

# Полиморфизм гена холодового рецептора *TRPM8* у коренного населения Сибири: возможное адаптивное значение полиморфизма rs11563208 на северо-востоке Азии

Б.А. Малярчук , М.В. Деренко

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

Ген *TRPM8* кодирует холодовой рецептор TRPM8, имеющий большое значение в процессах адаптации к холоду, а также в процессах метаболизма и иммунного ответа. Ранее было обнаружено, что варианты полиморфизма гена *TRPM8*, распространенные в популяциях человека, ассоциируются с различной чувствительностью к холоду. В настоящей работе исследована изменчивость всех экзонов и прилегающих интронных последовательностей этого гена в выборках коренного населения Сибири, представляющего региональные группы Северо-Восточной, Центральной, Южной и Западной Сибири. Из 21 вариабельного локуса в девяти случаях частота производных аллелей составила более 10 % (локусы rs28901637, rs11562975, rs10929319, rs28901644, rs7593557, rs12185590, rs10171428, rs11563208, rs11563071). Различные варианты этих наиболее частых у коренного населения Сибири полиморфных локусов формируют 26 гаплотипов. Помимо общих для всех региональных выборок гаплотипов (7 гаплотипов, распространенных с частотой 2–28 %), в каждой из проанализированных выборок выявлены уникальные гаплотипы. Из них большой интерес представляет гаплотип, характеризующийся производным аллелем T в локусе rs11563208 и распространенный с частотой 14 % на северо-востоке Азии (у коряков и чукчей). Синонимичная замена в локусе rs11563208 может иметь функциональное значение, поскольку соответствующая этому локусу аминокислота (изолейцин в позиции 1016 белка TRPM8) расположена в функционально важном TRP-доме и, следовательно, может повлиять на процессы терморепреции. Предполагается также, что появление гаплотипа, несущего аллель rs11563208-T, обусловлено необходимостью противодействовать ингибированию рецепторов TRPM8 со стороны полиненасыщенных жирных кислот, которыми обогащена традиционная диета коренного населения северо-востока Азии (эскимосов, чукчей и коряков).

Ключевые слова: ген *TRPM8*; экзом; однонуклеотидные полиморфизмы; популяции человека; адаптивная эволюция.

## Polymorphism of the cold receptor gene *TRPM8* in native populations of Siberia: putative selective role of rs11563208 polymorphism in Northeast Asia

B.A. Malyarchuk , M.V. Derenko

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

The *TRPM8* gene encodes the cold-activated receptor TRPM8, which has an important role in cold adaptation as well as in metabolic and immune responses. Previously, it has been found that polymorphic variants of the *TRPM8* gene, which are present in human populations, are associated with different cold sensitivity. In the present study we have investigated variability of all exons and adjacent intronic sequences of this gene in samples of native populations of Siberia, including regional groups from Northeastern, Central, Southern and Western parts of Siberia. In 9 out of 21 variable loci revealed, the frequency of the derived alleles accounts for more than 10 % (loci rs28901637, rs11562975, rs10929319, rs28901644, rs7593557, rs12185590, rs10171428, rs11563208, and rs11563071). Different variants of these polymorphic loci, which are most frequent in native Siberians, generate 26 haplotypes. In addition to 7 haplotypes shared by all regional groups and present there at frequencies of 2–28 %, unique haplotypes were found in all regional samples. One of them characterized by derived allele T at rs11563208 locus is very interesting because it is spread at the frequency of 14 % only in Northeast Asia (in Koryaks and Chukchi). A synonymous substitution at rs11563208 locus may have a functional role because the amino acid residue (isoleucine at position 1016 of TRPM8 protein) corresponding to this locus is located in functionally important TRP-domain and, hence, it can influence thermoreception processes. It is assumed that the appearance of the haplotype carrying the rs11563208-T allele may be due to the necessity to counteract the inhibition of TRPM8 receptors by polyunsaturated fatty acids, which are typical of the traditional diet of native people of Northeast Asia (Siberian Eskimo, Chukchi and Koryaks).

Key words: gene *TRPM8*; exome; single nucleotide polymorphisms (SNP); human populations; adaptive evolution.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Малярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм гена холодового рецептора *TRPM8* у коренного населения Сибири: возможное адаптивное значение полиморфизма rs11563208 на северо-востоке Азии. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(3):290-295. DOI 10.18699/VJ17.246

### HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Polymorphism of the cold receptor gene *TRPM8* in native populations of Siberia: putative selective role of rs11563208 polymorphism in Northeast Asia. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(3):290-295. DOI 10.18699/VJ17.246

Received 01.10.2016  
Accepted for publication 08.02.2017  
© AUTHORS, 2017

Холодовые рецепторы, относящиеся к семейству потенциал-зависимых катионных каналов TRP (transient receptor potential), имеют большое значение в процессах адаптации к низкой температуре окружающей среды (McKemy et al., 2002; Voets et al., 2004; Ramsey et al., 2006; Козырева, Воронова, 2014). Под влиянием различных факторов, в том числе температуры, происходят изменения в ионной проницаемости каналов, что в свою очередь приводит к изменениям мембранного потенциала. Наилучшим кандидатом для выявления специфических генетических изменений при адаптации к низким температурам представляется холодовой рецептор TRPM8 (Наумов и др., 2012; Козырева, Воронова, 2014). Этот рецептор активируется пониженной температурой (ниже 25 °С), некоторыми химическими агентами (ментолом, ицилином и эукалиптолом), а также фосфатидилинозитол-4,5-бифосфатом (PIP2) – сигнальным мембранным липидом (McKemy et al., 2002; Rohacs et al., 2005). В проведенных ранее исследованиях показано, что некоторые мутации в гене *TRPM8* человека ассоциируются с различной чувствительностью к холоду. Это установлено как на индивидуальном (Козырева, Воронова, 2014), так и на популяционном уровне (Потапова и др., 2008; Бабенко и др., 2015).

Ген холодового рецептора *TRPM8* человека представлен 27 экзонами, имеет размер примерно 102 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.) и расположен на хромосоме 2 в районе 2q37.1 (Tsavaler et al., 2001). Ионный канал TRPM8 сформирован четырьмя идентичными субъединицами белка. Каждая из них имеет шесть трансмембранных доменов, окружающих центральную ионную пору. N- и C-терминальные домены находятся в цитоплазме (Peier et al., 2002; Latorre et al., 2011). В C-терминальной части находится TRP-домен, включающий консервативные боксы TRP1 и TRP2, а также сайты связывания с ментолом и мембранным фосфолипидом PIP2. Экспрессия гена *TRPM8* происходит в клетках сенсорных нейронов.

Более ранние исследования изменчивости гена *TRPM8* основывались главным образом на анализе полиморфизма нескольких локусов однонуклеотидного полиморфизма (ОНП): локусов rs28901637 и rs11562975 в девяти этнических группах Северной Евразии и Америки (Потапова и др., 2008) и локусов rs13004520, rs28901637, rs11562975, rs7593557 и rs11563071 у киргизов в сравнении с данными Проекта 1000 геномов (Бабенко и др., 2015). Результаты исследований свидетельствуют о возможном селективном значении полиморфизма локуса rs11562975 при адаптации к холоду. Между тем вполне возможно, что селективное значение могут иметь и другие, пока не изученные локусы гена *TRPM8*. Для того чтобы получить такого рода информацию, в настоящей работе нами изучен полиморфизм экзонов и прилегающих интронных последовательностей гена *TRPM8* в выборках коренного населения Сибири.

## 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 выполняли с помощью сервера SeattleSeq Annotation.

В работе использованы также данные о полноэкзомном полиморфизме, сгенерированные из нуклеотидных последовательностей целых геномов от представителей коренного населения Северо-Восточной Азии (4 эскимоса, 5 чукчей и 16 коряков, по данным (Clemente et al., 2014)) и других регионов Сибири: Центральной Сибири (8 эвенов, 13 эвенков, 8 якутов), Южной Сибири (3 тувинца, 2 шорца, 6 алтайцев, 17 бурят, 6 монголов), Западной Сибири (3 кета, 3 ханта, 3 манси, 3 селькупы, 6 ненцев, 2 нганасана, по данным (Pagani et al., 2016)).

Для выявления гаплотипов из генотипов с неизвестной гаметной фазой применяли алгоритм ELB (Excoffier et al., 2003) пакета программ Arlequin 3.01. Достоверность различий в частотах гаплотипов в региональных выборках оценивали с помощью точного теста Фишера. Для получения медианных сетей гаплотипов гена *TRPM8* использовали программу Network 4.6 ([www.fluxus-engineering.com](http://www.fluxus-engineering.com)).

## Результаты и обсуждение

Анализ экзонов и прилегающих к ним интронных последовательностей гена *TRPM8* (суммарная длина примерно 80 т.п.н.) у 114 представителей коренного населения Сибири, секвенированных в настоящей работе и ранее (Clemente et al., 2014; Pagani et al., 2016), показал наличие 21 вариабельной позиции. В большинстве случаев частота производных вариантов полиморфизма в выборке сибирского населения не превышала 10 %, и только в девяти позициях она составляла более 10 % (табл. 1).

Различные варианты наиболее частых у коренного населения Сибири полиморфных локусов (см. табл. 1) формируют 26 гаплотипов (табл. 2). Во всех региональных выборках обнаружено семь гаплотипов (гаплотипы 3, 9, 10, 12, 18, 23 и 26, см. табл. 2), распространенных с частотой от 2 до 28 %. Большинство гаплотипов относятся к числу уникальных, зарегистрированных только в одной из региональных выборок. Это гаплотипы 19, 20, 22 в Северо-Восточной Сибири, гаплотипы 1 и 14 в Центральной Сибири, гаплотипы 2, 7, 8, 15, 17 в Южной Сибири, гаплотипы 5 и 24 в Западной Сибири.

Примечательно, что гаплотип 19 – один из группы уникальных, распространен с довольно высокой частотой (14 %) в выборках из Северо-Восточной Сибири (у коряков и чукчей). Частота встречаемости другого распространенного на северо-востоке Сибири гаплотипа 25 (16 %) достоверно выше, чем в других региональных группах Сибири ( $p = 0.04$  при сравнении с Центральной Сибирью,  $p = 0.008$  при сравнении с Западной Сибирью, но  $p = 0.05$  при сравнении с выборками из Южной Сибири).

Гаплотип 19 отличается от гаплотипа 12, характеризующегося предковыми вариантами полиморфизма для каждого из проанализированных локусов, по пяти позициям – по трем в интронах (rs10929319, rs28901644, rs10171428) и по двум в экзонах (rs7593557 и rs11563208). Гаплотип 25 отличается от гаплотипа 12 по четырем позициям – по двум в интронах (rs10929319 и rs12185590) и по двум в

**Table 1.** Polymorphic loci of the *TRPM8* gene in native Siberians with derived allele frequencies exceeding 10 %

SNP	Derived allele frequency, %	Nucleotide substitution	Locus position, amino acid substitution, and codon number
rs28901637	25.9	A→T	Exon, Pro249Pro
rs11562975	23.6	G→C	Exon, Leu250Leu
rs10929319	63.0	A→G	Intron
rs28901644	12.0	C→T	Intron
rs7593557	39.4	G→A	Exon, Ser419Asn
rs12185590	34.3	C→T	Intron
rs10171428	47.7	G→A	Intron
rs11563208	10.2	C→T	Exon, Ile1016Ile
rs11563071	19.0	C→G	Exon, Val1058Val

**Table 2.** Frequencies of haplotypes formed by SNPs rs28901637, rs11562975, rs10929319, rs28901644, rs7593557, rs12185590, rs10171428, rs11563208, and rs11563071 in Siberian populations according to data reported in Clemente et al. (2014) and Pagani et al. (2016)

No.	Haplotype	Northeastern Siberia (n = 25)	Central Siberia (n = 29)	Southern Siberia (n = 34)	West Siberia (n = 20)
1	ACGCGCACC	0	0.07	0	0
2	ACGCGCATC	0	0	0.04	0
3	ACGCGCGCC	0.14	0.03	0.10	0.125
4	ACGCGCGTC	0	0.03	0.06	0
5	ACGCGTACC	0	0	0	0.025
6	ACGCGTGCC	0.02	0.16	0.09	0
7	AGACACACG	0	0	0.01	0
8	AGACATAACC	0	0	0.01	0
9	AGACGCACC	0.12	0.21	0.09	0.15
10	AGACGCACG	0.10	0.03	0.06	0.10
11	AGACGCATC	0.04	0	0	0.025
12	AGACGCGCC	0.08	0.03	0.10	0.28
13	AGACGCGCG	0	0.02	0.01	0.05
14	AGACGCGTG	0	0.02	0	0
15	AGACGTGCC	0	0	0.04	0
16	AGGCATAACC	0	0.02	0.01	0
17	AGGCGCGCC	0	0	0.01	0
18	AGGTACACC	0.06	0.02	0.19	0.05
19	AGGTACATC	0.14	0	0	0
20	TGGCACACC	0.04	0	0	0
21	TGGCACGCC	0	0.02	0.01	0
22	TGGCACGTC	0.02	0	0	0
23	TGGCATAACC	0.02	0.12	0.06	0.075
24	TGGCATATC	0	0	0	0.025
25	TGGCATGCC	0.16	0.03	0.04	0
26	TGGCATGCG	0.06	0.21	0.03	0.10

No., haplotype number; n, sample size.

экзонах (rs28901637 и rs7593557). Как видно, гаплотипы 19 и 25 отличаются от гаплотипа 12 в позиции rs10929319 интрона и в позиции rs7593557 экзона. Мутация в последнем локусе приводит к аминокислотной замене Ser419Asn, остальные мутации в экзонных локусах гаплотипов 19

и 25 (rs11563208 и rs28901637 соответственно) к заменам аминокислот не приводят (см. табл. 1). Из указанных выше замен в экзонах функциональное значение, видимо, может иметь только синонимичная замена в локусе rs11563208, так как соответствующая этому локусу аминокислота

**Table 3.** Frequencies of genotypes and alleles (%) of rs11562975 and rs11563208 loci of the *TRPM8* gene in Siberian populations according to data reported in Clemente et al. (2014) and Pagani et al. (2016)

Loci/Populations	Genotypes			Alleles		Genotypes			Alleles	
	GG	GC	CC	G	C	CC	CT	TT	C	T
	rs11562975					rs11563208				
Northeastern Siberia (n = 28)	67.9 (19)	28.6 (8)	3.6 (1)	82.1 (46)	17.9 (10)	64.3 (18)	35.7 (10)	0	82.1 (46)	17.9 (10)
Central Siberia (n = 32)	46.9 (15)	43.8 (14)	9.4 (3)	68.8 (44)	31.2 (20)	90.6 (29)	9.4 (3)	0	95.3 (61)	4.7 (3)
Southern Siberia (n = 34)	52.9 (18)	35.3 (12)	11.8 (4)	70.6 (48)	29.4 (20)	79.4 (27)	20.6 (7)	0	89.7 (61)	10.3 (7)
West Siberia (n = 20)	75.0 (15)	20.0 (4)	5.0 (1)	85.0 (34)	15.0 (6)	90.0 (18)	10.0 (2)	0	95.0 (38)	5.0 (2)

n, sample size.

(изолейцин в позиции 1016 белка TRPM8) расположена в функционально важном TRP-домене этого белка. Вполне возможно, что синонимичная замена в локусе rs11563208 приводит к изменению уровня экспрессии гена *TRPM8*, тем самым влияя на процессы терморцепции.

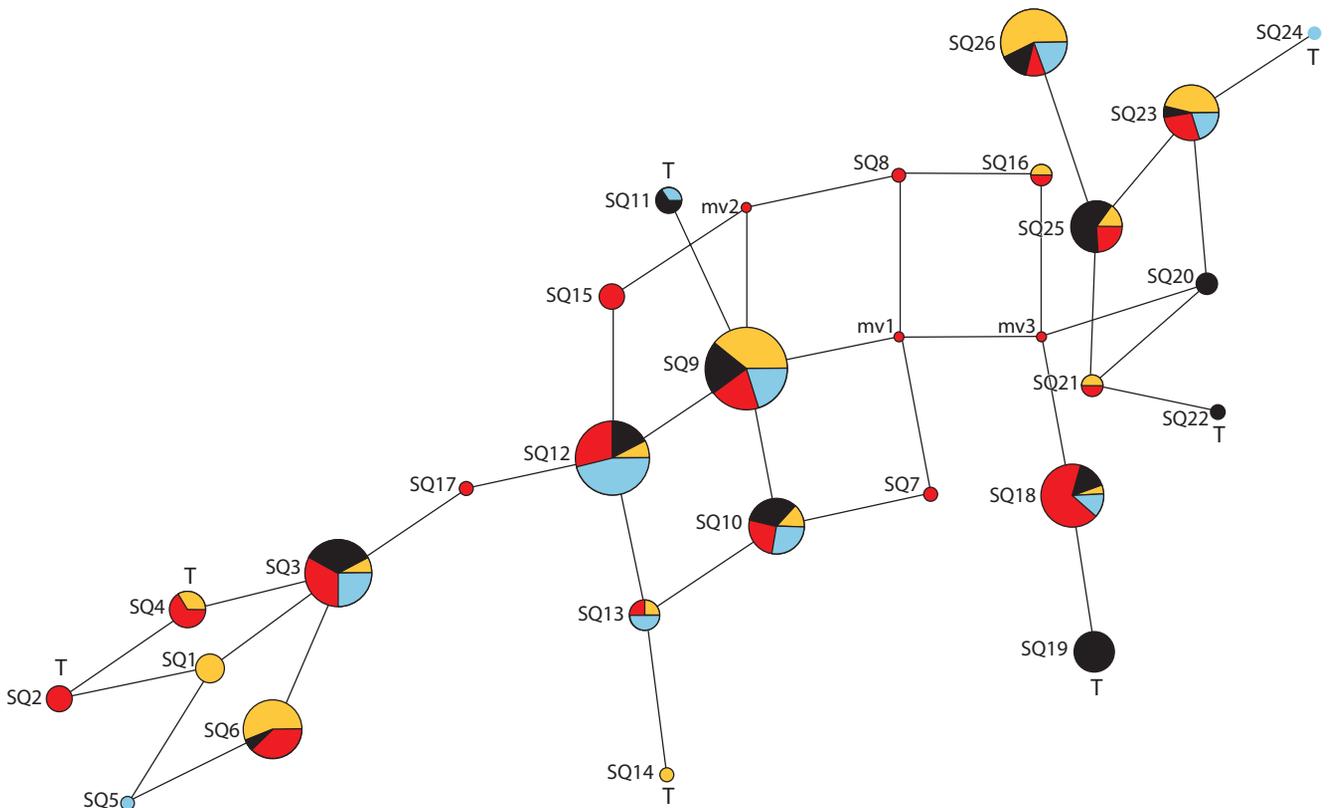
В ряде публикаций высказывалось предположение о том, что полиморфизм локуса rs11562975 связан с адаптацией к холоду. Так, было показано, что чукчи, проживающие в суровых условиях Крайнего Севера, отличаются от популяций Южной Сибири и Центральной Азии (тувинцы, казахи, шорцы, хакасы) по частоте аллелей локуса rs11562975 (Потапова и др., 2008). У жителей высокогорья в Киргизии частота производного (минорного) аллеля rs11562975 в полтора раза ниже ( $p < 0.01$ ), чем у жителей низкогорья/среднегорья (Бабенко и др., 2015), что, по мнению авторов упомянутой работы, может быть связано с разной чувствительностью к холоду. Результаты физиолого-генетических исследований также свидетельствуют о взаимосвязи между полиморфизмом локуса rs11562975 и чувствительностью к холоду (Козырева и др., 2011, 2014). Между тем проведенное нами исследование показало, что частоты генотипов и аллелей этого локуса в региональных сибирских выборках достоверно не различаются (табл. 3). Возможно, что по мере увеличения размера выборок появятся и значимые различия по локусу rs11562975. Следует отметить, что по распределению гаплотипов, включающих в свой состав производный вариант С в локусе rs11562975 (первые шесть гаплотипов в табл. 2), также не наблюдается достоверных различий между выборками. Только частота гаплотипа 6 несколько повышена в Центральной Сибири, и там же обнаружен уникальный гаплотип 1.

Тем не менее, несмотря на малые объемы выборок, в распределении генотипов и аллелей локуса rs11563208 наблюдаются достоверные различия между группами из Северо-Восточной и Центральной Сибири ( $p = 0.026$  для генотипов и  $p = 0.036$  для аллелей) (см. табл. 3). В остальных сравнениях достоверных различий не выявлено, хотя частота производного аллеля Т на северо-востоке Сибири заметно выше, чем в других региональных выборках. В выборках коренного населения Северо-Восточной Сибири 70 % аллелей Т приходится на уникальный для этого региона гаплотип 19. Использование метода медианных сетей показало, что гаплотип 19, вероятнее всего, сформировался на базе гаплотипа 18, обнаруженного во всех

региональных выборках Сибири, но чаще (частота 19 %) на юге Сибири (см. рисунок). Кроме этого, в медианной сети гаплотипов видно, что аллель rs11563208-Т возник на базе различных гаплотипов несколько раз.

Следует отметить, что по данным Проекта 1000 геномов (<http://www.ensembl.org>) частота встречаемости аллеля rs11563208-Т достигает высоких значений в различных региональных выборках населения мира. Так, в Латинской Америке (Колумбия, Мексика, Перу, Пуэрто-Рико) этот показатель составляет в среднем 32 %, в Восточной Азии (Китай, Япония, Вьетнам) – 8 %, в Европе – 25 %. Однако в латиноамериканских и европейских группах отсутствует аллель Т локуса rs28901644, в сочетании с которым находится вариант rs11563208-Т в гаплотипе 19, характерном для коренного населения Северо-Восточной Сибири. Между тем аллель rs28901644-Т присутствует с частотой 22 % в популяциях Восточной Азии, в связи с чем можно предполагать наличие гаплотипа 18 или родственных ему гаплотипов (включая гаплотип 19) у населения Восточной Азии. Для проверки этого предположения необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, проведенное исследование показало, что в популяциях коренного населения Сибири наблюдается достаточно высокое разнообразие гаплотипов, сформированных комбинациями аллелей наиболее полиморфных локусов, которые расположены в экзонах и прилегающих интронных последовательностях гена *TRPM8*. Интересно, что в популяциях северо-востока Азии получил довольно большое распространение уникальный гаплотип, включающий замену в функционально важном участке, кодирующем TRP-домен холододового рецептора TRPM8. Этот рецептор представляет собой физиологический датчик холода (McKemy et al., 2002; Peier et al., 2002). Но одна лишь температура не может активировать TRPM8 во всех тканях, поскольку его экспрессия происходит в нервных окончаниях, иннервирующих висцеральные органы, такие как мочевого пузыря и нижний отдел желудочно-кишечного тракта, а также в ненейронных клетках простаты и мочевого пузыря (Tsavaler et al., 2001; Stein et al., 2004). Эти клетки не испытывают охлаждения до температуры, необходимой для активации TRPM8 (менее 25 °С). Поэтому активация холододовых рецепторов происходит с участием эндогенных модуляторов, таких как лизофосфолипиды и фосфатидилинозитол. Липидные модуляторы, таким образом, играют двойную роль – это настройка



Median graph of *TRPM8* haplotypes in Siberian populations.

Haplotypes found in natives of Northeastern Siberia are shown in black; in natives of Central Siberia, in yellow; Southern Siberia, red; West Siberia, light-blue. Haplotypes are designated with letters SQ and numerals as in Table 2. Median vectors are designated with red dots, letters mv, and numerals. Haplotypes with the T allele in rs11563208 are indicated with letter T. It is apparent that this allele arises independently in several haplotypes: SQ19, descending from SQ18; SQ22, descending from SQ21; SQ24, descending from SQ23; SQ11, descending from SQ29; SQ14, descending from SQ13; and SQ4 and SQ2, descending from SQ3.

температурной чувствительности холодовых рецепторов кожи и других тканей, контактирующих с внешней средой, и регуляция активности *TRPM8*-экспрессирующихся нейронов, которыми иннервируются внутренние ткани и органы (Rohacs et al., 2005; Andersson et al., 2007). Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (арахидоновая, докозагексаеновая и эйкозапентаеновая) ингибируют рецепторы *TRPM8*, активируемые холодом, ицилином и ментолом (Andersson et al., 2007).

Как известно, в традиционной диете коренного населения северо-востока Азии (эскимосов, чукчей и коряков) издревле преобладали мясо и жир ластоногих и китов, богатый докозагексаеновой и эйкозапентаеновой жирными кислотами (Lapinski et al., 1995). Эти жирные кислоты должны оказывать ингибирующий эффект на холодовые каналы *TRPM8*, что в условиях Крайнего Севера, по всей видимости, не является эффективной стратегией. Возможно, появление гаплотипа 19, несущего аллель rs11563208-T, обусловлено необходимостью компенсировать негативное воздействие ПНЖК на термочувствительность каналов *TRPM8*. В таком случае полиморфизм локуса rs11563208 гена *TRPM8* (в дополнение к локусу rs80356779 гена *CPT1A* (Cardona et al., 2014; Clemente et al., 2014)) может служить еще одним примером того, как дисбаланс в питании первых жителей Арктики стал при-

чиной фиксации генных вариантов, которые позволили смягчить проявление метаболических издержек потребления жирной пищи.

### Acknowledgments

This study was supported by RAS Presidium program “Pilot basic studies for the development of the Arctic belt of the Russian Federation”. The authors acknowledge the help of Drs. T. Kivisild and F. Clemente, Cambridge University, UK.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### References

- Andersson D.A., Nash M., Bevan S. Modulation of the cold-activated channel *TRPM8* by lysophospholipids and polyunsaturated fatty acids. *J. Neurosci.* 2007;27:3347-3355. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4846-06.2007.
- Babenko V.N., Isakova J.T., Talaibekova E.T., Asambaeva D.A., Kobzev V.F., Potapova T.A., Voevoda M.I., Aldashev A.A. Polymorphism in the *TRP8* gene in Kyrgyz population: putative association with highland adaptation. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2015;19(5):630-637. DOI 10.18699/VJ15.080. (in Russian)
- Cardona A., Pagani L., Antao T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., Yngvadottir B., Shwe M.T.T., Wee J., Romero I.G., Raj S., Metspalu M.,

- Villems R., Willerslev E., Tyler-Smith C., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Kivisild T. Genome-wide analysis of cold adaption in indigenous Siberian populations. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e98076. DOI 10.1371/journal.pone.0098076.
- 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.
- Kozyreva T.V., Tkachenko E.Ia., Potapova T.A., Voevoda M.I. Respiratory system response to cooling in subjects with single nucleotide polymorphism rs11562975 in the gene for thermosensitive *TRPM8* ion channel. *Fiziol. Cheloveka = Human Physiology*. 2014;40(2):94-98. (in Russian)
- Kozyreva T.V., Tkachenko E.Ia., Potapova T.A., Romashchenko A.G., Voevoda M.I. Single-nucleotide polymorphism rs11562975 of the thermosensitive ion channel *TRPM8* gene and human sensitivity to cold and menthol. *Fiziol. Cheloveka = Human Physiology*. 2011;37(2):71-76. (in Russian)
- Kozyreva T.V., Voronova I.P. Involvement of neurogenomic regulation in the maintenance of temperature homeostasis in the cold. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2014;18(4/3):1100-1109. (in Russian)
- Lapinski A.G., Malyarchuk B.A., Solovenchuk L.L. Sea mammals triglycerides as an alternative source of omega-3 fatty acids for human consumption. *PICES Workshop on the Okhotsk Sea and Adjacent Areas. Vladivostok*, 1995;56.
- Latorre R., Brauchi S., Madrid R., Orío P. A cool channel in cold transduction. *Physiology*. 2011;26:273-285. DOI 10.1152/physiol.00004.2011.
- McKemy D.D., Neuhauser W.M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002;416:52-58. DOI 10.1038/nature719.
- Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Kolosov A.V., Zhou X.D., Li Q. Genetic polymorphism of thermosensitive cation channels *TRPM8* as a factor predisposing to cold airway hyperresponsiveness in patients with chronic obstructive lung diseases. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;45:8-14. (in Russian)
- Pagani L., Lawson D.J., Jagoda E., Mörseburg A., Eriksson A., Mitt M., Clemente F., Hudjashov G., DeGiorgio M., Saag L., Wall J.D., Cardona A., Mägi R., Sayres M.A.W., 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.C., Lambert D.M., Zoraqi G., Turdikulova S., Dalimova D., Sabitov Z., Sultana G.N.N., Lachance J., Tishkoff S., Momyaliev K., Isakova J., Damba L.D., Gubina M., Nymadawa P., Evseeva I., Atramantova L., Utevska O., Ricaut F.-X., Brucato N., Sudoyo H., Letellier T., Cox M.P., Barashkov N.A., Škaro V., Mulahasanovic' L., Primorac D., Sahakyan H., Mormina M., Eichstaedt C.A., Lichman D.V., Abdullah S., Chaubey G., Wee J.T.S., Mihailov E., Karunas A., Litvinov S., Khusainova R., Ekomasova N., Akhmetova V., Khidiyatova I., Marjanović 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.
- Peier A.M., Moqrich A., Hergarden A.C., Reeve A.J., Andersson D.A., Story G.M., Earley T.J., Dragoni I., McIntyre P., Bevan S., Patapoutian A. ATRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 2002;108:705-715.
- Potapova T.A., Yudin N.S., Babenko V.N., Pilipenko I.V., Kobsev V.F., Grigol'kau L.A., Voevoda M.I. Polymorphism for the cold receptor gene *TRPM8* in ethnic groups of Siberia and the Far East. *Inform. Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists*. 2008;12(4):749-754. (in Russian)
- Ramsey S., Delling M., Clapham D.E. An introduction to TRP channels. *Annu. Rev. Physiol.* 2006;68:619-647.
- Rohacs T., Lopes C.M., Michailidis I., Logothetis D.E. PI(4,5)P(2) regulates the activation and desensitization of *TRPM8* channels through the TRP domain. *Nat. Neurosci.* 2005;8:626-634. DOI 10.1038/nn1451.
- Stein R.J., Santos S., Nagatomi J., Hayashi Y., Minnery B.S., Xavier M., Patel A.S., Nelson J.B., Futrell W.J., Yoshimura N., Chancellor M.B., De Miguel F. Cool (*TRPM8*) and hot (*TRPV1*) receptors in the bladder and male genital tract. *J. Urology*. 2004;172(3):1175-1178. DOI 10.1097/01.ju.0000134880.55119.cf.
- Tsavalier L., Shapero M.H., Morkowski S., Laus R. *Trp-p8*, a novel prostate-specific gene, is up-regulated in prostate cancer and other malignancies and shares high homology with transient receptor potential calcium channel proteins. *Cancer Res*. 2001;61(9):3760-3769.
- Voets T., Droogmans G., Wissenbach U., Janssens A., Flockerzi V., Nilius B. The principle of temperature-dependent gating in cold- and heatsensitive TRP channels. *Nature*. 2004;430:748-754. DOI 10.1038/nature02732.