

Ассоциация полиморфизма G/A гена *EPAS1* со спортивной и соревновательной успешностью в группе российских борцов

Э.А. Бондарева, Е.З. Година

Научно-исследовательский институт и Музей антропологии им. Д.Н. Анучина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Многими исследователями отмечается перспективность исследования гена *EPAS1* как возможного предиктора спортивной успешности в свете его влияния на процессы доставки и потребления кислорода. Несмотря на это, в современной научной литературе данные о влиянии замен *EPAS1* на успешность в различных видах спорта крайне малочисленны и противоречивы. Целью настоящего исследования явилось изучение генетического отбора по полиморфной системе гена *EPAS1* (rs1867785) в группе спортсменов-мужчин, занимающихся самбо. В рамках исследования были обследованы 312 испытуемых этнических русских в возрасте от 18 до 30 лет. Из них 92 человека представляют контрольную группу не занимающихся спортом и 220 человек – спортсмены, профессионально занимающиеся борьбой самбо. Для каждого испытуемого, участвовавшего в исследовании, был определен генотип по однонуклеотидному полиморфизму G/A гена *EPAS1*. Анализ частот встречаемости генотипов *EPAS1* в группе спортсменов, занимающихся борьбой самбо, и контрольной группе неспортсменов выявил статистически достоверные различия. В группе спортсменов обнаружено увеличение частоты встречаемости генотипов AA и AG гена *EPAS1* ($\chi^2 = 8,68$; $p = 0,01$). Таким образом, в целом для группы спортсменов, занимающихся борьбой самбо и достигших достаточно высокого уровня спортивного мастерства, характерно наличие в генотипе минорного A-аллеля гена *EPAS1*. Отношение шансов (OR), рассчитанное для данной группы, составило OR = 1,800 (95 % CI 1,227–2,641), что свидетельствует о преимуществе спортсменов-носителей A-аллеля гена *EPAS1* перед носителями G-аллеля. Для группы единоборцев, достигших наивысшей спортивной квалификации, по сравнению с неспортсменами OR составило 1,990 (95 % CI 1,195–3,313). Полученные данные свидетельствуют о наличии направленного генетического отбора носителей A-аллеля *EPAS1* среди борцов самбо.

Ключевые слова: *EPAS1*; полиморфизм; гипоксия; спортивный отбор; генетический отбор; спортсмены высокой квалификации; борцы самбо.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Бондарева Э.А., Година Е.З. Ассоциация полиморфизма G/A гена *EPAS1* со спортивной и соревновательной успешностью в группе российских борцов. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(1):23-27. DOI 10.18699/VJ16.121

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Bondareva E.A., Godina E.Z. Association of the *EPAS1* gene G/A polymorphism with successful performance in a group of Russian wrestlers. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(1):23-27. DOI 10.18699/VJ16.121

ORIGINAL ARTICLE

Received 12.10.2015 г.

Accepted for publication 17.12.2015 г.

© AUTHORS, 2016

Association of the *EPAS1* gene G/A polymorphism with successful performance in a group of Russian wrestlers

E.A. Bondareva, E.Z. Godina

Institute and Museum of Anthropology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

A large number of studies showed that the gene *EPAS1* may serve as a possible predictor of success in sports because of its influence on the processes of oxygen transportation and consumption. However, data concerning the impact of *EPAS1* polymorphisms on sports achievements in the modern research literature are very scarce and contradictory. The aim of the present paper was to study genetic selection in the polymorphic system of the *EPAS1* gene (rs1867785) in a group of male sambo practitioners. 312 Russian males from 18 to 30 years of age were studied. Of them, 220 were professional athletes and 92 were non-athletes, who served as the control group. The genotype of a single nucleotide G/A polymorphic system of the *EPAS1* gene was determined for each participant of the study. Analysis of genotype frequencies revealed statistically significant differences between the two groups. An increase of AA and AG genotype frequencies was revealed in the group of athletes ($\chi^2 = 8.68$, $p = 0.01$). Thus, for sambo practitioners, who reached high levels, the presence of the minor A-allele in the genotypes was typical. The odd ratio (OR) calculated for this group was 1.800 (95 % CI 1.227–2.641), demonstrating that the carriers of the A-allele of the *EPAS1* gene had some advantages over the carriers of the G-allele. OR for the highest-rank wrestlers was even higher, 1.990 (95 % CI 1.195–3.313). These results suggest directed genetic selection in the A-allele carriers of the *EPAS1* gene among sambo practitioners.

Key words: *EPAS1*; polymorphism; hypoxia; sports selection; genetic selection; high-rank athletes; sambo practitioners.

Использование тренировок в гипоксических условиях – это популярный недопинговый метод повышения функциональных возможностей спортсменов (Billaut et al., 2012). Гипоксическое воздействие запускает каскад реакций на молекулярном, клеточном и в итоге на организменном уровне, которые приводят к усилению ангиогенеза и эритропоэза (Takeda et al., 2004), метаболическим изменениям и т.п. Данные процессы направлены на адаптацию к изменившимся условиям доступности кислорода. На молекулярном уровне ключевым регулятором, запускающим данные процессы, является комплекс HIF-1 (hypoxia inducible factor). Это гетеродимерный транскрипционный комплекс, в состав которого входят два белка: HIF1a и EPAS1 (HIF2a) (Majmundar et al., 2010). Несмотря на высокую степень гомологии аминокислотных последовательностей HIF-1a и EPAS1 (Ema et al., 1997), последний экспрессируется главным образом в клетках эндотелия сосудов, а также в клетках эпителия в легких и в миоцитах сердца (Tian et al., 1997). В условиях нормоксии EPAS1 быстро деградирует в цитоплазме клеток, а при снижении количества кислорода стабилизируется (Giaccia et al., 2004) и транслируется в ядро клетки. Под контролем EPAS1 находится экспрессия более сотни генов, в том числе ген фактора роста эндотелия сосудов, а также его рецепторы (Takeda et al., 2004, Loboda et al., 2012).

Многие исследователи отмечают перспективность изучения гена *EPAS1* (*Endothelial PAS Domain Protein 1*) как возможного предиктора спортивной успешности (Henderson et al., 2005; Eynon et al., 2013; Voisin et al., 2014) в свете его влияния на процессы доставки и потребления кислорода. Несмотря на подобную убежденность, в современной научной литературе данные о влиянии полиморфизмов гена *EPAS1* на успешность в различных видах спорта крайне малочисленны и противоречивы. Исследование группы австралийских спортсменов показало, что *G*-аллель *EPAS1* (rs1867785) чаще встречается в группе спортсменов-стайеров по сравнению с контрольной группой (Henderson et al., 2005). На примере русских спортсменов было показано снижение частот встречаемости генотипов *GA* и *GG* в группе стайеров; частота генотипа *AA* была снижена в группе спринтеров (Voisin et al., 2014). Таким образом, остается открытым вопрос, какой из аллелей гена *EPAS1* (rs1867785) детерминирует предрасположенность к выполнению определенного рода физических нагрузок. Исследования по изучению ассоциаций данного полиморфизма со спортивной успешностью у борцов не проводились.

В представленном исследовании была предпринята попытка изучить влияние *G/A*-полиморфизма *EPAS1* на спортивную и соревновательную успешность спортсменов-мужчин, занимающихся борьбой самбо.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 312 мужчин этнических русских в возрасте от 18 до 30 лет. Из них контрольная группа состояла из 92 человек, не занимающихся спортом, и 220 человек – спортсмены, представляющие борьбу самбо. В качестве биологического материала для выделения

геномной ДНК использовали образцы буккального эпителия, собранные у спортсменов на Чемпионате России по самбо в 2008 г. (г. Москва). Представителей контрольной группы обследовали в 2009 г. на базе Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК). Забор биологического материала проводили при помощи стерильных урогенитальных зондов (тип А «универсальный», «Jingsu Suyun Medical Materials Co LTD», Китай). После сбора биологического материала зонды высушивали и помещали в контейнер, расположенный в полый ручке зонда, для транспортирования в лабораторию. Для каждого испытуемого, участвовавшего в исследовании, был определен генотип по полиморфной системе *EPAS1* (rs1867785). Генотипирование было проведено на базе ООО «Литех», г. Москва. Все испытуемые были проинформированы о целях исследования и дали свое информированное согласие. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Для оценки достоверности различий в распределениях генотипов использовали непараметрический критерий χ^2 .

Экспериментальная группа включала спортсменов, достигших на момент исследования различного спортивного уровня: спортсмены массовых разрядов – кандидаты в мастера спорта (КМС, 25 человек); спортсмены высокой квалификации – мастера спорта (МС, 141 человек); спортсмены международного класса – мастера спорта международного класса (МСМК, 30 человек) и заслуженные мастера спорта (ЗМС, 23 человека).

Результаты

В табл. 1 представлено численное распределение генотипов исследованной полиморфной системы у спортсменов различных квалификации, а также в контрольной группе.

Частоты встречаемости генотипов в контрольной группе: *EPAS1*AA* – 7,6 %; *EPAS1*AG* – 35,8 % и *EPAS1*GG* – 56,6 %. В экспериментальной группе спортсменов: *EPAS1*AA* – 16,0 %; *EPAS1*AG* – 44,5 % и *EPAS1*GG* – 39,5 %. Увеличение частоты встречаемости генотипов *AA* и *AG*, обнаруженное в группе спортсменов, является статистически достоверным ($\chi^2 = 8,68$; $p = 0,01$). Частоты встречаемости аллелей *EPAS1* в группе спортсменов составили: *EPAS1*A* – 38,2 %; *EPAS1*G* – 61,8 %; vs *EPAS1*A* – 25,5 %; частота встречаемости *EPAS1*G* в группе неспортсменов – 74,5 % ($\chi^2 = 8,63$, $p = 0,003$).

Из всей обследованной выборки спортсменов, принимавших участие в Чемпионате России по самбо, по результатам соревнований нами были сформированы две подгруппы: победители – спортсмены, занявшие с 1-го по 10-е места, и проигравшие – с 30-го по 45-е места. Численное распределение генотипов исследованного гена в данных группах представлено в табл. 2.

Повышение частоты *A*-аллеля в группе победителей до 40,2 %, а в группе проигравших – до 36,9 % по сравнению с неспортсменами является статистически достоверным ($\chi^2 = 7,47$; $p = 0,006$ и $\chi^2 = 3,96$; $p = 0,046$ соответственно). Частота встречаемости генотипа *AA* в группе победите-

Table 1. Frequency distribution of *EPAS1* genotypes in the subsamples of the studied sample established according to athletes' ranking

Subsamples of the studied sample	Genotypes for the <i>EPAS1</i> gene			Total
	<i>EPAS1</i> *AA	<i>EPAS1</i> *AG	<i>EPAS1</i> *GG	
Athletes	35	98	87	220
CMS	3	12	10	25
MS	23	60	58	141
IMS + MMS	9	25	19	53
Non-athletes	7	33	52	92

CMS, Candidates for Master of Sport; MS, Masters of Sport; IMS, International Class Masters of Sport; MMS, Merited Masters of Sport

Table 2. Frequency distribution of *EPAS1* genotypes in subsamples of the studied sample established according to athletes' competitive success

Subsamples of the studied sample	Genotypes for the <i>EPAS1</i> gene			Total
	<i>EPAS1</i> *AA	<i>EPAS1</i> *AG	<i>EPAS1</i> *GG	
Winners	11	23	22	56
Losers	8	29	24	61
Non-athletes	7	33	52	92

лей составила 19,6 %, а в группе проигравших – 13,1 %. В контрольной группе этот генотип встречается с частотой 7,6 %.

Обсуждение

Устойчивость к гипоксии является одним из важных качеств, определяющих успех в современных спортивных единоборствах. Однако индивидуальные генетические особенности, обуславливающие адаптацию к гипоксическим воздействиям, могут в значительной мере способствовать достижению лучших спортивных результатов (Henderson et al., 2005; Voisin et al., 2014). Одним из перспективных молекулярно-генетических маркеров, участвующих в процессе адаптации организма к гипоксическим условиям, является G/A-полиморфизм гена *EPAS1*.

В целом для выборки мужчин, занимающихся борьбой самбо и достигших достаточно высокого уровня спортивного мастерства, характерно наличие в генотипе минорного A-аллеля гена *EPAS1*. Отношение шансов составило OR = 1,800 (95 % CI 1,227–2,641), что свидетельствует о преимуществе спортсменов-носителей A-аллеля гена *EPAS1* перед носителями G-аллеля. Полученные данные свидетельствуют о направленном генетическом отборе по полиморфной системе гена *EPAS1* в борьбе самбо. Далее нами была предпринята попытка проследить обнаруженный тренд внутри спортивной выборки по двум направлениям: по уровням спортивной (от КМС до ЗМС) и соревновательной успешности (от победителей к проигравшим).

Частота встречаемости генотипа AA возрастает с 12,0 % у кандидатов в мастера спорта до 17 % у мастеров спорта

международного класса и заслуженных мастеров спорта с соответствующим уменьшением частоты встречаемости генотипа GG с 56,5 % до 35,8 % соответственно. Отношение шансов (OR), рассчитанное для группы единоборцев, достигших международного уровня (МСМК и ЗМС), по сравнению с неспортсменами составило 1,990 (95 % CI 1,195–3,313). Таким образом, обнаруженный для всей обследованной выборки спортсменов, отбор носителей A-аллеля продолжается и усиливается внутри нее.

Одним из основных вопросов спортивной генетики является возможность прогнозирования соревновательной успешности для носителей альтернативных аллелей и/или генотипов. Отношение шансов, рассчитанное для группы победителей по сравнению с контрольной группой, составило 2,082 (95 % CI 1,255–3,454). Данное значение даже выше, чем в группе спортсменов международного уровня. Таким образом, наличие в генотипе испытуемых A-аллеля гена *EPAS1* по сравнению с носителями G-аллеля не только способствует достижению спортсменами высокого уровня спортивного мастерства, но и более чем в два раза повышает их шансы занять призовые места.

Выбранный нами полиморфизм *EPAS1* был ранее изучен на выборках спортсменов. Однако полученные авторами результаты противоречат друг другу. Так, на примере русских спортсменов показано снижение частоты генотипа AA в группе спортсменов, выступающих в видах спорта, требующих преимущественного развития скоростно-силовых качеств (Voisin et al., 2014). В то же время увеличение частоты встречаемости G-аллеля было отмечено в группе австралийских спортсменов-стайеров (Henderson et al., 2005). Вероятно, подобные результаты обусловлены

этногенетическими различиями участников проведенных исследований. С другой стороны, в представленных исследованиях анализировались группы, сформированные из представителей различных видов спорта, по численности не превышающие двух десятков человек для каждого конкретного вида спорта и спортивной специализации. Возможно, объединение таких видов спорта, как спринтерский бег, пауэрлифтинг и различные виды спортивных единоборств, в одну экспериментальную группу является некорректным для исследований молекулярно-генетических маркеров устойчивости к гипоксии.

В исследованную нами выборку вошли спортсмены мужского пола – представители одного вида спорта, борьбы самбо, являющиеся этническими русскими и выступавшие в близких весовых категориях полусреднего и среднего весов (68–90 кг). Также нами были изучены ассоциации данного молекулярно-генетического маркера со спортивной и соревновательной успешностью обследованного контингента. Продемонстрированное увеличение частоты встречаемости *AA*-генотипа *EPAS1* в группе спортсменов международного класса (МСМК и ЗМС) и в группе победителей соревнований дает веские основания полагать, что G/A-полиморфизм гена *EPAS1* может быть использован как предиктор предрасположенности к спортивным единоборствам, в частности к борьбе самбо у этнических русских мужчин.

Ген *EPAS1* был идентифицирован в ходе исследования по поиску участков генома, ассоциированных с уровнем потребления кислорода у спортсменов (Bouchard et al., 2000). Белковый продукт гена *EPAS1* осуществляет комплексный контроль над процессами адаптации к гипоксическим условиям (ангиогенез и ремоделинг сети капилляров, эритропоэз, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита) (Beall et al., 2010); участвует в регуляции уровня катехоламинов (Tian et al., 1998) и развитии сердца. Мыши, нокаутные по гену *EPAS1*, отличаются множественными патологиями внутренних органов и ослабленным ответом на окислительный стресс (Scortegagna et al., 2003). Поэтому замены, каким-либо образом влияющие на экспрессию данного гена, оказывают множественное воздействие на все процессы, подконтрольные белковому продукту гена *EPAS1*. Возможно, преимущественный отбор носителей *A*-аллеля *EPAS1* обусловлен не только более эффективными процессами ангиогенеза и эритропоэза, но и определенными метаболическими сдвигами в скелетных мышцах (Wada, 2007; Kelly et al., 2010; Ge et al., 2012). Так, одной из метаболических адаптаций к гипоксии является усиление гликолиза на фоне снижения окислительных процессов в митохондриях (Kim et al., 2006; Papandreou et al., 2006). *EPAS1* влияет на то, насколько эффективно осуществляется переключение организма от использования главным образом аэробного пути потребления энергии, требующегося для продолжительных упражнений, к преимущественному использованию гликолиза, эффективно для коротких интенсивных выбросов энергии (Formenti et al., 2010; Majmundar et al., 2010). Исследованный нами G/A-полиморфизм находится в интронной части *EPAS1* и не влияет на аминокислотную последовательность белкового продукта. В связи с этим сложно судить о конкретном молекулярном механизме влияния данного

генетического маркера на физиологические особенности спортсменов. Вероятно, носители минорного *A*-аллеля более эффективно используют возможности сердечно-сосудистой системы для адаптации к гипоксическим условиям, возникающим во время выполнения физических упражнений, и быстрее реагируют на гипоксию в целом, что дает им преимущество в различных видах спорта, в частности в борьбе самбо.

Продемонстрирован генетический отбор в группе высококвалифицированных спортсменов, занимающихся борьбой самбо. Частота минорного *A*-аллеля полиморфной системы гена *EPAS1* выше в группе борцов самбо по сравнению с контрольной группой неспортсменов. Более того, повышение частоты встречаемости *A*-аллеля и генотипа *AA* происходит при возрастании уровня спортивного мастерства от КМС к ЗМС, а также она выше в группе спортсменов, занявших призовые места, по сравнению со спортсменами, проигравшими соревнования. Полученные данные убедительно свидетельствуют о преимуществе спортсменов-носителей *A*-аллеля гена *EPAS1* перед носителями исходного *G*-аллеля. G/A-полиморфизм гена *EPAS1* может быть использован при отборе, профилизации и прогнозировании спортивной и соревновательной успешности в борьбе самбо.

Acknowledgments

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project 13-06-00702a.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Beall C.M., Cavalleri G.L., Deng L., Elston R.C., Gao Y., Knight J., Li C., Li J.C., Liang Y., McCormack M., Montgomery H.E., Pan H., Robbins P.A., Shianna K.V., Tam S.C., Tsering N., Veeramah K.R., Wang W., Wangdui P., Weale M.E., Xu Y., Xu Z., Yang L., Zaman M.J., Zeng C., Zhang L., Zhang X., Zhaxi P., Zheng Y.T. Natural selection on *EPAS1* (*HIF2alpha*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2010;107(25):11459-11464. DOI 10.1073/pnas.1002443107
- Billaut F., Gore C.J., Aughey R.J. Enhancing team-sport athlete performance: is altitude training relevant? *Sports Med*. 2012;42:751-67. DOI 10.2165/11634050-000000000-00000
- Bouchard C., Rankinen T., Chagnon Y.C., Rice T., Perusse L., Gagnon J., Borecki I., An P., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Province M., Rao D.C. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol*. 2000;88:551-559.
- Ema M., Taya S., Yokotani N., Sogawa K., Matsuda Y., Fujii-Kuriyama Y. A novel bHLH-PAS factor with close sequence similarity to hypoxia inducible factor 1alpha regulates the VEGF expression and is potentially involved in lung and vascular development. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1997;94:4273-4278.
- Eynon N., Hanson E.D., Lucia A., Houweling P.J., Garton F., North K.N., Bishop D.J. Genes for elite power and sprint performance: *ACTN3* leads the way. *Sports Med*. 2013;43:803-817. DOI 10.1007/s40279-013-0059-4
- Formenti F., Constantin-Teodosiu D., Emmanuel Y., Cheeseman J., Dorrington K.L., Edwards L.M., Humphreys S.M., Lappin T.R., McMullin M.F., McNamara C.J., Mills W., Murphy J.A., O'Connor D.F., Percy M.J., Ratcliffe P.J., Smith T.G., Treacy M., Frayn K.N., Greenhaff P.L., Karpe F., Clarke K., Robbins P.A. Regulation of hu-

- man metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010;107(28):12722-12727. DOI 10.1073/pnas.1002339107
- Ge R.L., Simonson T.S., Cooksey R.C., Tanna U., Qin G., Huff C.D., Witherspoon D.J., Xing J., Zhengzhong B., Prchal J.T., Jorde L.B., McClain D.A. Metabolic insight into mechanisms of high-altitude adaptation in Tibetans. *Mol. Genet. Metab.* 2012;106(2):244-247. DOI 10.1016/j.ymgme.2012.03.003
- Giaccia A.J., Simon M.C., Johnson R. The biology of hypoxia: the role of oxygen sensing in development, normal function, and disease. *Genes Dev.* 2004;18:2183-2194.
- Henderson J., Withford-Cave J.M., Duffy D.L., Cole S.J., Sawyer N.A., Gulbin J.P., Hahn A., Trent R.J., Yu B. The *EPAS1* gene influences the aerobic-anaerobic contribution in elite endurance athletes. *Hum. Genet.* 2005;118:416-423.
- Kelly K.R., Williamson D.L., Fealy C.E., Kriz D.A., Krishnan R.K., Huang H., Ahn J., Loomis J.L., Kirwan J.P. Acute altitude-induced hypoxia suppresses plasma glucose and leptin in healthy humans. *Metabolism.* 2010;59(2):200-205. DOI 10.1016/j.metabol.2009.07.014
- Kim J.W., Tchernyshyov I., Semenza G.L., Dang C.V. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006;3(3):177-185.
- Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 versus HIF-2—is one more important than the other? *Vascul. Pharmacol.* 2012;56:245-251. DOI 10.1016/j.vph.2012.02.006
- Majmundar A.J., Wong W.J., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol. Cell.* 2010;40:294-309. DOI 10.1016/j.molcel.2010.09.022
- Papandreou I., Cairns R.A., Fontana L., Lim A.L., Denko N.C. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab.* 2006;3(3):187-197.
- Scortegagna M., Morris M.A., Oktay Y., Bennett M., Garcia J.A. The HIF family member *EPAS1/HIF-2alpha* is required for normal hematopoiesis in mice. *Blood.* 2003;102:1634-1640.
- Takeda N., Maemura K., Imai Y., Harada T., Kawanami D., Nojiri T., Manabe I., Nagai R. Endothelial PAS domain protein 1 gene promotes angiogenesis through the transactivation of both vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1. *Circulation Res.* 2004;95:146-153.
- Tian H., Hammer R.E., Matsumoto A.M., Russell D.W., McKnight S.L. The hypoxia-responsive transcription factor *EPAS1* is essential for catecholamine homeostasis and protection against heart failure during embryonic development. *Genes Dev.* 1998;12:3320-3324.
- Tian H., McKnight S.L., Russell D.W. Endothelial PAS domain protein 1 (*EPAS1*), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev.* 1997;11:72-82.
- Voisin S., Cieszczyk P., Pushkarev V.P., Dyatlov D.A., Vashlyayev B.F., Shumaylov V.A., Maciejewska-Karlowska A., Sawczuk M., Skuza L., Jastrzebski Z., Bishop D.J., Eynon N. *EPAS1* gene variants are associated with sprint/power athletic performance in two cohorts of European athletes. *BMC Genomics.* 2014;18(15):382. DOI 10.1186/1471-2164-15-382
- Wada T. Transcription factor *EPAS1* regulates insulin signaling pathway. *Yakugaku Zasshi.* 2007;127(1):143-151.