

УДК 575.1/.2:591.51

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОТЛИЧИЙ И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

© 2015 г. А. Н. Пучкова<sup>1,2</sup>, В. Б. Дорохов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное Государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный гуманитарный университет имени М.А.Шолохова, Москва  
e-mail: puchkovaan@gmail.com

Приводится теоретический анализ участия генетических полиморфизмов в формировании индивидуальных различий, способных оказать влияние на качество профессиональной деятельности человека. В последние 20 лет появилось множество работ, посвященных генетике различных когнитивных и психологических функций. Обзор акцентируется на индивидуальных чертах, способных непосредственно повлиять на поведение человека в процессе трудовой деятельности. К ним относятся отличия в эффективности рабочей памяти, эмоциональных реакциях и некоторых личностных чертах, функционировании префронтальной коры, хронотипе и чувствительности к депривации сна. Было обнаружено, что их индивидуальная варибельность во многом обусловлена генетически. В психогенетических исследованиях показана важность аллельных вариаций ряда генов адренергической, серотонинергической и особенно дофаминергической систем для эмоциональной и когнитивной сфер. Обзор предназначен для специалистов, работающих в сфере психогенетики, исследований когнитивных и психологических аспектов человеческого фактора, безопасности жизнедеятельности и охраны труда.

*Ключевые слова:* психогенетика, индивидуальные различия, генетические полиморфизмы, профессиональная деятельность, когнитивные функции.

### A Molecular Genetic Approach to Analysis of Individual Differences in Professionally Important Qualities

A. N. Puchkova<sup>1,2</sup>, V. B. Dorokhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>2</sup>Sholokhov Moscow State University for the Humanities, Moscow  
e-mail: puchkovaan@gmail.com

The authors present a theoretical analysis of a role of genetic polymorphisms in formation of individual differences influencing the quality of professional activity. The last 20 years have seen a rise in works dedicated to genetics of various cognitive and psychological functions. This review focuses on the psychological and cognitive traits affecting a subject's behavior during his work. Among them are differences in working memory performance, emotional reactions and some personality traits, alterations in prefrontal cortex functions, a number of emotional reactions and personality traits, chronotype and sleep deprivation sensitivity. It has been shown that their individual variability is to a large extent genetically determined. The studies have demonstrated the importance of allele variations of a number of genes in adrenergic, serotonergic and especially dopaminergic systems as well as molecular clock genes for emotional and cognitive spheres. This review is designed for specialists working in the fields of psychogenetics, cognitive and psychological aspects of human factors, occupational safety.

*Keywords:* psychogenetics, individual differences, genetic polymorphisms, professional activities, cognitive functions.

DOI: 10.7868/S0044467715020124

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних 20 лет, с открытием и развитием новых методик анализа генетического материала, произошел скачок в исследованиях генетики поведения и психологии человека. Психогенетика фокусируется на множестве аспектов: общих когнитивных способностях и частных когнитивных функциях в норме и патологии, генетических основах различных черт характера, устойчивости к различным неблагоприятным воздействиям: как средовым, так и социально-психологическим. В последние годы вышли на новый виток развития и исследования индивидуальных особенностей человека, учитывающие взаимодействие генов и среды.

Опираясь на проведенные к настоящему времени исследования, можно обратить внимание на то, что известно о генетических основах варибельности функций и способностей, важных в контексте профессиональной деятельности. В ходе выполнения профессиональной деятельности зачастую требуется быстро и адекватно отреагировать на возникающую ситуацию и эффективно оценить риски, связанные с тем или иным решением. В подобной ситуации возможность фатальных ошибок возрастает по множеству причин: утомление от длительной работы; неспособность быстро переключиться в новых условиях, вызванная монотонией; неэффективно работающая в стрессовых условиях память; недостаточный сон накануне; излишне эмоциональная реакция и неспособность трезво оценить ситуацию. Все люди отличаются между собой по этим параметрам и устойчивости к различным негативным факторам, влияющим на их профессиональную деятельность. В данной статье мы представим свидетельства того, что как минимум частично эти индивидуальные различия обусловлены генетически, и что уже обнаружен ряд генов, представляющих особый интерес в контексте новых подходов в исследованиях человеческого фактора, охраны труда и безопасности жизнедеятельности.

### **История и методы современных психогенетических исследований**

Начало масштабных молекулярно-генетических исследований черт характера можно отнести к середине 90-х годов, когда в 1996 году в *Nature Genetics* вышли параллельные публикации, демонстрирующие связь повтора в

экзоне III гена рецептора дофамина D4 с параметрами в Трехмерном опроснике характера (Tridimensional Personality Questionnaire, TPQ) [Ebstein et al., 1996] и опроснике NEO-PI-R [Benjamin et al., 1996]. Вслед за ними последовал поток работ, который продолжает нарастать и в наши дни. Множество новых исследований фокусируется на молекулярно-генетических основах индивидуальной варибельности памяти, процессов принятия решения, эмоционально-личностных черт. К сожалению, это направление сталкивается с общей для всей области генетики сложных фенотипов проблемой невоспроизводимости результатов [Maueux, 2005]. И тем не менее, количество работ и качество получаемых данных продолжает расти.

Большинство молекулярно-генетических исследований личностных черт фокусируется на сравнении выраженности того или иного признака у носителей различных полиморфизмов (вариантов) исследуемого гена. Чтобы какой-то вариант гена считался полиморфизмом, он должен быть относительно распространенным в популяции: существуют численные критерии отнесения того или иного варианта гена к полиморфизмам на основании его частоты встречаемости [Малых и др., 2008a]. Множество современных исследований сфокусировано на поиске и анализе эффектов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, SNP – single nucleotide polymorphism), при которых различия между аллельными вариантами гена заключаются в одном полиморфизме. Также распространенным и активно изучаемым типом полиморфизма является варьирующее число tandemных повторов (VNTR). Существуют и другие варианты различий между аллелями [Spada et al., 2014].

Традиционным для психогенетических исследований был и остается близнецовый метод. Например, он показал высокий уровень наследуемости общего интеллекта: оценки генетического вклада в этот параметр колеблются в пределах 60–80% [Plomin, Stabbe, 2000]. Проведенное в России исследование на близнецах подтвердило эти величины, показав наследуемость в пределах 84–89% для разных компонентов интеллекта [Malykh et al., 2005]. В значительной степени, на 40–50%, наследуемы и функции рабочей памяти [Белова, Малых, 2013]. Также в генетических исследованиях применяется метод “случай-контроль”, особенно распространенный в генетической эпидемиологии. Использование

этого метода возможно и в общих психогенетических исследованиях — при сравнении групп с выраженными различиями в исследуемых личностных особенностях или при поиске различий между общей популяцией и специфической группой.

В процессе поиска генетических основ индивидуальных особенностей человека широко применяется подход исследования генов-“кандидатов”. Определение нейрональных сетей и систем, вовлеченных в обеспечение когнитивных или психических функций, позволяет отбирать связанные с их развитием и функционированием гены-“кандидаты” для поиска генетических ассоциаций индивидуальной вариабельности [Parasuraman, Jiang, 2012]. В этом случае исследователи пользуются подходом “от гена к признаку”. В то время как этот подход достаточно прямолинеен для молекулярного уровня, он оказывается сложным и многоступенчатым при изучении нервной системы и поведения [Зорина и др., 2002].

Благодаря развитию и удешевлению техники для генетического анализа, а также методов биоинформатики, появились и новые подходы, дополняющие существовавшие ранее. К ним относятся полногеномные исследования ассоциаций (genome wide association studies, GWAS), направленные на анализ ОНП во всем геноме [Stranger et al., 2011]. Поскольку GWAS в своем анализе не опирается на гипотезы или теории, интерпретация полученных ассоциаций иногда может представлять сложность [Parasuraman, Jiang, 2012]. Более подробное рассмотрение методик психогенетических исследований и вопросы интерпретации их результатов находится вне рамок настоящей статьи и рассматривается в соответствующих руководствах и статьях [Burgess et al., 2011; McCarthy et al., 2008; Papassotiropoulos et al., 2006; Spada et al., 2014].

К сожалению, результаты психогенетических исследований часто не совпадают между собой. При этом проблема может заключаться не только в ошибочно обнаруженной корреляции или генетических различиях между популяциями, но и в различиях между на первый взгляд схожими опросниками, используемыми разными группами исследователей — то есть измерением различных признаков. Любые опросники обладают недостатками, среди которых субъективность оценки, зависимость от многих факторов и

абстрактность шкал, что усложняет проецирование результатов на реальные наблюдаемые индивидуальные особенности и прогнозирование важности тех или иных маркеров для профессиональной деятельности [Ebstein, 2006].

### **Проблема “исчезнувшей наследственности” и межгенных взаимодействий**

В настоящее время продолжается активный поиск генетических ассоциаций нейropsychологических признаков. При этом возникла и стала одной из основных проблема “исчезнувшей наследственности”. Современные исследования уже обнаружили множество связей между индивидуальными особенностями и полиморфизмами генов, однако уже известные нам генетические варианты зачастую объясняют лишь небольшую долю наследуемости признака или риска заболевания. Эта проблема стоит и для сложных и трудноформализуемых признаков, таких, как когнитивные способности или выраженность тех или иных психологических черт [Белова, Малых, 2013; Chabris et al., 2013; Ebstein, 2006].

Например, при масштабном полногеномном исследовании математических способностей, для которых показана достаточно высокая наследуемость, рассмотренные ОНП могли объяснить только 2.9% фенотипической вариабельности [Docherty et al., 2010]. В другом недавнем полногеномном исследовании, включавшем меньше испытуемых, но рассмотревшем широкий спектр психологических, социальных, когнитивных параметров и черт, обнаружилось только 2 полиморфизма, показавших значимое влияние на поведенческие параметры [Chabris et al., 2013]. При этом проведенное на более крупной выборке исследование, сфокусированное на невротизме, экстраверсии, тревожности и депрессии, указало на несколько ОНП, связанных с этими чертами, хотя объяснен оказался только 1% наследуемости и не все результаты удалось воспроизвести в независимой когорте испытуемых [Luciano et al., 2012]. Так что помимо “исчезновения” наследственности, пока работы в этой области сталкиваются с вопросом воспроизводимости результатов. В связи с этими факторами большая часть фактического материала в области психогенетики сложных признаков на настоящий

момент получена благодаря подходу “генов-кандидатов”.

Единогласного мнения, куда “исчезла” наследственность, не существует, но на примере наследуемости предрасположенности к заболеваниям была сформулирована теория, применимая к любым сложным наследуемым признакам [Stranger et al., 2011]. Согласно этой теории, “исчезнувшую наследственность” во многом могут объяснить редкие аллели с умеренными или слабо выраженными эффектами и распространенные аллели, оказывающие слабое влияние на исследуемые признаки [McCarthy et al., 2008]. На текущем уровне исследований они обычно остаются незамеченными. Особенно остро эта проблема может стоять именно для области сложных поведенческих и когнитивных характеристик, обычно рассматриваемых в социальных и психологических исследованиях [Chabris et al., 2013]. Дальнейшее обнаружение межгенных взаимодействий и аллелей с малыми эффектами будет требовать больших усилий, накопления и обмена большого статистического материала и перехода к количественным оценкам фенотипов для упрощения их сравнения и анализа [Manolio et al., 2009]. Параллельно развиваются методы анализа данных и биоинформатики. Уже разработана, хотя пока и не получила широкого применения, методика анализа данных GCTA (genome-wide complex trait analysis, полногеномный анализ сложных признаков), способная оценить общий вклад всех ОНП во всем геноме в сложный признак, а не рассчитывать ассоциации для каждого полиморфизма [Yang et al., 2011].

Помимо проблемы “исчезнувшей наследственности” для психогенетики представляет большую важность вопрос межгенного взаимодействия. Простое “менделевское” наследование признаков для таких комплексных характеристик, как черты характера и индивидуальная специфика реакций, не характерно. Нейропсихологические признаки оказываются под влиянием множества генов из различных групп. При этом наблюдаются различные варианты эпистатического взаимодействия — зависимости проявления эффектов одного гена от генетического контекста. Учет множества генов, разнообразия их аллелей и возможных вариантов взаимодействия требует усложнения математических методов обработки и интерпретации данных и увеличения выборки испытуемых [Малых и др., 2008а].

### **Взаимодействие генов и окружающей среды**

Еще одним важным фактором, который следует учитывать при интерпретации данных генетических исследований, является взаимодействие генов и окружающей среды (Gene-Environment interaction,  $G \times E$ ). Важность этой проблемы обусловлена тем, что генотип всегда проявляется в той или иной окружающей среде и особенности его проявления могут меняться в зависимости от нее. Эти взаимодействия начинают играть большую роль, когда генотип определяет чувствительность к тем или иным факторам внешней среды или наоборот, когда условия окружающей среды определяют степень влияния той или иной генетической особенности на фенотип. Среда вносит свой вклад в дисперсию проявления наследуемых признаков. Кроме того, генетические факторы могут влиять на предпочтения в выборе окружающей среды и реализации врожденной предрасположенности [Малых и др., 2008b; Малых и др., 2012].

В 70-х годах в ходе близнецовых исследований было обнаружено, что из-за генетических различий степень влияния одной и той же среды на разных людей будет различной [Малых и др., 2008b]. Однако, в более поздних исследованиях часто исходили из предположения, что подобные взаимодействия мало проявляют себя в области интересов психогенетиков. Группа Каспи и коллег вновь обратила на них внимание [Caspi et al., 2003; Moffitt et al., 2005]. К настоящему времени феномен сложного взаимодействия генетических и средовых факторов в психогенетике получил широкое признание. Например, связанный с риском нарушений генетический полиморфизм имеет большее влияние на поведение в неблагоприятных условиях, а в благоприятной среде не проявляется. Другие полиморфизмы могут обусловить “чувствительность” к среде — например, в социально неблагоприятной среде носители одного из вариантов гена транспортера серотонина были наиболее, а в благоприятной — наименее агрессивны [Caspi et al., 2010; Moffitt et al., 2005; Simons et al., 2011].

В работе Ю.В. Ковас и соавторов, обобщающей известные нам данные о влиянии средовых и генетических факторов на общие когнитивные способности приведены выводы, которые нужно учитывать во всех аспектах психогенетики человека. Во-первых, факторы индивидуальной среды (то есть уникаль-

ные для каждого человека) имеют наибольший вес при формировании индивидуальных различий в общих способностях. Во-вторых, эти факторы могут быть высоко специфичны — за индивидуальные различия в разных исследуемых показателях отвечают разные факторы. В третьих, согласно современным данным, генетические факторы в большей степени определяют стабильные на протяжении жизни особенности, в то время как факторы индивидуальной среды больше определяют их изменение в течение жизни [Ковас и др., 2011].

### **Вариабельность профессионально важных черт и ее генетические корреляты**

Психология и психофизиология профессиональной деятельности — давно существующие области, накопившие большой объем данных о влиянии на человека различных типов труда. Аккумулирована информация о влиянии на работоспособность различных личностных черт и внешних факторов. К сожалению, при большом фактическом материале само понятие “работоспособность” остается достаточно расплывчатым. В различных контекстах под ним могут понимать и свойство человека, отражающее его способность выполнять определенную работу, и физиологическое состояние организма, и производительность труда. В рамках психогенетики наибольший интерес представляет аспект психофизиологических возможностей человека, их индивидуальной вариабельности и динамики в ходе выполнения различных типов работы. Сложно говорить о существовании генетических коррелятов работоспособности в целом, однако можно обратиться к ряду индивидуальных характеристик, способных повлиять на качество, длительность и стабильность выполнения стоящих перед человеком задач. Уже проведенные исследования показали стабильные индивидуальные различия в утомляемости, параметрах памяти, эффективности различных когнитивных процессов, устойчивости к депривации и ограничению сна. Современные методы анализа указывают, что во многих случаях эти индивидуальные различия должны быть обусловлены генетическими факторами. Поэтому необходима идентификация генетических предикторов индивидуальных различий в профессионально важных

качествах и чертах характера [Goel, Dinges, 2012; Parasuraman, Jiang, 2012].

### **Индивидуальные реакции на стресс: различия в работе префронтальной коры**

В психогенетике когнитивных и психологических особенностей широко используются имеющиеся данные о функциональной анатомии мозга и особенности нейрхимии его отдельных структур. В этом направлении рассматривается та или иная область мозга в контексте выполняемой ею функции, например, координации целенаправленного поведения.

Префронтальная кора выполняет сложные функции контроля эмоций и действий, соотнесения их с прошлым опытом. Это высший “координационный центр”, эффективное функционирование которого необходимо для гибкого управления поведением, выполнения сложной работы и эффективного решения проблемных ситуаций [Goldman-Rakic, 1996]. К сожалению, в состоянии стресса функционирование сетей префронтальной коры нарушается, контроль передается нижележащим структурам, в том числе миндалине. Это приводит к снижению адаптивности поведения и принятию неверных решений в экстренных ситуациях [Arnsten, 2009].

В настоящее время уже выявлена роль дофаминергической и адренергической систем в процессах принятия решений. Если уровень их активности ниже оптимального (например, при утомлении), или выше его (например, при стрессе), функционирование префронтальной коры нарушается, и ухудшается работа пространственной памяти, развивается сопряженный со стрессом когнитивный дефицит. Удержание уровней активности адренергической (обусловленной активностью как  $\alpha$ , так и  $\beta$  рецепторов) [Alexander et al., 2007; Birnbaum et al., 1999; Raskind et al., 2003] и дофаминергической (в основном обусловленной активностью рецепторов группы D1, а также катехол-О-метилтрансферазы) систем на оптимальном уровне позволяет уменьшить негативное влияние стресса на когнитивные функции и работу пространственной памяти [Arnsten, 2009; Murphy et al., 1996; Sawaguchi, Goldman-Rakic, 1991; Zahrt et al., 1997].

### Индивидуальные различия в работе памяти

Эффективное функционирование рабочей памяти — необходимый элемент профессиональной деятельности, привлекающий когнитивные ресурсы. Концепция рабочей памяти была предложена Бэддли и Хитчем в 1974 году и впоследствии развита ими и другими исследователями. В отличие от кратковременной памяти, это понятие включает не только оперативное хранение необходимой для решения текущей задачи информации, но и переработку и интеграцию данных разных модальностей. Проблеме рабочей памяти, в теоретических и методологических аспектах, а также психогенетике и развитию ее отдельных блоков посвящен обзор Беловой А.П. и Малых С.Б. 2013 года. В нем подчеркивается сложное взаимодействие элементов рабочей памяти, выявляющиеся при решении различных задач при общем достаточно высоком уровне ее наследуемости [Белова, Малых, 2013].

В связи с важностью баланса уровней дофамина и норадреналина в префронтальной коре, еще одним кандидатом на роль в наследуемой вариабельности в рабочей памяти является ген дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH*). Кодированный им фермент контролирует превращение дофамина в норадреналин в адренергических везикулах. Низкая активность фермента приводит к более высокому соотношению дофамина к норадреналину. Как показали исследования, полиморфизмы в этом гене влияют на активность фермента, а через нее — на эффективность рабочей памяти, а также на эмоциональную устойчивость и принятие решений.

В гене *DBH* есть два основных влияющих на активность фермента ОНП. Оба этих полиморфизма оказались связаны с индивидуальными различиями в рабочей памяти. Первый из них — замена G/A в 444 положении во 2 экзоне, второй — замена C/T в положении —1021 в промоторе гена. Объем рабочей памяти и эффективность принятия решений в условиях стресса в эксперименте был наилучшим у носителей T/T варианта и наименьшим у C/C варианта в —1021 SNP. Для ОНП 444 наилучшие показатели были у носителей варианта A/A, худшие — у носителей G/G. При этом эффект полиморфизмов нарастал с ростом нагрузки на память. Эти результаты соотносятся с активностью фермента: у носителей 444 A/A и —1021 T/T она достоверно более

низкая, у 444 G/G и —1021 C/C — выше. У группы испытуемых с более низкой активностью фермента принятие решений в эксперименте происходило приблизительно на 24% быстрее. Кроме того, эта группа эффективнее работала при наличии некорректных подсказок и демонстрировала более низкий уровень волнения и фрустрации. Таким образом, одни и те же полиморфизмы влияют на рабочую память, принятие решений и эмоциональное состояние [Parasuraman, 2009]. Такой эффект может объясняться также влиянием этих полиморфизмов на концентрацию фермента, при этом ОНП C/T —1021 объясняет до 50% всей вариабельности уровня в фермента в плазме, эффект ОНП G/A 444 меньше, но тоже значим [Docherty et al., 2010].

Эффективная работа эпизодической памяти также принципиально важна для многих когнитивных процессов в решении профессиональных задач. Полногеномное исследование позволило выделить неочевидный с точки зрения подхода генов-кандидатов полиморфизм. ОНП в гене *CTNND1* бета-катенин-подобного белка 1 (rs16986890) связан с эффективностью вербальной эпизодической памяти и не влияет на рабочую память или процессы внимания в двух отдельных европейских популяциях [Papassotiropoulos et al., 2013]. Также с помощью полногеномного поиска удалось установить связь белка KIBRA с вербальной памятью, а ОНП rs17070145 в гене этого белка связан с вариабельностью вербальной эпизодической памяти и различиями в активации гиппокампа при извлечении следа памяти, хотя и не все дальнейшие исследования смогли воспроизвести эту связь [Burgess et al., 2011; Papassotiropoulos et al., 2006; Schaper et al., 2008].

### Роль генов дофаминергической системы мозга в формировании индивидуальных особенностей работоспособности

Дофамин — один из основных медиаторов головного мозга. Учитывая разнообразие рецепторов дофамина и спектр когнитивных и психических функций, в обеспечение которых включен дофамин, неудивительно, что дофаминергическая система оказывается в фокусе внимания многих исследователей. В системах рецепции и метаболизма дофамина уже сейчас обнаружен целый ряд полиморфизмов генов, оказывающих заметное влияние на поведенческом уровне.

Рецептор дофамина D2 – преобладающий постсинаптический дофаминовый рецептор стриатума, мало представленный в префронтальной коре. В то же время, аутоингибиторные пресинаптические D2 рецепторы играют важную роль в высвобождении дофамина во всем мозге. Учитывая это, следует ожидать, что генетически обусловленные различия в экспрессии и функционировании *DRD2* будут проявляться в нейрофизиологических процессах, связанных с работой стриатума и префронтальной коры. К настоящему времени обнаружена роль полиморфизмов этого гена в вариабельности взаимодействия когнитивных и мотивационных процессов, а также рабочей памяти.

Один из часто исследуемых полиморфизмов этого гена – ОНП, так называемый полиморфизм TaqIA. Его связывают с различиями дофаминергической передачи в стриатуме. У здоровых испытуемых этот полиморфизм, а также другие полиморфизмы гена *DRD2* показали влияние на нейрональные механизмы обработки сигнала о награде [Pecina et al., 2013], что проявляется в большей зависимости от нее в поведении [Lee et al., 2003]. Кроме того, полиморфизм TaqIA влияет на способности в переключении между заданиями и связанные с рабочей памятью процессы, причем последние – в эпистатическом взаимодействии с генотипом катехол-О-метилтрансферазы Val108/158Met [Garcia-Garcia et al., 2011; Stelzel et al., 2009; Stelzel et al., 2010]. Последние исследования показывают, что этот полиморфизм *DRD2* может играть роль в индивидуальных различиях во взаимодействии и балансе когнитивных и мотивационных процессов [Richter et al., 2013]. Такие различия обусловлены тем, что у носителей более распространенного аллеля A2 экспрессия *DRD2* выше, чем у носителей аллеля A1 [Richter et al., 2013]. Кроме того, у носителей A1 отмечали повышенный синтез дофамина, видимо, в связи с ослабленным аутоингибированием [Laakso et al., 2005].

Еще один проявляющийся на поведенческом уровне полиморфизм гена *DRD2* – rs1076560 (ОНП в интроне гена: замена T на G). Он оказывает влияние на процессы, подверженные стриатарной регуляции. Психологические опросники показали, что для носителей генотипа GG характерен более низкий эмоциональный контроль, чем для GT. Этот полиморфизм влияет на процессы обработки эмоциональных стимулов и реакции на

них [Blasi et al., 2009]. У носителей T аллеля повышен уровень дофамина в стриатуме из-за того, что относительная экспрессия рецептора D2S (в основном пресинаптического) по сравнению с D2L (в основном постсинаптического) снижена [Fazio et al., 2011].

Интересен с точки зрения индивидуальных особенностей характера и ген *DRD4* – ген рецептора дофамина D4. Он экспрессируется в коре мозга, миндалине, гипоталамусе, гиппокампе, гипофизе и базальных ганглиях, распространен в префронтальной коре и стриатуме [Congdon, Canli, 2008]. Его аллельная гетерогенность является источником затруднений в анализе роли этого гена в поведении. Полиморфизмы этого гена встречаются в регулирующих, кодирующих и интронных участках. Представляет интерес ОНП 521 C/T (rs1800955) в промоторной области гена. T аллель приводит к снижению эффективности транскрипции гена на 40%; у гомозигот C/C более высокие оценки по шкале поиска новизны по TPQ [Ebstein, 2006]. К настоящему времени в России уже проводилось исследование этого полиморфизма, а также двух других: –809G/A и –616C/G. По частоте встречаемости их аллелей русская популяция не отличается от европейской. Исследование подтвердило ассоциации этих полиморфизмов с характеристиками темперамента, в основном относящимися к социальной активности (например, экстраверсией). Снижение социальной активности связано преимущественно с носительством аллеля T (–521 C/T) [Голимбет и др., 2005]. Кроме того, гомозиготы по T аллелю эффективнее отслеживают совершение ошибок, что на поведенческом уровне проявляется в большем пост-ошибочном замедлении поведения [Krämer et al., 2007].

Второй функциональный полиморфизм связывают с дефицитом внимания и уровнем поиска новизны по TPQ. Это 120-нуклеотидный tandemный повтор, расположенный в промоторе *DRD4*. При этом короткий аллель демонстрирует более высокий уровень транскрипции гена и более высокие оценки поиска новизны [Ebstein, 2006].

Третий полиморфизм, влияющий на функционирование гена *DRD4* – это VNTR в 3 экзоне. Аллель D4.7 (с 7 повторами, а также и другие длинные аллели) связан с большей склонностью к поиску новизны, чем аллель D4.4, ассоциируется с синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, более вы-

соким уровнем агрессии [Congdon, Canli, 2008; Li et al., 2006; Simons et al., 2011]. Вариант с 7 повторами связывают с большей импульсивностью, обусловленной ослабленным ингибиторным контролем поведения [Congdon et al., 2008]. Существует гипотеза, что в популяции необходим баланс более “готовых к реагированию” и агрессивных носителей D4.7 и более социальных и менее реактивных носителей коротких аллелей. Возможно, взаимодействие всех описанных, а также многих обладающих менее выраженными эффектами полиморфизмов гена *DRD4*, обеспечивает тонкую подстройку дофаминергической системы, которая у высших приматов и людей играет ключевую роль в небольших, но важных индивидуальных различиях в направленном на подкрепление поведении, различных когнитивных аспектах, включая удержание внимания, и социальной коммуникации [Ebstein, 2006]. Это полиморфизм гетерогенен: количество повторов 48-нуклеотидного мотива варьирует от 2 до 11, и аллели условно делят на длинные и короткие [Simons et al., 2011]. Более короткие аллели связаны с более эффективной транскрипцией и трансляцией гена [Asghari et al., 1995].

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) — один из ферментов, обеспечивающих катаболизм катехоламинов. Возможное влияние полиморфизма гена COMT на профессионально важные характеристики опосредовано широкой распространенностью фермента в мозге. Особенно важна его роль в префронтальной коре, где из-за отсутствия транспортера дофамина на нем лежит нагрузка по удалению дофамина из синаптической щели [Chen et al., 2004]. На его примере была показана связь между полиморфизмом гена, уровнем дофамина и эффективностью работы префронтальной коры [Egan et al., 2001]. Для гена COMT хорошо изучен полиморфизм rs4680, при котором в 158 кодоне валин заменяется на метионин (Val158Met). Вариант фермента с валином в 3–4 раза активнее, и хотя метиониновый вариант экспрессируется активнее, у гомозигот Val/Val ферментативная активность выше, а уровень дофамина в синаптической щели ниже [Egan et al., 2001; Goldberg et al., 2003; Lachman et al., 1996a; Lachman et al., 1996b].

В связи с этим для гомозигот Val/Val характерна сниженная эффективность работы префронтальной коры [Egan et al., 2001]. Также для них характерна неоптимальная эффек-

тивность рабочей памяти (например, в заданиях типа n-back), обусловленная избыточной активацией префронтальной коры и зубчатой извилины [El-Hage et al., 2013; Goldberg et al., 2003; Heinz, Smolka, 2006]. У носителей этого варианта наблюдается повышенная активация дорсолатеральной префронтальной коры даже при невысоких нагрузках на рабочую память и слабая дополнительная активация при росте нагрузки [Nyberg et al., 2013]. На уровне поведения Val вариант упрощает переключение между различными состояниями, что сопровождается ухудшением контроля над импульсивностью, а Met вариант снижает уровень шума в корковых структурах и увеличивает стабильность состояний, улучшая ингибиторный контроль поведения [Congdon, Canli, 2008]. У носителей Met/Met генотипа базовая активность префронтальной коры выше, и при дополнительной стимуляции амфетамином выполнение сложных заданий на рабочую память у них страдает, в отличие от улучшающих свои показатели носителей Val/Val [Mattay et al., 2003]. Также Met аллель связан с большей уязвимостью к развитию утомления при продолжительной работе [Lim et al., 2012]. Полиморфизм гена COMT проявляется и в параметрах ЭЭГ: для здоровых мужчин-гомозигот Val/Val пиковая частота альфа-ритма в среднем на 1.4 Гц медленнее, чем у Met/Met, и это различие устойчиво к воздействию депривации сна или модафинила. Кроме того, у гомозигот меньше активности в диапазоне 11–13 Гц как в бодрствовании, так и во всех стадиях сна [Bodenmann et al., 2009].

#### **Роль генов серотонинергической системы мозга в формировании индивидуальных особенностей работоспособности**

Транспортер серотонина 5-HTTLR — ключевой регулятор серотонинергической передачи. Его ген — SLC6A4 — один из оказавшихся в фокусе внимания исследователей. Обнаруженный в нем полиморфизм еще с 1990-х годов ассоциируют с индивидуальной вариативностью связанных с тревожностью черт [Lesch et al., 1996], впоследствии показана его связь со всем спектром тревожных, агрессивных и депрессивных реакций на стресс [Caspi et al., 2010; Simons et al., 2011]. Мета-анализ показал ассоциацию этого полиморфизма с уровнем невротизма; результаты по связи полиморфизма и потребности избегать ущерба



не так значимы и неоднозначны [Katsuragi et al., 1999; Sen et al., 2004]. Исследования связи этого полиморфизма и агрессии и антисоциального поведения давали смешанные результаты, но по общему анализу можно заключить, что в данном случае значительную роль играет взаимодействие генов и среды. Носители короткого аллеля являются группой риска: они более чувствительны к негативному влиянию среды и агрессивной, тревожной и депрессивной реакции на него [Caspi et al., 2010; Simons et al., 2011]. Короткий и длинный аллели в данном случае относятся к 2 вариантам VNTR в промоторе гена: 14 и 16 повторов по 22 пары нуклеотидов. Короткий аллель связан с меньшей доступностью транспортера серотонина, приводящей к описанным поведенческим проявлениям [Lesch et al., 1996]. Они обусловлены отличиями в нейрональных ансамблях, связанных с реакцией на стресс и угрозу, а также усиленной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на стресс. В результате этот полиморфизм связывается с реакцией на стрессорирующие и травмирующие события и депрессивной реакцией на стресс [Caspi et al., 2010; Ebstein, 2006].

#### **Влияние хронотипа человека на его работоспособность**

В современном мире доля людей, испытывающих хронический недостаток сна, продолжает расти. Этому способствует современный образ жизни: длительный рабочий день, долгая дорога между работой и домом, посменная работа и привычка к длительной вечерней активности. При этом сон как биологический императив невозможно бесконечно игнорировать или полноценно заменить чем-то другим. Выраженность негативных эффектов хронической депривации сна обладает высокой и стабильной индивидуальной вариабельностью, что предполагает вклад в нее генетических факторов [Bliese et al., 2006; Spaeth et al., 2012; Van Dongen et al., 2003]. Определение биологических (и в том числе генетических) маркеров устойчивости к ограничению сна является важным этапом на пути к компенсации негативного влияния социальных факторов на здоровье и эффективность деятельности человека.

Циркадианный процесс, регулирующий уровень бодрствования человека, проявляется как осцилляции уровня сонливости с пе-

риодом около 24 часов. Структура и тонкости работы молекулярных механизмов, обеспечивающих работу биологических часов ранее были хорошо описаны в иных источниках [Ковальзон, 2012; Takahashi et al., 2008].

Исследования последнего десятилетия выявили, что ряд полиморфизмов генов, вовлеченных в молекулярный механизм работы биологических часов, связан с хронотипами (“совы” и “жаворонки”), нарушениями сна и динамикой сонливости и работоспособности в течение дня, а также устойчивостью к депривации сна [Dijk, Archer, 2010; Goel et al., 2009; Hamet, Tremblay, 2006]. Понимание генетических основ вариабельности хронотипа, специфики работоспособности людей с различными хронотипами в течение дня может сыграть важную роль в психологии труда и формировании оптимального рабочего расписания.

Для практического применения важно наличие достаточно быстрого метода определения хронотипа. К настоящему времени получил широкое распространение Мюнхенский опросник хронотипа (MCTQ). Он валидирован относительно появившегося ранее и менее подробного опросника Хорне-Остберга (MEQ) [Allebrandt, Roenneberg, 2008; Roenneberg et al., 2007]. В целом, исследования хронотипа на больших группах показывают, что он зависит от пола и возраста, а также расписания работы [Allebrandt, Roenneberg, 2008; Paine et al., 2006; Roenneberg et al., 2007].

Современные исследования показали возможность проведения простой оценки индивидуальной длительности циркадианного периода. Она возможна благодаря единому ритму работы молекулярных часов в большинстве тканей млекопитающих. Это позволяет исследовать особенности биологических часов человека, используя его фибробласты [Pagani et al., 2010].

Наибольший интерес в контексте профессиональной деятельности в настоящий момент представляет ген компонента молекулярных часов *PER3* и его полиморфизмы. Первой была обнаружена связь двух миссенс мутаций этого гена с достаточно редким синдромом “совы” (delayed sleep phase syndrome, DSPS) [Ebisawa et al., 2001]. Последующие исследования показали, что для этого гена характерны 2 распространенных полиморфизма: в кодирующей области гена содержится локус с варьирующимся числом tandemных

повторов (VNTR), в котором мотив, кодирующий 18 аминокислот, может повторяться 4 (*PER3*<sup>4</sup>) или 5 раз (*PER3*<sup>5</sup>). Этот полиморфизм связан с общими диурнальными предпочтениями. В европейской и японской популяциях длинный аллель связывают с утренним типом, а короткий — с вечерним [Archer et al., 2003; Ebisawa et al., 2001]. Те же результаты по хронотипам были получены и в бразильском исследовании, однако в нем длинный аллель ассоциировался с DSPS [Pereira et al., 2005]. Это указывает на важность исследований в различных этнических популяциях и необходимости проверки обнаруживаемых связей.

Наиболее ярко различия выявляются при сравнении гомозигот *PER3*<sup>4/4</sup> и *PER3*<sup>5/5</sup>. Увеличение доли фазы парадоксального сна, а также более выраженная медленноволновая активность ЭЭГ в медленноволновом сне и альфа- и тета-активность в ЭЭГ бодрствования характерны для гомозигот по длинному аллелю по сравнению с гомозиготами по короткому аллелю. В контексте профессиональной деятельности интерес представляет меньшая устойчивость к продолжительной депривации сна у испытуемых с *PER3*<sup>5/5</sup> [Viola et al., 2007]. Когнитивный дефицит в ранние утренние часы после депривации ночного сна выражен у них значительно сильнее, чем у гомозигот *PER3*<sup>4/4</sup> [Groeger et al., 2008]. Однако, согласно проведенным исследованиям, этот полиморфизм не оказывает влияния на чувствительность к хроническому ограничению сна: наблюдаемые нейроповеденческие изменения одинаковы для обоих аллелей [Goel et al., 2009; Goel, Dinges, 2012]. Кроме того, на выраженность эффектов этого полиморфизма влияет и возраст — в наибольшей степени связь между данным VNTR и диурнальными предпочтениями проявляется у молодых людей 18–29 лет [Jones et al., 2007].

Вклад вариабельности генов молекулярных часов в особенности регуляции ритмов сна и бодрствования не ограничивается описанным VNTR. В новом исследовании, проведенном в Колумбии, была обнаружена связь подшкалы “утреннего типа” в комплексном опроснике утреннего типа (Composite scale of morningness, CSM) с полиморфизмом rs2640909 гена *PER3*. Кроме того, подшкала “утренняя активация” оказалась связана с полиморфизмом другого часового гена — *PER2* rs934945 [Ojeda et al., 2013]. Эти

новые данные ждут подтверждения в других популяциях.

В исследованиях связи хронотипа, работоспособности и часовых генов нельзя забывать, что циркадианная регуляция сна и бодрствования сама по себе комплексный процесс. На хронотип влияют не только компоненты молекулярного осциллятора — основы работы биологических часов. Осциллятор подвержен воздействию множества факторов: от освещения до качества и количества предшествовавшего сна. Кроме того, выходной сигнал осциллятора и чувствительность к нему тоже находятся под генетическим контролем. Поэтому при исследовании роли одиночных полиморфизмов в формировании сложных признаков всегда следует помнить о наличии сложных генетических сетей взаимодействия и учитывать их при интерпретации результатов [Ковальзон, 2012; Allebrandt, Roenneberg, 2008]. Это проявляется, например, в современных полногеномных исследованиях: компонент наследуемости есть в таких аспектах, как длительность, время начала и качество сна, но пока масштабные исследования ОНП не дают статистически значимых результатов, хотя и указывают на потенциальные гены-кандидаты [Byrne et al., 2013].

#### Индивидуальные различия в чувствительности к депривации сна

Недостаточный уровень бодрствования, сонливость и сопровождающий их дефицит внимания являются важными факторами риска при выполнении работы, требующей постоянной сосредоточенности и внимания. Сонливость во время работы вызывается длительной непрерывной деятельностью и необходимостью работать в ночное время или посменно, без согласования с суточными ритмами организма, а также длительным непрерывным бодрствованием или хроническим недостатком сна.

При этом выраженность эффектов депривации или ограничения сна может быть индивидуальна. При исследованиях индивидуальных различий в нарушениях нейроповеденческих функций было обнаружено, что эти различия систематичны и стабильны. Депривация сна независимо влияет на субъективное восприятие уровня бодрствования и его объективный уровень, то есть ее негативное влияние на качество выполняемой деятельности может не осознаваться [Leproult

et al., 2003]. Индивидуальная вариабельность по этому признаку превышала внутрииндивидуальные различия, обусловленные качеством предыдущего сна [Van Dongen et al., 2004]. Генетические исследования показали, что существует целый ряд генов-биомаркеров устойчивости к депривации сна. К ним относится часовой ген *PER3* [Groeger et al., 2008; Viola et al., 2007], аллель *DQB1\*0602* главного комплекса гистосовместимости [Goel, Dinges, 2011]. Кроме того, средняя длительность сна также находится под генетическим контролем. Обнаруженный в полногеномном исследовании и проверенный в независимой выборке полиморфизм в гене рецептора нейропептида S (*NPSR1*) rs324981 оказался связан с длительностью сна. Носители более редкого T аллеля спят значительно меньше, чем носители преобладающего A аллеля [Spada et al., 2014].

Особенно актуальна проблема сниженного уровня бодрствования и негативного влияния недостаточного сна для людей, чья профессиональная деятельность требует поддержания постоянной бдительности и отслеживания изменений в окружающей ситуации, например, водителей. Связанная с сонливостью неспособность вовремя отреагировать на изменившиеся дорожные условия может привести к аварии, и поэтому высокий и постоянно поддерживаемый уровень бдительности является важным качеством профессионального водителя [Дорохов, 2013].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возвращаясь к началу статьи, можно сказать, что профессиональные качества человека, связанные с чертами его характера, психофизиологическими особенностями, реакцией на неблагоприятные условия, в том числе обусловлены и его генами. Генетические полиморфизмы во взаимодействии с окружающей средой формируют тонкие индивидуальные отличия в работе головного мозга.

Современные исследования сталкиваются с проблемой недостаточности информации о функциях тех или иных генов, несовершенством современных методов психометрии, проблемой “исчезнувшей наследственности”, взаимодействия генов и среды, а также между генами, сложностями в статистическом анализе. Но несмотря на это, уже сейчас можно сказать, что вариабельность ряда индивидуальных характеристик можно частич-

но объяснить полиморфизмами генов. К ним относятся скорость и эффективность принятия решений при стрессе, обеспечиваемые контролирующими функциями префронтальной коры и качеством рабочей памяти, агрессия, импульсивность, тревожность и эмоциональная реакция на стресс, чувствительность к депривации сна, хронотип. Все эти психологические и когнитивные факторы могут влиять в том числе и на работоспособность человека, скорость и качество его профессиональной деятельности.

“Высокая работоспособность” — сложный феномен, формируемый оптимальным взаимодействием человека, его врожденных и приобретенных особенностей; социальных условий и реакций на них; окружающей среды. Для различных типов трудовой деятельности ключевые роли могут играть разные индивидуальные особенности, поэтому можно говорить о существовании ряда факторов, способных повлиять на качество человека как работника, но в практических аспектах всегда надо учитывать конкретный контекст и соответствующие ему сложности и требования.

Продолжается активный поиск все новых генетических маркеров индивидуальных психофизиологических особенностей. В целом, психогенетический подход помогает лучше понять специфику поведения человека в повседневной жизни и профессиональной деятельности и лучше прогнозировать его индивидуальные реакции. В перспективе, анализ генетических маркеров может стать полезным при профессиональном отборе и обучении, снизить риски и улучшить индивидуальную отдачу в процессе труда.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда №12-06-00927а.

Авторы выражают благодарность за консультации по вопросам психогенетики доктора психологических наук, проф. С.Б. Малых, Психологический институт РАО.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белова А.П., Малых С.Б. Природа индивидуальных различий рабочей памяти. Теоретическая и экспериментальная психология. 2013. 4(2): 54–64.
- Голимбет В.Е., Гриценко И.К., Алфимова М.В., Эбштейн Р.П. Полиморфные маркеры промоторного участка гена дофамина рецептора D4 и черты темперамента у психически здоровых лю-

- дей из русской популяции. *Генетика*. 2005. 41(7): 966–972.
- Дорохов В.Б.* Сомнология и безопасность профессиональной деятельности *Журн. высш. нерв. деят.* 2013. 63(1): 33–47.
- Зорина З.А., Полетаева И.И., Резникова Ж.И.* Основы этологии и генетики поведения. М.: Высшая школа, 2002. 384 с.
- Ковальзон В.М.* Основы сомнологии: физиология и нейробиология цикла “бодрствование–сон”. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 242 с.
- Ковас Ю.В., Тихомирова Т.Н., Малых С.Б.* Проблема стабильности и изменчивости общих способностей в психогенетике. *Вопросы психологии*. 2011(6): 67–77.
- Малых С.Б., Егорова М.С., Мешкова Т.А.* Психогенетика: Учебник для вузов. СПб: Питер, 2008а. 1: 408 с.
- Малых С.Б., Егорова М.С., Мешкова Т.А.* Психогенетика: Учебник для вузов. СПб: Питер. 2008б. 2: 336 с.
- Малых С.Б., Тихомирова Т.Н., Ковас Ю.В.* Индивидуальные различия в способностях к обучению: возможности и перспективы психогенетических исследований. *Вопросы образования*. 2012(4): 186–199.
- Alexander J.K., Hillier A., Smith R.M., Tivarus M.E., Beversdorf D.Q.* Beta-adrenergic modulation of cognitive flexibility during stress. *J. Cogn. Neurosci.* 2007. 19(3): 468–78.
- Allebrandt K.V., Roenneberg T.* The search for circadian clock components in humans: new perspectives for association studies. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2008. 41(8): 716–21.
- Archer S.N., Robilliard D.L., Skene D.J., Smits M., Williams A., Arendt J. von Schantz M.* A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*. 2003. 26(4): 413–5.
- Arnsten A.F.* Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Rev. Neuroscience*. 2009. 10(6): 410–422.
- Asghari V., Sanyal S., Buchwaldt S., Paterson A., Jovanovic V., Van Tol H.H.* Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J. Neurochem.* 1995. 65(3): 1157–65.
- Benjamin J., Li L., Patterson C., Greenberg B.D., Murphy D.L., Hamer D.H.* Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat. Genet.* 1996. 12(1): 81–84.
- Birnbaum S., Gobeske K.T., Auerbach J., Taylor J.R., Arnsten A.F.* A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1-adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry*. 1999. 46(9): 1266–74.
- Blasi G., Lo Bianco L., Taurisano P., Gelao B., Romano R., Fazio L., Papazacharias A., Di Giorgio A., Caforio G., Rampino A., Masellis R., Papp A., Ursini G., Sinibaldi L., Popolizio T., Sadee W., Bertolino A.* Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans. *J. Neurosci.* 2009. 29(47): 14812–9.
- Bliese P.D., Wesensten N.J., Balkin T.J.* Age and individual variability in performance during sleep restriction. *J. Sleep Res.* 2006. 15(4): 376–85.
- Bodenmann S., Rusterholz T., Durr R., Stoll C., Bachmann V., Geissler E., Jaggi-Schwarz K., Landolt H.P.* The functional Val158Met polymorphism of COMT predicts interindividual differences in brain alpha oscillations in young men. *J. Neurosci.* 2009. 29(35): 10855–62.
- Burgess J.D., Pedraza O., Graff-Radford N.R., Hirpa M., Zou F., Miles R., Nguyen T., Li M., Lucas J.A., Ivnik R.J., Crook J., Pankratz V.S., Dickson D.W., Petersen R.C., Younkin S.G., Ertekin-Taner N.* Association of common KIBRA variants with episodic memory and AD risk. *Neurobiol. Aging*. 2011. 32(3): 557 e1–9.
- Byrne E.M., Gehrman P.R., Medland S.E., Nyholt D.R., Heath A.C., Madden P.A., Hickie I.B., Van Duijn C.M., Henders A.K., Montgomery G.W., Martin N.G., Wray N.R.* A genome-wide association study of sleep habits and insomnia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr Genet.* 2013. 162B(5): 439–51.
- Caspi A., Hariri A.R., Holmes A., Uher R., Moffitt T.E.* Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am. J. Psychiatry*. 2010. 167(5): 509–27.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science Signaling*. 2003. 301(5631): 386.
- Chabris C.F., Lee J.J., Benjamin D.J., Beauchamp J.P., Glaeser E.L., Borst G., Pinker S., Laibson D.I.* Why it is hard to find genes associated with social science traits: theoretical and empirical considerations. *Am. J. Public Health*. 2013. 103 Suppl 1: S152–66.
- Chen J., Lipska B.K., Halim N., Ma Q.D., Matsumoto M., Melhem S., Kolachana B.S., Hyde T.M., Herman M.M., Apud J., Egan M.F., Kleinman J.E., Weinberger D.R.* Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet.* 2004. 75(5): 807–21.
- Congdon E., Canli T.* A neurogenetic approach to impulsivity. *J. Pers.* 2008. 76(6): 1447–84.
- Congdon E., Lesch K.P., Canli T.* Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr Genet.* 2008. 147B(1): 27–32.

- Dijk D.J., Archer S.N.* PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis. *Sleep. Med. Rev.* 2010. 14(3): 151–60.
- Docherty S.J., Davis O., Kovas Y., Meaburn E.L., Dale P.S., Petrill S.A., Schalkwyk L., Plomin R.* A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability. *Genes, Brain and Behavior.* 2010. 9(2): 234–247.
- Ebisawa T., Uchiyama M., Kajimura N., Mishima K., Kamei Y., Katoh M., Watanabe T., Sekimoto M., Shibui K., Kim K., Kudo Y., Ozeki Y., Sugishita M., Toyoshima R., Inoue Y., Yamada N., Nagase T., Ozaki N., Ohara O., Ishida N., Okawa M., Takahashi K., Yamauchi T.* Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep.* 2001. 2(4): 342–6.
- Ebstein R.P.* The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Mol. Psychiatry.* 2006. 11(5): 427–45.
- Ebstein R.P., Novick O., Umansky R., Priel B., Osher Y., Blaine D., Bennett E.R., Nemanov L., Katz M., Belmaker R.H.* Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat. Genet.* 1996. 12(1): 78–80.
- Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicott J.H., Mazzanti C.M., Straub R.E., Goldman D., Weinberger D.R.* Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001. 98(12): 6917–22.
- El-Hage W., Phillips M.L., Radua J., Gohier B., Zelaya F.O., Collier D.A., Surguladze S.A.* Genetic modulation of neural response during working memory in healthy individuals: interaction of glucocorticoid receptor and dopaminergic genes. *Mol. Psychiatry.* 2013. 18(2): 174–82.
- Fazio L., Blasi G., Taurisano P., Papazacharias A., Romano R., Gelao B., Ursini G., Quarto T., Lo Bianco L., Di Giorgio A., Mancini M., Papolizio T., Rubini G., Bertolino A.* D2 receptor genotype and striatal dopamine signaling predict motor cortical activity and behavior in humans. *Neuroimage.* 2011. 54(4): 2915–21.
- Garcia-Garcia M., Barcelo F., Clemente I.C., Escera C.* COMT and ANKK1 gene-gene interaction modulates contextual updating of mental representations. *Neuroimage.* 2011. 56(3): 1641–7.
- Goel N., Banks S., Mignot E., Dinges D.F.* PER3 polymorphism predicts cumulative sleep homeostatic but not neurobehavioral changes to chronic partial sleep deprivation. *PLoS One.* 2009. 4(6): e5874.
- Goel N., Dinges D.F.* Behavioral and genetic markers of sleepiness. *J. Clin. Sleep. Med.* 2011. 7(5 Suppl): S19–21.
- Goel N., Dinges D.F.* Predicting Risk in Space: Genetic Markers for Differential Vulnerability to Sleep Restriction. *Acta Astronaut.* 2012. 77: 207–213.
- Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T., Coppola R., Wicckert T., Kolachana B.S., Goldman D., Weinberger D.R.* Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. 60(9): 889–96.
- Goldman-Rakic P.S.* The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1996. 351(1346): 1445–53.
- Groeger J.A., Viola A.U., Lo J.C., von Schantz M., Archer S.N., Dijk D.-J.* Early morning executive functioning during sleep deprivation is compromised by a PERIOD3 polymorphism. *Sleep.* 2008. 31(8): 1159.
- Hamet P., Tremblay J.* Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. *Metabolism.* 2006. 55(10 Suppl 2): S7–12.
- Heinz A., Smolka M.N.* The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev. Neurosci.* 2006. 17(3): 359–67.
- Jones K.H., Ellis J., Von Schantz M., Skene D.J., Dijk D.J., Archer S.N.* Age-related change in the association between a polymorphism in the PER3 gene and preferred timing of sleep and waking activities. *J. Sleep. Research.* 2007. 16(1): 12–16.
- Katsuragi S., Kunugi H., Sano A., Tsutsumi T., Isogawa K., Nanko S., Akiyoshi J.* Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol. Psychiatry.* 1999. 45(3): 368–70.
- Krämer U.M., Cunillera T., Càmarà E., Marco-Pallarés J., Cucurell D., Nager W., Bauer P., Schüle R., Schöls L., Rodríguez-Fornells A.* The impact of catechol-O-methyltransferase and dopamine D4 receptor genotypes on neurophysiological markers of performance monitoring. *The J. Neuroscience.* 2007. 27(51): 14190–14198.
- Laakso A., Pohjalainen T., Bergman J., Kajander J., Haaparanta M., Solin O., Syvälahti E., Hietala J.* The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenetics and genomics.* 2005. 15(6): 387–391.
- Lachman H.M., Morrow B., Shprintzen R., Veit S., Parsia S.S., Faedda G., Goldberg R., Kucherlapati R., Papolos D.F.* Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996a. 67(5): 468–72.
- Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M.* Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics.* 1996b. 6(3): 243–50.
- Lee H.-J., Lee H.-S., Kim Y.-K., Kim L., Lee M.S., Jung I.-K., Suh K.-Y., Kim S.* D2 and D4 dopamine receptor gene polymorphisms and personality traits in a young Korean population. *American J. Med.*

- Genet. Part B. Neuropsychiatric Genetics. 2003. 121B(1): 44–49.
- Leprout R., Colechia E.F., Berardi A.M., Stickgold R., Kosslyn S.M., Van Cauter E.* Individual differences in subjective and objective alertness during sleep deprivation are stable and unrelated. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003. 284(2): R280–90.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Muller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996. 274(5292): 1527–31.
- Li D., Sham P.C., Owen M.J., He L.* Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human molecular genetics.* 2006. 15(14): 2276–2284.
- Lim J., Ebstein R., Tse C.-Y., Monakhov M., Lai P.S., Dinges D.F., Kwok K.* Dopaminergic Polymorphisms Associated with Time-on-Task Declines and Fatigue in the Psychomotor Vigilance Test. *PLoS One.* 2012. 7(3): e33767.
- Luciano M., Huffman J.E., Arias-Vasquez A., Vinkhuyzen A.A., Middeldorp C.M., Giegling I., Payton A., Davies G., Zgaga L., Janzing J., Ke X., Galestoot T., Hartmann A.M., Ollier W., Tenesa A., Hayward C., Verhagen M., Montgomery G.W., Hottenga J.J., Konte B., Starr J.M., Vitart V., Vos P.E., Madden P.A., Willemsen G., Konnerth H., Horan M.A., Porteous D.J., Campbell H., Vermeulen S.H., Heath A.C., Wright A., Polasek O., Kovacevic S.B., Hastie N.D., Franke B., Boomsma D.I., Martin N.G., Rujescu D., Wilson J.F., Buitelaar J., Pendleton N., Rudan I., Deary I.J.* Genome-wide association uncovers shared genetic effects among personality traits and mood states. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2012. 159B(6): 684–95.
- Malykh S.B., Iskoldsky N.V., Gindina E.D.* Genetic analysis of IQ in young adulthood: a Russian twin study. *Personality and Individual Differences.* 2005. 38(6): 1475–1485.
- Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J., Goldstein D.B., Hindorf L.A., Hunter D.J., McCarthy M.I., Ramos E.M., Cardon L.R., Chakravarti A.* Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009. 461(7265): 747–753.
- Mattay V.S., Goldberg T.E., Fera F., Hariri A.R., Tessitore A., Egan M.F., Kolachana B., Callicott J.H., Weinberger D.R.* Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003. 100(10): 6186–91.
- Mayeux R.* Mapping the new frontier: complex genetic disorders. *J. Clinical Investigation.* 2005. 115(6): 1404–1407.
- McCarthy M.I., Abecasis G.R., Cardon L.R., Goldstein D.B., Little J., Ioannidis J.P., Hirschhorn J.N.* Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat. Rev. Genetics.* 2008. 9(5): 356–369.
- Moffitt T.E., Caspi A., Rutter M.* Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Archives of general psychiatry,* 2005. 62(5): 473.
- Murphy B.L., Arnsten A.F., Goldman-Rakic P.S., Roth R.H.* Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1996. 93(3): 1325–9.
- Nyberg L., Andersson M., Kauppi K., Lundquist A., Persson J., Pudas S., Nilsson L.G.* Age-related and Genetic Modulation of Frontal Cortex Efficiency. *J. Cogn. Neurosci.* 2013.
- Ojeda D.A., Perea C.S., Nino C.L., Gutierrez R.M., Lopez-Leon S., Arboleda H., Camargo A., Adan A., Forero D.A.* A novel association of two non-synonymous polymorphisms in PER2 and PER3 genes with specific diurnal preference subscales. *Neurosc. Lett.* 2013. 553: 52–6.
- Pagani L., Semenova E.A., Moriggi E., Revell V.L., Hack L.M., Lockley S.W., Arendt J., Skene D.J., Meier F., Izakovic J.* The physiological period length of the human circadian clock in vivo is directly proportional to period in human fibroblasts. *PLoS One.* 2010. 5(10): e13376.
- Paine S.J., Gander P.H., Travier N.* The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30–49 years). *J. Biol. Rhythms.* 2006. 21(1): 68–76.
- Papassotiropoulos A., Stefanova E., Vogler C., Gschwind L., Ackermann S., Spalek K., Rasch B., Heck A., Aerni A., Hanser E., Demougin P., Huynh K.D., Luechinger R., Klarhofer M., Novakovic I., Kostic V., Boesiger P., Scheffler K., de Quervain D.J.* A genome-wide survey and functional brain imaging study identify CTNBL1 as a memory-related gene. *Mol. Psychiatry.* 2013. 18(2): 255–63.
- Papassotiropoulos A., Stephan D.A., Huentelman M.J., Hoerndli F.J., Craig D.W., Pearson J.V., Huynh K.D., Brunner F., Corneveaux J., Osborne D., Wollmer M.A., Aerni A., Coluccia D., Hanggi J., Mondadori C.R., Buchmann A., Reiman E.M., Caselli R.J., Henke K., de Quervain D.J.* Common Kibra alleles are associated with human memory performance. *Science.* 2006. 314(5798): 475–8.
- Parasuraman R.* Assaying individual differences in cognition with molecular genetics: theory and application. *Theoretical Issues in Ergonomics Science.* 2009. 10(5): 399–416.
- Parasuraman R., Jiang Y.* Individual differences in cognition, affect, and performance: behavioral, neuroimaging, and molecular genetic approaches. *Neuroimage.* 2012. 59(1): 70–82.
- Pecina M., Mickey B.J., Love T., Wang H., Langenecker S.A., Hodgkinson C., Shen P.H., Villafuerte S., Hsu D., Weisenbach S.L., Stohler C.S., Goldman D., Zubieta J.K.* DRD2 polymorphisms modulate reward and emotion processing, dopamine neurotransmission and openness to experience. *Cortex.* 2013. 49(3): 877–90.

- Pereira D.S., Tufik S., Louzada F.M., Benedito-Silva A.A., Lopez A.R., Lemos N.A., Korczak A.L., D'Almeida V., Pedrazzoli M.* Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? *Sleep*. 2005. 28(1): 29–32.
- Plomin R., Crabbe J.* DNA. *Psychological bulletin*. 2000. 126(6): 806.
- Raskind M.A., Peskind E.R., Kanter E.D., Petrie E.C., Radant A., Thompson C.E., Dobie D.J., Hoff D., Rein R.J., Straits-Troster K., Thomas R.G., McFall M.M.* Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*. 2003. 160(2): 371–3.
- Richter A., Richter S., Barman A., Soch J., Klein M., Assmann A., Libeau C., Behnisch G., Wustenberg T., Seidenbecher C.I., Schott B.H.* Motivational salience and genetic variability of dopamine D2 receptor expression interact in the modulation of interference processing. *Front. Hum. Neurosci*. 2013. 7: 250.
- Roenneberg T., Kuehnle T., Juda M., Kantermann T., Allebrandt K., Gordijn M., Merrow M.* Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep. Med. Rev*. 2007. 11(6): 429–38.
- Sawaguchi T., Goldman-Rakic P.S.* D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*. 1991. 251(4996): 947–50.
- Schaper K., Kolsch H., Popp J., Wagner M., Jessen F.* KIBRA gene variants are associated with episodic memory in healthy elderly. *Neurobiol. Aging*. 2008. 29(7): 1123–5.
- Sen S., Burmeister M., Ghosh D.* Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet*. 2004. 127B(1): 85–9.
- Simons R.L., Lei M.K., Beach S.R., Brody G.H., Philibert R.A., Gibbons F.X.* Social Environmental Variation, Plasticity Genes, and Aggression: Evidence for the Differential Susceptibility Hypothesis. *Am. Sociol. Rev*. 2011. 76(6): 833–912.
- Spada J., Sander C., Burkhardt R., Hantzsch M., Mergl R., Scholz M., Hegerl U., Hensch T.* Genetic association of objective sleep phenotypes with a functional polymorphism in the neuropeptide S receptor gene. *PLoS One*. 2014. 9(6): e98789.
- Spaeth A.M., Goel N., Dinges D.F.* Managing neurobehavioral capability when social expediency trumps biological imperatives. *Prog. Brain Res*. 2012. 199: 377–98.
- Stelzel C., Basten U., Montag C., Reuter M., Fiebach C.J.* Effects of dopamine-related gene-gene interactions on working memory component processes. *Eur J. Neurosci*. 2009. 29(5): 1056–63.
- Stelzel C., Basten U., Montag C., Reuter M., Fiebach C.J.* Frontostriatal involvement in task switching depends on genetic differences in d2 receptor density. *J. Neurosci*. 2010. 30(42): 14205–12.
- Stranger B.E., Stahl E.A., Raj T.* Progress and promise of genome-wide association studies for human complex trait genetics. *Genetics*. 2011. 187(2): 367–383.
- Takahashi J.S., Hong H.K., Ko C.H., McDearmon E.L.* The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat. Rev. Genet*. 2008. 9(10): 764–75.
- Van Dongen H.P., Baynard M.D., Maislin G., Dinges D.F.* Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep*. 2004. 27(3): 423–33.
- Van Dongen H.P., Maislin G., Mullington J.M., Dinges D.F.* The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003. 26(2): 117–26.
- Viola A.U., Archer S.N., James L.M., Groeger J.A., Lo J.C., Skene D.J., von Schantz M., Dijk D.J.* PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance. *Curr. Biol*. 2007. 17(7): 613–8.
- Yang J., Lee S.H., Goddard M.E., Visscher P.M.* GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *The American J. Human Genetics*. 2011. 88(1): 76–82.
- Zahrt J., Taylor J.R., Mathew R.G., Arnsten A.F.* Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J. Neurosci*. 1997. 17(21): 8528–35.