

УДК 575.224.22.015.3

ПОЛИМОРФИЗМ ЛОКУСА rs4264393 ГЕНА *PRDM7* В ПОПУЛЯЦИЯХ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ: ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ ПИГМЕНТАЦИИ КОЖИ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Малярчук Б. А.^{1, 2}

¹ФГБНУ Институт биологических проблем Севера ДВО РАН, г. Магадан

²ФГБНУ Северо-Восточный комплексный научно-исследовательский институт

им. Н. А. Шило ДВО РАН, г. Магадан

E-mail: malyarchuk@ibpn.ru

Аллель rs4264393-G гена *PRDM7* относится к числу полиморфных вариантов, очень частых только у коренного населения Северо-Восточной Сибири: у эскимосов, чукчей и коряков его частота составляет 64 %. Результаты анализа палеогеномных данных свидетельствуют о том, что вариант rs4264393-G присутствовал на севере современной Якутии (стоянка Дуванный Яр) уже примерно 10 тыс. лет тому назад и, возможно, появился на Северо-Востоке Азии еще раньше – во время предполагаемых миграций восточноазиатских популяций (20–18 тыс. лет назад), смешавшихся с верхнепалеолитическими группами Северной Сибири и давших начало предкам палеосибирского населения и американских индейцев. Ген *PRDM7* кодирует метилтрансферазу, которая задействована в модификации гистонов и, по всей видимости, является активным регулятором генной активности в меланоцитах. Полученные данные обсуждаются в связи с особенностями пигментации кожи эскимосов и палеоазиатов и возможностью того, что вариант rs4264393-G гена *PRDM7* может быть причастен к эволюции системы пигментации арктических народов.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, ген *PRDM7*, полиморфизм локуса rs4264393, арктические популяции человека, пигментация кожи.

DOI: 10.34078/1814-0998-2022-4-85-93

Результаты геномных исследований коренного населения Сибири показали, что для популяций отдельных регионов Сибири характерна высокая распространенность некоторых вариантов генетического полиморфизма, что может быть связано с эффектами основателя, дрейфа генов или же с селективными процессами в связи с адаптацией популяций к условиям природной среды (Clemente et al., 2014; Pagani et al., 2016). Так, например, на северо-востоке Сибири (у эскимосов, чукчей и коряков) с высокими частотами (более 50 %) распространены четыре варианта полиморфизма, практически отсутствующие в других регионах мира (Pagani et al., 2016). К ним относятся замена G→A в локусе rs80356779 гена *CPT1A* (с частотой 68 %), замена A→G в локусе rs4264393 гена *PRDM7* (с частотой 62 %), замена G→T в локусе rs190513600 вблизи от псевдогена *RN7-SKP168* (с частотой 62 %) и замена C→T в локусе rs553718019 гена *C5orf47* (с частотой 52 %).

Из этих локусов только в отношении rs80356779 гена *CPT1A* получены детальные

популяционно-генетические сведения, а также известно, что высокой распространенности варианта rs80356779-A среди коренного населения Крайнего Севера Азии и Америки способствовал положительный отбор, связанный с адаптацией аборигенов к холоду и специфической «арктической» диете морских охотников (Greenberg et al., 2009; Clemente et al., 2014; Малярчук и др., 2016; Малярчук, 2020; Senftleber et al., 2020). Относительно остальных трех локусов популяционно-генетическая информация ограничивается только сведениями из баз генетических данных (например, dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Целью настоящей работы является анализ популяционной распространенности и возможной функциональной значимости полиморфных вариантов локуса rs4264393 гена *PRDM7*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы опубликованные ранее данные о полноэкзомном полиморфизме в популяциях коренного населения Северо-Восточной Сибири (эскимосы, чукчи, коряки; N = 25), Цен-

Таблица 1. Частоты (%) генотипов и аллелей локуса rs4264393 гена *PRDM7* у современного населения Сибири

Table 1. Frequencies (%) of genotypes and alleles of locus rs4264393 of gene *PRDM7* in modern populations of Siberia

Популяция	Генотип			Аллель		Hexp	P
	AA	AG	GG	A	G		
Северо-Восточная Сибирь (28)	14.2	42.9	42.9	35.7	64.3	46.8	0.69
Центральная Сибирь (32)	90.6	9.4	0	95.3	4.7	9.1	1.0
Южная Сибирь (28)	100.0	0	0	100.0	0	0	1.0
Западная Сибирь (20)	95.0	5.0	0	97.5	2.5	5.0	1.0

Примечание. Частоты приводятся по результатам анализа геномных данных, опубликованных в работах Pagani et al. (2016), Малярчук и др. (2016). В скобках указаны размеры выборок. Hexp – ожидаемая гетерозиготность, P – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди-Вайнберга (достоверно при $P < 0.05$).

тральной Сибири (эвены, эвенки, якуты; N = 29), Южной Сибири (тувинцы, шорцы, алтайцы, буряты; N = 28) и Западной Сибири (кеты, ханты, манси, селькупы, ненцы, нганасаны; N = 20) (Pagani et al., 2016). Выполнен анализ полиморфизма всех экзонов и прилегающих к ним некодирующих участков гена *PRDM7*, расположенного на хромосоме 16 между позициями 90122974 и 90158480. Нумерация нуклеотидов приводится согласно референтной последовательности генома человека GRCh37.p13 (hg19).

Для анализа полиморфизма локуса rs4264393 (замена A→G в позиции 90130139 хромосомы 16) дополнительно использовали результаты экзомного секвенирования шести образцов ДНК от представителей коренного населения Северо-Эвенского района Магаданской области (3 коряка и 2 эвена) и Эвенкийского автономного округа (1 эвенк) (Малярчук и др., 2016).

Для выявления гаплотипов из генотипов гена *PRDM7* с неизвестной гаметной фазой применяли алгоритм ELB пакета программ Arlequin 3.01 (Excoffier et al., 2007). Соответствие распределения генотипов в популяциях равновесию Харди-Вайнберга рассчитывали с помощью пакета программ Arlequin 3.01.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нуклеотидная замена A→G в локусе rs4264393 гена *PRDM7* приводит к аминокислотной замене Leu130Ser в 6-м экзоне указанного гена. В отношении мутации rs4264393-G известно, что она очень редка в Европе, Африке и Южной Азии (частота менее 0.5 %), в Восточной Азии ее частота не превышает 3 %, но у американских индейцев частота этого варианта изменяется в диапазоне от 16 до 25 % (данные dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Максимальная частота варианта rs4264393-G (80.6 %) обнаружена у канадских эскимосов Нунавика (северная часть провинции Квебек) (Zhou, 2016). Согласно результатам геномных исследований, в популяциях коренного

населения Сибири распространенность варианта rs4264393-G очень контрастная: на юге, западе и в центре Сибири его частота не превышает 5 %, зато на северо-востоке она очень высока – 64.3 % (табл. 1).

Результаты палеогеномных исследований свидетельствуют о том, что вариант rs4264393-G уже примерно 10 тыс. лет тому назад присутствовал у палеосибирского населения (стоянка Дуванный Яр), а также, по всей видимости, у предков коряков – представителей токаревской культуры Северного Приохотья (стоянка Ольская, возраст примерно 3 тыс. лет) (табл. 2).

Таблица 2. Полиморфизм A→G в локусе rs4264393 гена *PRDM7* у древнего населения Сибири (по данным: Sikora et al., 2019)

Table 2. Polymorphism A→G in locus rs4264393 of gene *PRDM7* in ancient populations of Siberia (according to Sikora et al., 2019)

Стоянка	Возраст, тысяч лет	Вариант полиморфизма (число прочтений нуклеотидной позиции)
Яна-1	31.6	A (36)
Яна-2	31.6	A (10)
Дуванный Яр	9.8	G (14)
Ольская-1	3.0	G (1)
Ольская-2	3.0	A (2), G (1)

Однако у более раннего верхнепалеолитического населения Северо-Востока Сибири этого варианта полиморфизма, судя по всему, еще не было – оба представителя Янской стоянки (Яна RHS, север Якутии, возраст примерно 31.6 тыс. лет) характеризуются вариантом rs4264393-A (Sikora et al., 2019). Таким образом, наличие относительно высокой частоты варианта rs4264393-G как у современных палеоазиатов, эскимосов и америндов, так и у древнего палеосибирского населения Чукотки свидетельствует о том, что этот вариант полиморфизма является элементом их

общей генетической истории, связанной с Берингией и адаптацией к условиям Крайнего Севера. Отсутствие варианта rs4264393-G у верхнепалеолитического населения Янской стоянки указывает на то, что он, по всей видимости, появился на севере Сибири позже, уже после максимума последнего оледенения – в период предполагаемых миграций восточно-азиатских популяций (20–18 тыс. лет назад), смешавшихся с верхнепалеолитическими группами Северной Сибири и давших начало предкам палеосибирского населения и американских индейцев (Sikora et al., 2019).

Анализ изменчивости экзонов и прилегающих к ним некодирующих последовательностей гена *PRDM7* в выборках коренного населения Сибири показал наличие полиморфизма в 13 нуклеотидных позициях (табл. 3). Полиморфные варианты в этих позициях формируют 10 гаплотипов, из которых три причастны к мутационным изменениям в локусе rs4264393 (рисунок). Как видно, на основе гаплотипа 1, распространенного в различных популяциях Сибири, возникает гаплотип 2, характеризующийся вариантом rs4264393-G. Этот гаплотип зарегистрирован в основном в популяциях Северо-Восточной Сибири (у эскимосов, чукчей и коряков) и от него ответвляется гаплотип 3, обнаруженный у единичного коряка (табл. 4). Таким образом, согласно результатам анализа вариант rs4264393-G появляется однократно на гаплотипе, довольно распространенном в различных популяциях Сибири, и затем становится частым в популяциях Крайнего Севера Сибири и Америки.

О биологической роли гена *PRDM7*, к сожалению, мало что известно. Установлено, что этим геном кодируется специфичная для приматов метилтрансфераза гистонов (Fumasoni et al., 2007). Ген *PRDM7* возник у приматов в результате дупликации гена *PRDM9*, который при этом потерял часть участков «цинковых пальцев», а так-

Таблица 3. Полиморфизм экзонов и прилегающих некодирующих последовательностей гена *PRDM7* у коренного населения Сибири

Table 3. Polymorphism of exons and adjacent noncoding sequences of the *PRDM7* gene in the indigenous populations of Siberia

Порядковый номер	Полиморфный локус	Нуклеотидная замена	Локализация, аминокислотная замена
1	rs182368497	G→A	3'-UTR
2	rs113721022	C→T	3'-UTR
3	rs3809643	G→T	3'-UTR
4	rs3826201	C→T	3'-UTR
5	rs74034318	C→A	3'-UTR
6	rs180980492	A→T	3'-UTR
7	rs7206111	G→T	Asn435Lys
8	rs3743815	G→A	Pro373Ser
9	rs2078478	C→T	Arg131Lys
10	rs4264393	A→G	Leu130Ser
11	rs138366855	G→A	Интрон
12	rs12925933	A→C	Asp90Glu
13	rs144692165	C→T	Arg20Gln

Примечание. 3'-UTR – 3'-нетранслируемый участок гена.

же приобрел изменения в сплайсинге. Обнаружены две изоформы метилтрансферазы *PRDM7*: одна из них экспрессируется преимущественно в семенниках, другая – в меланоцитах, а также в клетках меланомы (Fumasoni et al., 2007; Reemann et al., 2014). Это указывает на более узкую функциональную специализацию этого гена в сравнении с другими *PRDM*-генами, которые экспрессируются в разных тканях (Fumasoni et al., 2007). Известно, что некоторые *PRDM*-белки участвуют в контроле транскрипции посредством метилирования гистонов (Hayashi et al., 2005; Davis et al., 2006). *PRDM7* также является эффективной метилтрансферазой, которая селективно катализирует триметилирование гистона H3 по 4-му лизину (H3K4) (Blazer et al., 2016). Модификации гистонов приводят к изменениям структуры хроматина и влияют на доступность участков ДНК для факторов транскрипции. Так, H3K4-метилирование ассоциируется с актив-



Рисунок. Мутационные изменения в гаплотипах 1, 2 и 3 гена *PRDM7*. Нуклеотидная последовательность соответствует вариантам полиморфизма в 13 локусах, показанных в табл. 3. Более крупным шрифтом отмечены производные варианты rs4264393-G и rs180980492-T

Figure. Mutational changes in haplotypes 1, 2, and 3 of gene *PRDM7*. The nucleotide sequence corresponds to polymorphic variants at 13 loci shown in Table 3. Derived variants rs4264393-G and rs180980492-T are shown in larger font

Таблица 4. Частота (%) гаплотипов 1, 2 и 3 гена *PRDM7* у современного коренного населения Сибири

Table 4. Frequency (%) of haplotypes 1, 2 and 3 of gene *PRDM7* in modern indigenous populations of Siberia

Популяция Гаплотип	Северо- Восточная Сибирь (25)	Центральная Сибирь (29)	Южная Сибирь (28)	Западная Сибирь (20)
1	14.0	36.2	42.9	42.5
2	32.0	3.4	0	2.5
3	2.0	0	0	0

ной транскрипцией хроматина (Bowman, Poirier, 2015). Таким образом, можно предположить, что метилтрансфераза *PRDM7* задействована в регуляции экспрессии генов и, скорее всего, является активным регулятором генной активности в меланоцитах.

Необходимо отметить, что результаты поиска следов адаптации берингийских предков америндов к условиям Арктики показали, что возможные проявления такого рода процессов связаны с сигналами отбора в генах, участвующих в функционировании меланоцитов и в меланогенезе, а также в функционировании сердечно-сосудистой системы (Quillen et al., 2012; Adhikari et al., 2019; Mendoza-Revilla et al., 2022; Niedbalski, Long, 2022). Так, предполагается, что наблюдаемые в геномах америндов следы отбора в генах пигментации кожи (например, гены *TYRP1* и др.) могли быть связаны с депигментацией древнего населения Берингии в связи с необходимостью усиления синтеза витамина D в условиях высоких широт (Niedbalski, Long, 2022). Это предположение вполне укладывается в существующую эволюционную модель пигментации кожи у населения планеты (Deng, Xu, 2018; Jones et al., 2018; Jablonski, 2021). Согласно этой модели цвет кожи определяется балансом между интенсивностью УФ-излучения (что зависит от широты и высоты местности), синтеза витамина D и распада фолатов (главным образом, 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ)), которые имеют очень большое значение в функционировании многих биологических процессов в организме. Таким образом, усиление пигментации в среде с высоким уровнем УФ защищает от свободно-радикального распада 5-МТГФ, а ослабление пигментации в условиях низкой интенсивности УФ-лучей способствует усилению синтеза витамина D и, в итоге, с помощью процесса пигментации кожи в зависимости от количества УФ происходит поддержание необходимых уровней витамина D и фолатов.

Исключением в этом широтно-ориентированном распределении цвета кожи в популяциях человека являются американские индейцы, которые на экваторе светлее, чем экваториаль-

ные популяции Старого Света, а также эскимосы и палеоазиатские народы, которые заметно более пигментированные в сравнении, например, с северными европейцами (Jablonski, Chaplin, 2000; Deng, Xu, 2018; Jablonski, 2021). В случае америндов предполагается, что 15 тысяч лет от момента выхода их предков из Берингии на юг Америки недостаточно для того, чтобы стать такими же темнопигментированными, как африканские группы. В случае же эски-

мосов и палеоазиатов вообще нет ясности. Согласно современным представлениям, эскимосы и алеуты Северной Америки, Гренландии и Чукотки и палеоазиатские народы Чукотки, Камчатки и Северного Приохотья характеризуются отчетливым генетическим родством, связанным с их общим происхождением от древних сибирских народов – предков палеоэскимосов, которые примерно 5 тыс. лет начали свои миграции с юга Сибири (предположительно Забайкалья) на северо-восток и далее на север Америки (Flegontov et al., 2019; Sikora et al., 2019; Kilinç et al., 2021). Они дали начало палеоазиатским народам, а на севере Америки – палеоэскимосам и позже (примерно 2 тыс. лет назад) неоэскимосам, сложившимся в результате смешения палеоэскимосов и северных племен американских индейцев. В свою очередь, неоэскимосы активно осваивали побережья Берингова и Охотского морей и взаимодействовали с палеоазиатскими народами, в результате чего в генофондах палеоазиатов присутствует существенный генетический компонент неоэскимосского происхождения (Sikora et al., 2019). В свете такой достаточно сложной и до конца еще не изученной истории межэтнических взаимодействий на Крайнем Севере Азии и Америки, реконструировать генетическую историю этих народов тоже сложно. Их довольно темная пигментация могла быть унаследована от южносибирских предков палеоэскимосов или же продукция меланина усилилась уже на Крайнем Севере для защиты от отраженных от снега УФ-лучей (Deng, Xu, 2018). Дефицит витамина D в случае такого сценария вполне мог компенсироваться диетическими источниками витамина D, доступными арктическим народам (морские млекопитающие, жирная рыба, яйца). Предполагается, что при наличии традиционной диеты, богатой витамином D, и физиологического механизма, обеспечивающего новорожденных достаточным количеством витамина D (Hlusko et al., 2018), селективное давление для дальнейшей депигментации кожи у предков эскимосов и палеоазиатов было незначительным (Jablonski, 2021).

Между тем, геномные исследования арктических популяций Азии и Америки не выявили сигналов отбора в генах, связанных с пигментацией кожи (Cardona et al., 2014; Clemente et al., 2014; Fumagalli et al., 2015; Pagani et al., 2016; Pedersen et al., 2017; Hallmark et al., 2019; Zhou et al., 2019). Вполне возможно, что это связано с тем, что эволюция пигментации арктических народов пошла по пути усиления способности к загару только открытых солнцу участков тела (факультативная пигментация), а не всего тела (конститутивная пигментация) (Jablonski, Chaplin, 2000; Quillen et al., 2019; Jablonski, 2021). Поэтому, по всей видимости, следы отбора могут быть зарегистрированы в генах, обеспечивающих способность к быстрому загару, однако генетическая основа такого рода способностей почти неизвестна и требует серьезного изучения (Quillen et al., 2019). Вполне возможно, что исследуемый в настоящей работе ген *PRDM7* может быть задействован в регуляции генной активности в меланоцитах, а особенности популяционного распространения его варианта rs4264393-G указывают на причастность к эволюции системы пигментации (возможно, только факультативной пигментации) арктических народов. Прояснить эти вопросы могут дальнейшие исследования в области функциональной геномики меланоцитов аборигенов Крайнего Севера.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-18-00319, <https://rscf.ru/project/22-18-00319/>.

ЛИТЕРАТУРА

- Малярчук Б. А. Генетические маркеры о распространении древних морских охотников в Приохотье // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020. Т. 24, № 5. С. 539–544. DOI: 10.18699/VJ20.646
- Малярчук Б. А., Деренко М. В., Денисова Г. А., Лутвинов А. Н. Распространенность арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 5. С. 571–575. DOI: 10.18699/VJ16.130
- Adhikari K., Mendoza-Revilla J., Sohail A., Fuentes-Guajardo M., Lampert J., Chacón-Duque J. C., Hurtado M., Villegas V., Granja V., Acuña-Alonzo V., Jaramillo C., Arias W., Lozano R. B., Everardo P., Gómez-Valdés J., Villamil-Ramírez H., Silva de Cerqueira C. C., Hunemeier T., Ramallo V., Schuler-Faccini L., Salzano F. M., Gonzalez-José R., Bortolini M. C., Canizales-Quinteros S., Gallo C., Poletti G., Bedoya G., Rothhammer F., Tobin D. J., Fumagalli M., Balding D., Ruiz-Linares A. A GWAS in Latin Americans highlights the convergent evolution of lighter skin pigmentation in Eurasia // Nature Communications. 2019. Vol. 10. P. 358. DOI: 10.1038/s41467-018-08147-0
- Blazer L. L., Lima-Fernandes E., Gibson E., Eram M. S., Loppnau P., Arrowsmith C. H., Schapira M., Veda-di M. PR domain-containing protein 7 (PRDM7) is a histone 3 lysine 4 trimethyltransferase // Journal of Biological Chemistry. 2016. Vol. 291. P. 13509–135019. DOI: 10.1074/jbc.M116.721472
- Bowman G. D., Poirier M. G. Post-translational modifications of histones that influence nucleosome dynamics // Chemistry Reviews. 2015. Vol. 115. P. 2274–2295. DOI: 10.1021/cr500350x
- 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., Vilems 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. Vol. 9. P. 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., Vilems 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 // American Journal of Human Genetics. 2014. Vol. 95. P. 584–589. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.09.016
- Davis C. A., Haberland M., Arnold M. A., Sutherland L. B., McDonald O. G., Richardson J. A., Childs G., Harris S., Owens G. K., Olson E. N. PRISM/PRDM6, a transcriptional repressor that promotes the proliferative gene program in smooth muscle cells // Molecular Cell Biology. 2006. Vol. 26. P. 2626–2636. DOI: 10.1128/MCB.26.7.2626-2636.2006
- Deng L., Xu S. Adaptation of human skin color in various populations // Hereditas. 2018. Vol. 155. P. 1. DOI: 10.1186/s41065-017-0036-2
- Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis // Evolutionary Bioinformatics Online. 2007. Vol. 1. P. 47–50.
- Flegontov P., Altınışık N. E., Changmai P., Rohland N., Mallick S., Adamski N., Bolnick D. A., Broomandk-hoshbacht N., Candilio F., Culleton B. J., Flegontova O., Friesen T. M., Jeong C., Harper T. K., Keating D., Kennett D. J., Kim A. M., Lamnidis T. C., Lawson A. M., Olalde I., Oppenheimer J., Potter B. A., Raff J., Sattler R. A., Skoglund P., Stewardson K., Vajda E. J., Vasilyev S., Vesselskaya E., Hayes M. G., O'Rourke D. H., Krause J., Pinhasi R., Reich D., Schiffels S. Palaeo-Eskimo genetic ancestry and the peopling of Chukotka and North America // Nature. 2019. Vol. 570. P. 236–240. DOI: 10.1038/s41586-019-1251-y
- Fumagalli M., Moltke I., Grarup N., Racimo F., Bjerregaard P., Jørgensen M. E., Korneliussen T. S., Gerbault P., Skotte L., Linneberg A., Christensen C., Brandslund I., Jørgensen T., Huerta-Sánchez E., Schmidt E. B., Pedersen O., Hansen T., Albrechtsen A., Nielsen R. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation // Science. 2015. Vol. 349. P. 1343–1347. DOI: 10.1126/science.aab2319
- Fumasoni I., Meani N., Rambaldi D., Scafetta G., Alcalay M., Ciccarelli F. D. Family expansion and gene rearrangements contributed to the functional specialization of PRDM genes in vertebrates // BMC Evolutionary Biology. 2007. Vol. 7. P. 187. DOI: 10.1186/1471-2148-7-187
- Greenberg C. R., Dilling L. A., Thompson G. R., Seargeant L. E., Haworth J. C., Phillips S., Chan A., Vallance H. D., Waters P. J., Sinclair G., Lillquist Y., Wanders R. J. A., Olpin S. E. The paradox of the carnitine

palmitoyltransferase type Ia P479L variant in Canadian Aboriginal populations // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009. Vol. 96. P. 201–207. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.12.018

Hallmark B., Karafet T. M., Hsieh P., Osipova L. P., Watkins J. C., Hammer M. F. Genomic evidence of local adaptation to climate and diet in indigenous Siberians // *Molecular Biology and Evolution*. 2019. Vol. 36. P. 315–327. DOI: 10.1093/molbev/msy211

Hayashi K., Yoshida K., Matsui Y. A histone H3 methyltransferase controls epigenetic events required for meiotic prophase // *Nature*. 2005. Vol. 438. P. 374–378. DOI: 10.1038/nature04112

Hlusko L. J., Carlson J. P., Chaplin G., Elias S. A., Hoffecker J. F., Huffman M., Jablonski N. G., Monson T. A., O'Rourke D. H., Pilloud M. A., Scott G. R. Environmental selection during the last ice age on the mother-to-infant transmission of vitamin D and fatty acids through breast milk // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018. Vol. 115. P. E4426–E4432. DOI: 10.1073/pnas.1711788115

Jablonski N. G., Chaplin G. The evolution of human skin coloration // *Journal of Human Evolution*. 2000. Vol. 39. P. 57–106. DOI: 10.1006/jhev.2000.0403

Jablonski N. G. The evolution of human skin pigmentation involved the interactions of genetic, environmental, and cultural variables // *Pigment Cell and Melanoma Res.* 2021. Vol. 34. P. 707–729. DOI: 10.1111/pcmr.12976

Jones P., Lucock M., Veysey M., Beckett E. The vitamin D-folate hypothesis as an evolutionary model for skin pigmentation: an update and integration of current ideas // *Nutrients*. 2018. Vol. 10. P. 554. DOI: 10.3390/nut10050554

Kılınc G. M., Kashuba N., Koptekin D., Bergfeldt N., Dönertaş H. M., Rodríguez-Varela R., Shergin D., Ivanov G., Kichigin D., Pestereva K., Volkov D., Mandryka P., Kharinskii A., Tishkin A., Ineshin E., Kovychev E., Stepanov A., Dalén L., Günther T., Kirdök E., Jakobsen M., Somel M., Krzewińska M., Storå J., Götherström A. Human population dynamics and Yersinia pestis in ancient northeast Asia // *Science Advances*. 2021. Vol. 7. P. eabc4587. DOI: 10.1126/sciadv.abc4587

Mendoza-Revilla J., Chacón-Duque J. C., Fuentes-Guajardo M., Ormond L., Wang K., Hurtado M., Villegas V., Granja V., Acuña-Alonso V., Jaramillo C., Arias W., Barquera R., Gómez-Valdés J., Villamil-Ramírez H., Silva de Cerqueira C. C., Badiño Rivera K. M., Nieves-Colón M. A., Gignoux C. R., Wojcik G. L., Moreno-Estrada A., Hünemeier T., Ramallo V., Schuler-Faccini L., Gonzalez-José R., Bortolini M. C., Canizales-Quinteros S., Gallo C., Poletti G., Bedoya G., Rothhammer F., Balding D., Fumagalli M., Adhikari K., Ruiz-Linares A., Hellenthal G. Disentangling signatures of selection before and after European colonization in Latin Americans // *Molecular Biology and Evolution*. 2022. Vol. 39. P. msac076. DOI: 10.1093/molbev/msac076

Niedbalski S. D., Long J. C. Novel alleles gained during the Beringian isolation period // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. P. 4289. DOI: 10.1038/s41598-022-08212-1

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., Wilson

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. C., Lambert D. M., 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., 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., Villemers R., Willerslev E., Kivisild T., Metspalu M. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia // *Nature*. 2016. V. 538. P. 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. Vol. 205. P. 787–801. DOI: 10.1534/genetics.116.193821

Quillen E. E., Bauchet M., Bigham A. W., Delgado-Burbano M. E., Faust F. X., Klimentidis Y. C., Mao X., Stoneking M., Shriver M. D. OPRM1 and EGFR contribute to skin pigmentation differences between Indigenous Americans and Europeans // *Human Genetics*. 2012. Vol. 131. P. 1073–1080. DOI: 10.1007/s00439-011-1135-1

Quillen E. E., Norton H. L., Parra E. J., Lona-Durazo F., Ang K. C., Iliescu F. M., Pearson L. N., Shriver M. D., Lasisi T., Gokcumen O., Starr I., Lin Y.-L., Martin A. R., Jablonski N. G. Shades of complexity: New perspectives on the evolution and genetic architecture of human skin // *American Journal of Physical Anthropology*. 2019. Vol. 168. P. 4–26. DOI: 10.1002/ajpa.23737

Reemann P., Reimann E., Ilmjärv S., Porosaar O., Silm H., Jaks V., Vasar E., Kingo K., Koks S. Melanocytes in the skin – comparative whole transcriptome analysis of main skin cell types // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. P. e115717. DOI: 10.1371/journal.pone.0115717

Senfleber N., Jørgensen M. E., Jørsboe E., Imamura F., Forouhi N. G., Larsen C. L., Bjerregaard P., Hansen T., Albrechtsen A. Genetic study of the Arctic CPT1A variant suggests that its effect on fatty acid levels is modulated by traditional Inuit diet // *European Journal of Human Genetics*. 2020. Vol. 28. P. 1592–1601. DOI: 10.1038/s41431-020-0674-0

Zhou P. S. The role of evolution in the genetic susceptibility of intracranial aneurysm. Ph.D. thesis. Université de Montréal, 2016. 285 p.

Zhou S., Xie P., Quoibion A., Ambalavanan A., Dionne-Laporte A., Spiegelman D., Bourassa C. V., Xiong L., Dion P. A., Rouleau G. A. Genetic architecture and adaptations of Nunavik Inuit // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019. Vol. 116. P. 16012–16017. DOI: 10.1073/pnas.1810388116

POLYMORPHISM OF THE rs4264393 LOCUS OF THE *PRDM7* GENE IN SIBERIA'S INDIGENOUS POPULATIONS: POSSIBLE CONNECTION WITH SKIN PIGMENTATION IN THE FAR NORTH

B. A. Malyarchuk^{1,2}

¹*Institute of Biological Problems of the North, FEB RAS, Magadan*

²*North-East Interdisciplinary Scientific Research Institute n. a. N. A. Shilo, FEB RAS, Magadan*

The rs4264393-G allele of the *PRDM7* gene belongs to the polymorphic variants very frequent only in indigenous populations of northeastern Siberia: in Eskimos, Chukchi, and Koryaks, its frequency is 64 %. The results of the paleogenomic data analysis suggest that the rs4264393-G variant was present in the north of modern Yakutia (Duvannyi Yar site) about 10 thousand years ago and probably appeared in Northeast Asia even earlier, during the presumed migrations of East Asian populations (20–18 thousand years ago), which mixed with the Upper Paleolithic groups of North Siberia and gave rise to the ancestors of Paleosiberian populations and Amerindians. The *PRDM7* gene encodes for a methyltransferase, involved in histone modification, and appears to be an active regulator of gene activity in melanocytes. The findings are discussed in connection with the peculiarities of Eskimo and Paleo-Asiatic skin pigmentation and the possibility that the rs4264393-G variant of the *PRDM7* gene may be involved in the evolution of the Arctic peoples pigmentation system.

Keywords: genetic polymorphism, gene *PRDM7*, polymorphism of locus rs4264393, Arctic human populations, skin pigmentation.

REFERENCES

- Adhikari, K., Mendoza-Revilla, J., Sohail, A., Fuentes-Guajardo, M., Lampert, J., Chacón-Duque, J. C., Hurtado, M., Villegas, V., Granja, V., Acuña-Alonzo, V., Jaramillo, C., Arias, W., Lozano, R. B., Everardo, P., Gómez-Valdés, J., Villamil-Ramírez, H., Silva de Cerqueira, C. C., Hunemeier, T., Ramallo, V., Schuler-Faccini, L., Salzano, F.M., Gonzalez-José, R., Bortolini, M. C., Canizales-Quinteros, S., Gallo, C., Poletti, G., Bedoya, G., Rothhammer, F., Tobin, D. J., Fumagalli, M., Balding, D., Ruiz-Linares, A., 2019. A GWAS in Latin Americans Highlights the Convergent Evolution of Lighter Skin Pigmentation in Eurasia, *Nature Communications*. 10, 358. DOI: 10.1038/s41467-018-08147-0
- Blazer, L. L., Lima-Fernandes, E., Gibson, E., Eram, M. S., Loppnau, P., Arrowsmith, C. H., Schapira, M., Vedadi, M., 2016. PR Domain-Containing Protein 7 (*PRDM7*) is a Histone 3 Lysine 4 Trimethyltransferase, *Journal of Biological Chemistry*. 291, 13509–13519. DOI: 10.1074/jbc.M116.721472
- Bowman, G. D., Poirier, M. G., 2015. Post-translational modifications of histones that influence nucleosome dynamics, *Chemistry Reviews*. 115, 2274–2295. DOI: 10.1021/cr500350x
- 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., 2014. Genome-wide Analysis of Cold Adaption in Indigenous Siberian Populations, *PLoS ONE*. 9, 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., 2014. A Selective Sweep on a Deleterious Mutation in the *CPT1A* Gene in Arctic Populations, *American Journal of Human Genetics*. 95, 584–589. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.09.016
- Davis, C. A., Haberland, M., Arnold, M. A., Sutherland, L. B., McDonald, O. G., Richardson, J. A., Childs, G., Harris, S., Owens, G. K., Olson, E. N., 2006. PRISM/PRDM6, a Transcriptional Repressor that Promotes the Proliferative Gene Program in Smooth Muscle Cells, *Molecular Cell Biology*. 26, 2626–2636. DOI: 10.1128/MCB.26.7.2626-2636.2006
- Deng, L., Xu, S., 2018. Adaptation of Human Skin Color in Various Populations, *Hereditas*. 155, 1. DOI: 10.1186/s41065-017-0036-2
- Excoffier, L., Laval, G., Schneider, S., 2007. Arlequin (version 3.0): an Integrated Software Package for Population Genetics Data Analysis, *Evolutionary Bioinformatics Online*. 1, 47–50.
- Flegontov, P., Altınışık, N. E., Changmai, P., Rohland, N., Mallick, S., Adamski, N., Bolnick, D. A., Broomandkhoshbacht, N., Candilio, F., Culleton, B. J., Flegontova, O., Friesen, T. M., Jeong, C., Harper, T. K., Keating, D., Kennett, D. J., Kim, A. M., Lamnidis, T. C., Lawson, A. M., Olalde, I., Oppenheimer, J., Potter, B. A., Raff, J., Sattler, R. A., Skoglund, P., Stewardson, K., Vajda, E. J., Vasilyev, S., Veselovskaya, E., Hayes, M. G., O'Rourke, D. H., Krause, J., Pinhasi, R., Reich, D., Schiffels, S., 2019. Palaeo-Eskimo Genetic Ancestry and the Peopling of Chukotka and North America, *Nature*. 570, 236–240. DOI: 10.1038/s41586-019-1251-y

- Fumagalli, M., Moltke, I., Grarup, N., Racimo, F., Bjerregaard, P., Jørgensen, M. E., Korneliussen, T. S., Gerbault, P., Skotte, L., Linneberg, A., Christensen, C., Brandshlund, I., Jørgensen, T., Huerta-Sánchez, E., Schmidt, E. B., Pedersen, O., Hansen, T., Albrechtsen, A., Nielsen R., 2015. Greenlandic Inuit Show Genetic Signatures of Diet and Climate Adaptation, *Science*. 349, 1343–1347. DOI: 10.1126/science.aab2319
- Fumasoni, I., Meani, N., Rambaldi, D., Scafetta, G., Alcalay, M., Ciccarelli, F. D., 2007. Family Expansion and Gene Rearrangements Contributed to the Functional Specialization of PRDM Genes in Vertebrates, *BMC Evolutionary Biology*. 7, 187. DOI: 10.1186/1471-2148-7-187
- Greenberg, C. R., Dilling, L. A., Thompson, G. R., Seargeant, L. E., Haworth, J. C., Phillips, S., Chan, A., Vallance, H. D., Waters, P. J., Sinclair, G., Lillquist, Y., Wanders, R. J. A., Olpin, S. E., 2009. The Paradox of the Carnitine Palmitoyltransferase Type Ia P479L Variant in Canadian Aboriginal Populations, *Molecular Genetics and Metabolism*. 96, 201–207. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.12.018
- Hallmark, B., Karafet, T. M., Hsieh, P., Osipova, L. P., Watkins, J. C., Hammer, M. F., 2019. Genomic Evidence of Local Adaptation to Climate and Diet in Indigenous Siberians, *Molecular Biology and Evolution*. 36, 315–327. DOI: 10.1093/molbev/msy211
- Hayashi, K., Yoshida, K., Matsui, Y., 2005. A Histone H3 Methyltransferase Controls Epigenetic Events Required for Meiotic Prophase, *Nature*. 438, 374–378. DOI: 10.1038/nature04112
- Hlusko, L. J., Carlson, J. P., Chaplin, G., Elias, S. A., Hoffecker, J. F., Huffman, M., Jablonski, N. G., Monson, T. A., O'Rourke, D. H., Pilloud, M. A., Scott, G. R., 2018. Environmental Selection during the Last Ice Age on the Mother-to-infant Transmission of Vitamin D and Fatty Acids Through Breast Milk, *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 115, E4426–E4432. DOI: 10.1073/pnas.1711788115
- Jablonski, N. G., Chaplin, G., 2000. The Evolution of Human Skin Coloration, *Journal of Human Evolution*. 39, 57–106. DOI: 10.1006/jhev.2000.0403
- Jablonski, N. G., 2021. The Evolution of Human Skin Pigmentation Involved the Interactions of Genetic, Environmental, and Cultural Variables, *Pigment Cell and Melanoma Research*. 34, 707–729. DOI: 10.1111/pcmr.12976
- Jones, P., Lucock, M., Veysey, M., Beckett, E., 2018. The Vitamin D-folate Hypothesis as an Evolutionary Model for Skin Pigmentation: an Update and Integration of Current Ideas, *Nutrients*. 10, 554. DOI: 10.3390/nu10050554
- Kılınç, G. M., Kashuba, N., Koptekin, D., Bergfeldt, N., Dönertaş, H. M., Rodríguez-Varela, R., Shergin, D., Ivanov, G., Kichigin, D., Pestereva, K., Volkov, D., Mandryka, P., Kharinskii, A., Tishkin, A., Ineshin, E., Kovychev, E., Stepanov, A., Dalén, L., Günther, T., Kirdök, E., Jakobsson, M., Somel, M., Krzewińska, M., Storå, J., Götherström, A., 2021. Human Population Dynamics and Yersinia Pestis in Ancient Northeast Asia, *Science Advances*. 7, eabc4587. DOI: 10.1126/sciadv.abc4587
- Malyarchuk, B. A., Derenko M. V., Denisova G. A., Litvinov A. N., 2016. Distribution of the Arctic Variant of the *CPT1A* Gene in Indigenous Populations of Siberia, *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 20 (5), 571–575. DOI: 10.18699/VJ16.130 [in Russian]
- Malyarchuk, B. A., 2020. Genetic Markers on the Distribution of Ancient Marine Hunters in Priokhotye, *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 24 (5), 539–544. DOI: 10.18699/VJ20.646 [in Russian]
- Mendoza-Revilla, J., Chacón-Duque, J. C., Fuentes-Guajardo, M., Ormond, L., Wang, K., Hurtado, M., Villegas, V., Granja, V., Acuña-Alonzo, V., Jaramillo, C., Arias, W., Barquera, R., Gómez-Valdés, J., Villamil-Ramírez, H., Silva de Cerqueira, C. C., Badillo Rivera, K. M., Nieves-Colón, M. A., Gignoux, C. R., Wojcik, G. L., Moreno-Estrada, A., Hünemeier, T., Ramallo, V., Schuler-Faccini, L., Gonzalez-José, R., Bortolini, M. C., Canizales-Quinteros, S., Gallo, C., Poletti, G., Bedoya, G., Rothhammer, F., Balding, D., Fumagalli, M., Adhikari, K., Ruiz-Linares, A., Hellenthal, G., 2022. Disentangling Signatures of Selection Before and After European Colonization in Latin Americans, *Molecular Biology and Evolution*. 39, msac076. DOI: 10.1093/molbev/msac076
- Niedbalski, S. D., Long, J. C., 2022. Novel Alleles Gained During the Beringian Isolation Period, *Scientific Reports*. 12, 4289. DOI: 10.1038/s41598-022-08212-1
- 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., Wilson 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. C., Lambert, D. M., 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., Mullahasanovic, 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., Lahar, 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., Vilems, R., Willerslev, E., Kivisild, T., Metspalu, M., 2016. Genomic Analyses Inform on Migration Events during the Peopling of Eurasia, *Nature*. 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., 2017. The Effect of an Extreme and Prolonged Population Bottleneck on Patterns of Deleterious Variation: Insights from the Greenlandic Inuit, *Genetics*. 205, 787–801. DOI: 10.1534/genetics.116.193821
- Quillen, E. E., Bauchet, M., Bigham, A. W., Delgado-Burbano, M. E., Faust, F. X., Klimentidis, Y. C., Mao, X., Stoneking, M., Shriver, M. D., 2012. OPRM1 and EGFR Contribute to Skin Pigmentation Differences between Indigenous Americans and Europeans, *Human Genetics*. 131, 1073–1080. DOI: 10.1007/s00439-011-1135-1

- Quillen, E. E., Norton, H. L., Parra, E. J., Lona-Daza, F., Ang, K. C., Illiescu, F. M., Pearson, L. N., Shriver, M. D., Lasisi, T., Gokcumen, O., Starr, I., Lin, Y.-L., Martin, A. R., Jablonski, N. G., 2019. Shades of Complexity: New Perspectives on the Evolution and Genetic Architecture of Human Skin, *American Journal of Physical Anthropology*. 168, 4–26. DOI: 10.1002/ajpa.23737
- Reemann, P., Reimann, E., Ilmjärvi, S., Porosaar, O., Silm, H., Jaks, V., Vasar, E., Kingo, K., Koks, S., 2014. Melanocytes in the Skin – Comparative Whole Transcriptome Analysis of Main Skin Cell Types, *PLoS ONE*. 9, e115717. DOI:10.1371/journal.pone.0115717
- Senfjelleber, N., Jørgensen, M. E., Jørsboe, E., Imamura, F., Forouhi, N. G., Larsen, C. L., Bjerregaard, P., Hansen, T., Albrechtsen, A., 2020. Genetic Study of the Arctic *CPT1A* Variant Suggests that its Effect on Fatty Acid Levels is Modulated by Traditional Inuit Diet, *European Journal of Human Genetics*. 28, 1592–1601. DOI: 10.1038/s41431-020-0674-0
- Zhou, P. S., 2016. The Role of Evolution in the Genetic Susceptibility of Intracranial Aneurysm. Ph. D. thesis. Université de Montréal.
- Zhou, S., Xie, P., Quoibion, A., Ambalavanan, A., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., Bourassa, C. V., Xiong, L., Dion, P. A., Rouleau, G. A., 2019. Genetic Architecture and Adaptations of Nunavik Inuit, *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 116, 16012–16017. DOI: 10.1073/pnas.1810388116