-taste receptor gene. *American Journal of Human Genetics*, 74(4), 637–646.
- Xu, T., Huo, J., Shao, S., Po, M., Kawano, T., Lu, Y., ... Wen, Q. (2018). Descending pathway facilitates undulatory wave propagation in *Caenorhabditis elegans* through gap junctions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(19), E4493–E4502.
- Yamagata, M., Sanes, J. R., & Weiner, J. A. (2003). Synaptic adhesion molecules. *Current Opinion in Cell Biology*, 15(5), 621–632.
- Yang, H., Lee, B. Y., Yim, H., & Lee, J. (2020). Neurogenetics of nictation, a dispersal strategy in nematodes. *Journal of Neurogenetics*, 34(3–4), 510–517.
- Yeon, J., Kim, J., Kim, D. Y., Kim, H., Kim, J., Du, E. J., ... Kim, K. (2018). A sensory-motor neuron type mediates proprioceptive coordination of steering in *C. elegans* via two TRPC channels. *PLoS Biology*, 16(6).
- Yeung, A. W. K., Georgieva, M. G., Atanasov, A. G., & Tzvetkov, N. T. (2019). Monoamine oxidases (MAOs) as privileged molecular targets in neuroscience: Research literature analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 143.

- Zhang, K., Yang, X., Zhang, M., Wang, C., Fang, P., Xue, M., ... Gong, P. (2020). Revisiting the relationships of 2D:4D with androgen receptor (AR) gene and current testosterone levels: Replication study and meta-analyses. *Journal of Neuroscience Research*, *98*(2), 353–370.
- Zhang, P., & Craig, A. M. (2015). Inhibitory Synapses Get Madd for Neuroligin. *Neuron*, *86*(6), 1321-1324.
- Zhen, M., & Samuel, A. D. T. (2015). *C. elegans* locomotion: Small circuits, complex functions. *Current Opinion in Neurobiology*, *33*, 117-126.
- Zheng, U., & Cohn, M. J. (2011). Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(39), 16289–16294.
- Zheng, Y., Brockie, P. J., Mellem, J. E., Madsen, D. M., & Maricq, A. V. (1999). Neuronal control of locomotion in *C. elegans* is modified by a dominant mutation in the GLR-1 ionotropic glutamate receptor. *Neuron*, *24*(2), 347–361.
- Zhou, X., & Bessereau, J. L. (2019). Molecular Architecture of Genetically-Tractable GABA Synapses in *C. elegans*. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *12*, 304.
- Zmorzyński, S., Styk, W., Klinkosz, W., Iskra, J., & Filip, A. A. (2021). Personality traits and polymorphisms of genes coding neurotransmitter receptors or transporters: review of single gene and genome-wide association studies. *Annals of General Psychiatry*, *20*(1), 7.

