

Полиморфизм гена трегалазы (*TREH*) у коренного населения Сибири

Б.А. Малярчук , М.В. Деренко

Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

Дефицит некоторых углеводов в традиционной диете коренного населения Крайнего Севера способствовал высокой распространенности в популяциях неактивных вариантов генов, кодирующих, например, амилазу (ген *AMY2A*) и сахаразу-изомальтазу (ген *SI*). Одним из малоусваиваемых коренными жителями Крайнего Севера дисахаридов является трегалоза, которая содержится в водорослях, высших грибах, лишайниках и некоторых высших растениях. В настоящей работе исследован полиморфизм гена *TREH* в популяциях Сибири. Этот ген кодирует трегалазу – фермент, расщепляющий трегалозу. Анализ экзомного полиморфизма показал наличие в популяциях семи гаплотипов гена *TREH*. Три из них определяются вариантом rs2276064-A, который ассоциируется с самой низкой активностью трегалазы. Максимальная частота гаплотипов этой группы наблюдается в выборках коренного населения Северо-Восточной Азии (около 60%), в популяциях других регионов Сибири ее частота составляет 30–40%. Таким образом, высокая частота варианта rs2276064-A, ассоциирующегося с малоактивной трегалазой, объясняет, почему коренные северяне избегают пищи, содержащей трегалозу. Предполагается, что увеличению частоты этого варианта в популяциях Северо-Востока Азии мог способствовать дрейф генов, действующий в популяциях малой эффективной численности. Однако не исключено, что искусственно вызванный дефицит трегалозы в пище коренных народов Крайнего Севера (вследствие традиции отказа от грибов) также мог стать причиной увеличения частоты малоактивной трегалазы при условии, что эта традиция существует у жителей Крайнего Севера на протяжении многих поколений.

Ключевые слова: ген *TREH*; экзом; однонуклеотидные полиморфизмы; популяции человека; Сибирь; адаптивная эволюция.

Polymorphism of the trehalase gene (*TREH*) in native populations of Siberia

B.A. Malyarchuk , M.V. Derenko

Institute of Biological Problems of the North FEB RAS,
Magadan, Russia

Deficiency of some carbohydrates in the traditional diet of native populations of the Far North contributed to a high population prevalence of inactive variants of genes encoding, for example, amylase (*AMY2A* gene) and sucrase-isomaltase (*SI* gene). Trehalose, which is found in algae, higher fungi, lichens and some higher plants, is another of the disaccharides, poorly digested by native people of the Far North. Here, in native populations of Siberia, we studied the polymorphism of the *TREH* gene, which encodes trehalase, an enzyme that cleaves trehalose. The analysis of exome polymorphism showed the presence of seven haplotypes of the *TREH* gene in the population. Three of them are determined by the variant rs2276064-A, which is associated with the lowest activity of trehalase. The maximum frequency of this group of haplotypes is observed in the samples of native populations of Northeast Asia (about 60%), in the remaining samples of the Siberian populations, its frequency is 30–40%. Thus, the high frequency of variant rs2276064-A, associated with a low-activity trehalase, explains why Northern aboriginal peoples avoid food containing trehalose. It is assumed that the increase in the frequency of this variant in the populations of Northeast Asia can have been facilitated by gene drift acting in populations of a small effective size. However, it is possible that artificially induced trehalase deficiency in the traditional diet of the indigenous peoples of the Far North (due to the tradition of rejecting fungi) could also cause an increase in the frequency of low-activity trehalase, provided that this tradition has been existing among Northern aboriginal peoples for many generations.

Key words: gene *TREH*; exome; single nucleotide polymorphisms; human populations; Siberia; adaptive evolution.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Малярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм гена трегалазы (*TREH*) у коренного населения Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(8):964-968. DOI 10.18699/VJ17.320

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Polymorphism of the trehalase gene (*TREH*) in native populations of Siberia. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(8):964-968. DOI 10.18699/VJ17.320 (in Russian)

Издвеле диета играла большую роль в жизни людей и направляла эволюцию метаболических путей. Усвоение простых и сложных полисахаридов невозможно без целой системы ферментов и транспортных белков, и любое изменение в диете находит свое отражение в этой системе (Karasov et al., 2011). Один из наиболее известных тому примеров – распространение в популяциях человека генетических вариантов лактазы, метаболизирующих лактозу у взрослых, в связи с распространением молочного животноводства в посленеолитическое время (Tishkoff et al., 2007). Известна также связь копийности гена амилазы слюны *AMY1* с уровнем потребления крахмала: копийность гена *AMY1* тем выше, чем больше крахмала содержится в диете (Perry et al., 2007). Однако наиболее яркие примеры взаимосвязи изменений диеты и частот аллелей генов преподносят исследования коренного населения Крайнего Севера. Так, у эскимосов, чукчей и коряков обнаружена максимальная частота (52 %) делеции гена панкреатической амилазы *AMY2A*, необходимой для расщепления крахмала, а также минимальная копийность этого гена в сочетании с пониженной копийностью гена амилазы слюны *AMY1*. Примерно у 30 % представителей коренного населения Северо-Востока Азии вообще отсутствует ген панкреатической амилазы *AMY2A* (Inchley et al., 2016).

Дефицитом олигосахаридов можно объяснить и высокую распространенность среди коренного населения крайнего севера Азии и Америки делеции динуклеотида AG в локусе rs781470490 гена сахаразы-изомальтазы (*SI*). Так, у канадских эскимосов частота этой делеции составляет 17 % (Marcadier et al., 2015), у эскимосов Гренландии – 39 % (Pedersen et al., 2017). По нашим данным, частота делеции AG в локусе rs781470490 у чукчей составляет 14.3 %, у коряков – 7.3 % и у охотских эвенов – 3.5 % (Малярчук и др., 2017). Делеция в локусе rs781470490 гена *SI* приводит к преждевременной терминации синтеза сахаразы-изомальтазы и, как следствие, к полному отсутствию этого фермента.

Высокая распространенность указанных выше вариантов полиморфизма генов *AMY2A* и *SI* на Северо-Востоке Азии может объясняться дефицитом крахмала и дисахаридов в рационе питания коренного населения в прошлом. Традиционные диеты аборигенов Крайнего Севера включают очень малые количества природных моно- и олигосахаридов, получаемых в основном при потреблении ягод и почек растений (Боринская и др., 2009).

Еще одним из малоусваиваемых коренным населением Арктики дисахаридов является трегалоза. По данным (Kozlov et al., 2005), 10.5 % коренного населения Арктики не усваивают трегалозу, в то время как среди европейцев неусваиваемость этого дисахаридов составляет 0.25–2 %. Трегалоза содержится в водорослях, высших грибах, лишайниках и некоторых высших растениях. Известно, что коренные народы Севера традиционно не едят грибов, объясняя это тем, что грибы – пища северного оленя, а не человека (Боринская и др., 2009). Однако основной причиной отказа от грибов, по всей видимости, является дефицит фермента трегалазы, расщепляющей трегалозу, у многих аборигенов Севера; из-за этого у них возникает боль в животе после употребления грибов в пищу (Arola

et al., 1999; Боринская и др., 2009). Традиция отказа от грибов могла привести к повышению частоты низкоактивной формы трегалазы у коренных жителей Крайнего Севера. Однако дефицит ферментов, метаболизирующих дисахариды, становится проблемой для здоровья коренного населения лишь в наше время, по мере расширения рациона питания аборигенов Севера за счет продуктов, содержащих трегалозу, сахарозу, лактозу и т. д.

О генетических причинах дефицита трегалазы стало известно относительно недавно. В 2013 г. опубликованы результаты исследования полиморфизма гена *TREH*, кодирующего трегалазу, в выборках индейцев пима, различающихся по активности трегалазы в плазме крови (Muller et al., 2013). Оказалось, что из проанализированных авторами вариантов полиморфизма локусов rs2276064, rs117619140, rs558907 и rs10790256 только аллель rs2276064-A достоверно ассоциируется с самой низкой активностью трегалазы: гомозиготам AA соответствовала активность 10.8 единиц фермента, гетерозиготам AG – 20.5, гомозиготам GG – 29.3 единицы активности (Muller et al., 2013). Поскольку популяции коренного населения Сибири ранее не были охвачены исследованиями полиморфизма гена *TREH*, то основной целью настоящей работы является изучение этой проблемы.

Материалы и методы

Секвенирование экзонов и прилегающих нетранслируемых участков генов проводили с помощью системы Agilent SureSelectXT Human All Exon V5+UTRs (Agilent Technologies) на платформе HiSeq 1500 (Illumina, США) для шести образцов ДНК от представителей коренного населения Сибири (3 коряка, 2 эвена и 1 эвенк). В качестве референтной последовательности использовали геномную сборку GRCh37.p13. Аннотацию вариантов полиморфизма производили с помощью сервера SeattleSeq Annotation. В работе анализировали участок хромосомы 11 (между позициями 118528026–118550399) с геном *TREH*, 3'-область которого перекрывается с таковой для гена *PHLDB1*.

В сравнительном анализе использованы также данные о полноэкзомном полиморфизме у представителей коренного населения Северо-Восточной Азии (4 эскимоса, 5 чукчей и 16 коряков) (Clemente et al., 2014). Проанализированы также полные экзоны коренного населения других регионов Сибири: Центральной Сибири (8 эвенов, 13 эвенков, 8 якутов), Южной Сибири (3 тувинца, 2 шорца, 6 алтайцев, 17 бурят, 6 монголов) и Западной Сибири (3 кета, 3 ханта, 3 манси, 3 селькупа, 6 ненцев, 2 нганасана) (Pagani et al., 2016).

Частоту аллелей и соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга рассчитывали с помощью пакета программ Arlequin 3.01 (Excoffier et al., 2007). Для выявления гаплотипов из генотипов с неизвестной гаметной фазой применяли алгоритм ELB (Excoffier et al., 2003) пакета программ Arlequin 3.01. При получении медианных сетей гаплотипов гена *TREH* использовали программу Network 4.6 (www.fluxus-engineering.com).

Результаты и обсуждение

Замена G → A в локусе rs2276064 гена *TREH*, которая, согласно работе (Muller et al., 2013), ассоциируется с самой

Таблица 1. Частота аллеля rs2276064-А гена *TREH* в популяциях человека (в %)

Популяция	Частота rs2276064-А	Источник данных
Восточная Азия (<i>n</i> = 4300)	42.4	База данных ExAC
Северо-Восточная Сибирь (<i>n</i> = 28)	58.9	Clemente et al., 2014; Настоящая работа
Центральная Сибирь (<i>n</i> = 32)	31.3	Pagani et al., 2016; Настоящая работа
Южная Сибирь (<i>n</i> = 34)	32.4	Pagani et al., 2016
Западная Сибирь (<i>n</i> = 20)	40.0	»
Латинская Америка (<i>n</i> = 5784)	29.8	База данных ExAC
Южная Азия (<i>n</i> = 8251)	4.4	»
Европа (<i>n</i> = 33196)	1.9	»
Африка (<i>n</i> = 4860)	0.6	»

Примечание. *n* – размер выборки.

Таблица 2. Полиморфные варианты генов *TREH* и *PHLDB1* у коренного населения Сибири

Нуклеотидная позиция на хромосоме 11, нуклеотидная замена	Идентификатор полиморфизма (0 – новый вариант)	Ген	Локализация сайта, тип аминокислотной замены
118528424, С→Т	rs17748	<i>PHLDB1</i>	3'-область
118528466, Т→G	rs7389	<i>PHLDB1-TREH</i>	3'-область
118529127, G→A	rs7928371	<i>TREH</i>	Gly541Gly
118529388, С→Т	0	<i>TREH</i>	Интрон
118529703, G→A	rs2276064	<i>TREH</i>	Arg486Trp
118530611, Т→С	rs2276065	<i>TREH</i>	Thr389Ala
118531335, Т→С	rs140687140	<i>TREH</i>	Ile339Val
118532376, А→G	rs147473566	<i>TREH</i>	Met196Thr
118534082, С→Т	rs10790256	<i>TREH</i>	Lys52Lys

низкой активностью трегалазы, приводит к аминокислотной замене Arg486Trp. Результаты анализа с помощью программы PolyPhen-2 (Adzhubei et al., 2013) показали, что эта замена сопровождается существенными изменениями физико-химических свойств фермента (индекс PolyPhen = 0.998). Следовательно, можно предположить, что замена Arg486Trp является патологической. Однако в некоторых популяциях мира распространенность аллеля rs2276064-А довольно высока (табл. 1). Так, по данным базы ExAC (<http://exac.broadinstitute.org>), частота этого варианта снижается от 42 % в Восточной Азии до 1.9 % в Европе и 0.6 % в Африке. Полученные нами результаты экзомного генотипирования популяций коренного населения Сибири показали, что в сибирских популяциях частота варианта rs2276064-А составляет 30–40 %, однако на северо-востоке Сибири наблюдается повышение частоты почти до 60 % (см. табл. 1). Таким образом, низкоактивная форма трегалазы с максимальной частотой распространена в популяциях коренного населения Северо-Восточной Азии.

Генотипирование экзонов и прилегающих участков гена *TREH*, включая 3'-область гена *PHLDB1*, у коренного населения Сибири позволило выявить девять полиморфных сайтов, обнаруженных у исследованных индивидов более одного раза (табл. 2). Анализ генотивов, сформированных полиморфными вариантами в этих сайтах, показал наличие семи гаплотипов (табл. 3). Из них пять гап-

лотипов распространены в различных популяциях Сибири довольно равномерно (гаплотипы SQ1-SQ5), два редких гаплотипа обнаружены только в Южной Сибири (SQ6) и Северо-Восточной Сибири (SQ7).

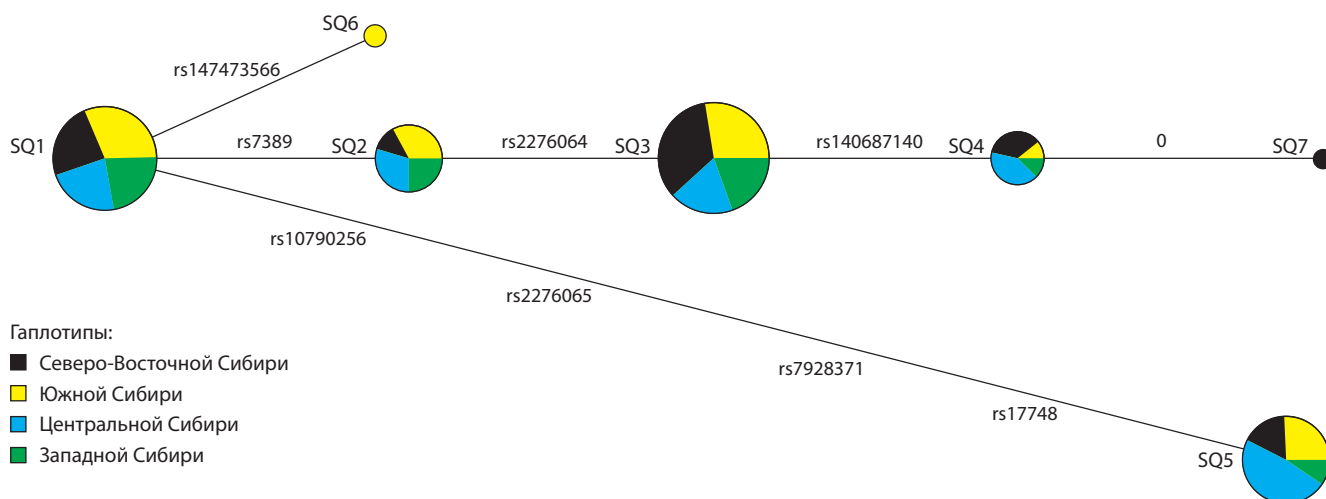
Анализ медианных сетей гаплотипов гена *TREH* в популяциях Сибири выявил, что центральным гаплотипом в сети является SQ1 (рисунок). От него отходит ветвь, сформированная гаплотипами SQ2, SQ3, SQ4 и SQ7. Единственное отличие гаплотипа SQ2 от SQ1 – замена в локусе rs7389, который расположен в нетранслируемой области между генами *PHLDB1* и *TREH*. Предполагается, что эта мутация повреждает сайт связывания с микроРНК, ингибируя тем самым трансляцию белковых продуктов расположенных рядом генов (White et al., 2015). Можно предположить, что уже на данном этапе начинается процесс снижения активности трегалазы. Кроме того, ранее была обнаружена ассоциация между полиморфизмом в локусе rs7389 и ингибированием активации плазминогена типа 1, что может повышать риск сосудистых осложнений и различных тромбозов (White et al., 2015). Следующая мутация появляется в гаплотипе SQ3. Это замена G→A в упомянутом уже локусе rs2276064, которая приводит к снижению активности трегалазы.

Гаплотип SQ4 характеризуется отсутствием варианта rs140687140-С, а гаплотип SQ7, выявленный только у коряков, определяется новым вариантом полиморфизма

Таблица 3. Распространенность гаплотипов гена *TREH* в популяциях Сибири (в %)

№	Гаплотип	Северо-Восточная Сибирь (n = 28)	Центральная Сибирь (n = 32)	Южная Сибирь (n = 34)	Западная Сибирь (n = 20)
SQ1	CTGCGTTAC	26.8	23.4	30.9	35.0
SQ2	CGGCGTTAC	5.4	10.9	13.2	15.0
SQ3	CGGCATTAC	44.6	21.9	29.4	35.0
SQ4	CGGCATCAC	10.7	10.9	4.4	5.0
SQ5	TTACGCTAT	12.5	32.8	17.6	10.0
SQ6	CTGCGTTGC	0	0	4.4	0
SQ7	CGGTATCAC	3.6	0	0	0
Разнообразие, <i>h</i>		0.25 ± 0.16	0.33 ± 0.19	0.26 ± 0.16	0.2 ± 0.13
Количество генотипов		11	12	16	11

Примечание. Последовательность локусов в гаплотипах соответствует таковой в табл. 2.



Медианная сеть гаплотипов гена *TREH* в популяциях Сибири.

Нумерация гаплотипов соответствует таковой в табл. 3. Характеристика полиморфных локусов приводится в табл. 2.

в интроне гена *TREH* (см. табл. 3). В Приложениях 1–3¹ приводятся сведения о распространенности вариантов полиморфизма в локусах rs7389, rs2276064 и rs140687140. Так, вариант rs7389-G довольно широко распространен в различных регионах мира, но максимум частоты (66 %) наблюдается в Северо-Восточной Сибири (см. Приложение 1). Вариант rs2276064-A относится также к числу довольно частых в различных регионах мира, но самые высокие его частоты отмечаются в популяциях Восточной Азии, с максимумом на Северо-Востоке Сибири (см. табл. 1; Приложение 2). Вариант rs140687140-C в региональных группах мира намного более редок: чаще всего он обнаруживается в Восточной Азии (1.6 %), а в остальных регионах его частота ниже 0.1 % (данные базы ExAC). В Сибири наиболее высокие частоты rs140687140-C характерны для коренного населения северо-восточной части региона (16.1 %) (см. Приложение 3).

Следует отметить, что только для локуса rs140687140 в южносибирской выборке наблюдалось достоверное от-

клонение от равновесия Харди–Вайнберга ($p = 0.045$) (см. Приложение 3). В этом случае уровень наблюдаемой гетерозиготности оказался достоверно ниже уровня ожидаемой. Такой результат может быть связан с генетической гетерогенностью южносибирской выборки, представленной коренным населением как Байкальского, так и Алтае-Саянского регионов. Тем не менее для подтверждения отклонения от равновесного распределения частот генотипов необходимо расширение выборок из этих популяций.

Кроме формирующей целую ветвь гаплотипов SQ2, SQ3, SQ4 и SQ7, у коренного населения Сибири присутствует гаплотип SQ5, выявленный в различных сибирских популяциях с частотой от 10 до 32.8 % (см. табл. 3). Этот гаплотип интересен тем, что он отличается от центрального гаплотипа SQ1 заменами сразу в четырех нуклеотидных позициях. По данным «Проекта 1000 геномов» (<http://www.ensembl.org>), гаплотип SQ5 присутствует в различных региональных группах мира. Максимальные частоты наблюдаются в Юго-Восточной Азии (37 %), минимальные – в Африке (3 %), а в Америке, Европе и Восточной Азии его частота составляет примерно 20 %.

¹ Приложения 1–3 см. по адресу: <http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/pict-2017-21/appx16.pdf>

Результаты проведенного исследования показывают, что среди коренного населения Северо-Восточной Азии наблюдаются наиболее высокие частоты (около 60 %) варианта rs2276064-A гена *TREH*, ассоциирующегося с самой низкой активностью трегалазы. Это позволяет понять, почему коренные северяне избегают пищи, содержащей трегалозу, однако не объясняет причин высокой распространенности в популяциях малоактивной трегалазы. Повышенная частота варианта rs2276064-A характерна в целом для населения Восточной Азии (см. табл. 1), и поэтому возможно, что в популяциях коренного населения Северо-Восточной Сибири произошло еще большее увеличение частоты этого варианта в силу случайных причин, связанных с действием дрейфа генов в популяциях малой эффективной численности. Традиция отказа от грибов могла дополнительно снизить давление эволюционных факторов на этот локус и привести к увеличению частоты малоактивной формы трегалазы, особенно если такая традиция существует на протяжении многих поколений.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации». Авторы благодарны докторам Т. Кивисилд (T. Kivisild) и Ф. Клементе (F. Clemente) (Кембриджский университет, Англия) за помощь в работе.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Боринская С.А., Козлов А.И., Янковский Н.К. Гены и традиции питания. Этногр. обозрение. 2009;3:117-137.
- Малыарчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. Частота неактивного варианта сахаразы-изомальтазы у коренного населения Северо-Восточной Азии. Генетика. 2017;53:1109-1111. DOI 10.7868/S0016675817090090.
- Adzhubei I., Jordan D.M., Sunyaev S.R. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. Curr. Protoc. Hum. Genet. 2013;7:Unit7.20. DOI 10.1002/0471142905.hg0720s76.
- Arola H., Koivula T., Karvonen A.L., Jokela H., Ahola T., Isokoski M. Low trehalase activity is associated with abdominal symptoms caused by edible mushrooms. Scand. J. Gastroenterol. 1999;34:898-903. PMID: 10522609.
- Clemente F.J., Cardona A., Inchley C.E., Peter B.M., Jacobs G., Pagani L., Lawson D.J., Antão T., Vicente M., Mitt M., DeGiorgio M., Faltyskova Z., Xue Y., Ayub Q., Szpak M., Mägi R., Eriksson A., Manica A., Raghavan M., Rasmussen M., Rasmussen S., Willerslev E., Vidal-Puig A., Tyler-Smith C., Villems R., Nielsen R., Metspalu M., Malyarchuk B., Derenko M., Kivisild T. A selective sweep on a deleterious mutation in the *CPT1A* gene in Arctic populations. Am. J. Hum. Genet. 2014;95:584-589. DOI 10.1016/j.ajhg.2014.09.016.
- Excoffier L., Laval G., Balding D. Gametic phase estimation over large genomic regions using an adaptive window approach. Hum. Genomics. 2003;1:7-19. DOI 10.1186/1479-7364-1-1-7.
- Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. Evol. Bioinf. Online. 2007;1:47-50. PMID: PMC2658868.
- Inchley C.E., Larbey C.D.A., Shwan N.A.A., Pagani L., Saag L., Antão T., Jacobs G., Hudjashov G., Eichstaedt T., Malyarchuk B., Derenko M., Wee J., Abdullah S., Ricaut F.-X., Mormina M.E., Villems R., Metspalu M., Jones M.K., Armour J.A.L., Kivisild T. Selective sweep on human amylase genes postdates the split with Neanderthals. Sci. Rep. 2016;6:37198. DOI 10.1038/srep37198.
- Karasov W.H., Martinez del Rio C., Caviedes-Vidal E. Ecological physiology of diet and digestive systems. Annu. Rev. Physiol. 2011;73:69-93. DOI 10.1146/annurev-physiol-012110-142152.
- Kozlov A., Vershubsky G., Borinskaya S., Sokolova M., Nuvano V. Activity of disaccharidases in arctic populations: evolutionary aspects disaccharidases in arctic populations. J. Physiol. Anthropol. Appl. Hum. Sci. 2005;24:473-476. DOI 10.2114/jpa.24.473.
- Marcadier J.L., Boland M., Scott C.R., Issa K., Wu Z., McIntyre A.D., Hegele R.A., Geraghty M.T., Lines M.A. Congenital sucrose-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation. Canad. Med. Assoc. J. 2015;187:102-107. DOI 10.1503/cmaj.140657.
- Muller Y.L., Hanson R.L., Knowler W.C., Fleming J., Goswami J., Huang K., Traurig M., Sutherland J., Wiedrich C., Wiedrich K., Mahke D., Ossowski V., Kobes S., Bogardus C., Baier L.J. Identification of genetic variation that determines human trehalase activity and its association with type 2 diabetes. Hum. Genet. 2013;132:697-707. DOI 10.1007/s00439-013-1278-3.
- Pagani L., Lawson D.J., Jagoda E., Mörseburg A., Mitt M., Clemente F., Hudjashov G., DeGiorgio M., Eriksson A., Saag L., Wall J.D., Cardona A., Mägi R., Sayres M.A., Kaewert S., Inchley C., Scheib C.L., Järve M., Karmin M., Jacobs G.S., Antao T., Iliescu F.M., Kushniarevich A., Ayub Q., Tyler-Smith C., Xue Y., Yunusbayev B., Tambets K., Mallick C.B., Saag L., Pocheshkhova E., Andriadze G., Muller C., Westaway M., Lambert D., Zoraqi G., Turdikulova S., Dalimova D., Sabitov Z., Sultana G.N.N., Lachance J., Tishkoff S., Momynaliev K., Isakova J., Damba L.D., Gubina M., Nymadawa P., Evseeva I., Atramentova L., Utevska O., Ricaut F.-X., Brucato N., Sudoyo H., Letellier T., Cox M.P., Barashkov N.A., Skaro V., Mulahasanovic L., Primorac D., Sahakyan H., Mormina M., Eichstaedt C.A., Lichman D.V., Abdullah S., Chaubey G., Wee J.T.S., Mikhailov E., Karunas A., Litvinov S., Khusainova R., Ekomasova N., Akhmetova V., Khidiyatova I., Marjanovic D., Yepiskoposyan L., Behar D.M., Balanovska E., Metspalu A., Derenko M., Malyarchuk B., Voevoda M., Fedorova S.A., Osipova L.P., Lahr M.M., Gerbault P., Leavesley M., Migliano A.B., Petraglia M., Balanovsky O., Khusnutdinova E.K., Metspalu E., Thomas M.G., Manica A., Nielsen R., Villems R., Willerslev E., Kivisild T., Metspalu M. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia. Nature. 2016;538:238-242. DOI 10.1038/nature19792.
- Pedersen C.T., Lohmueller K.E., Grarup N., Bjerregaard P., Hansen T., Siegmund H.R., Moltke I., Albrechtsen A. The effect of an extreme and prolonged population bottleneck on patterns of deleterious variation: Insights from the Greenlandic Inuit. Genetics. 2017;205:787-801. DOI 10.1534/genetics.116.193821.
- Perry G.H., Dominy N.J., Claw K.G., Lee A.S., Fiegler H., Redon R., Werner J., Villanea F.A., Mountain J.L., Misra R., Carter N.P., Lee C., Stone A.C. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. Nat. Genet. 2007;39:1256-1260. DOI 10.1038/ng2123.
- Tishkoff S.A., Reed F.A., Ranciaro A., Voight B.F., Babbitt C.C., Silverman J.S., Powell K., Mortensen H.M., Hirbo J.B., Osman M., Ibrahim M., Omar S.A., Lema G., Nyamou T.B., Ghori J., Bumpstead S., Pritchard J.K., Wray G.A., Deloukas P. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. Nat. Genet. 2007;39:31-40. DOI 10.1038/ng1946.
- White M.J., Kodaman N.M., Harder R.H., Asselbergs F.W., Vaughan D.R., Brown N.J., Moore J.H., Williams S.M. Genetics of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in a Ghanaian population. PLoS ONE. 2015;10:e0136379. DOI 10.1371/journal.pone.0136379.