

ТРИЛЕММА «СРЕДА-ДИЕТА-ЗДОРОВЬЕ» В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА К УСЛОВИЯМ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Малярчук Б.А.^{1,2}, Деренко М.В.², Денисова Г.А.², Литвинов А.Н.²

¹Руководитель проекта

² Институт биологических проблем Севера ДВО РАН, Магадан, Россия
malyarchuk@ibpn.ru

Исследование проблемы адаптации человека к экстремальным условиям жизни является одной из актуальных задач арктической биомедицины. Имеется ряд гипотез, предсказывающих существование специфических геномных адаптаций к экстремальным условиям среды. Так, предполагается, что гены, связанные со скоростью обмена веществ и терморегуляцией, при адаптации к холоду должны находиться под давлением отбора [1]. Другие теории предполагают, что геномный отбор метаболических путей должен быть связан с сохранением энергии и, тем самым, с питанием [2-4], что согласуется с отечественными данными биохимии и физиологии – например, с гипотезой «полярного метаболического типа» [5]. Известно, что для коренных жителей Крайнего Севера, придерживающихся традиционного уклада жизни и питания, характерен особый, «северный», тип метаболизма с усилением белково-липидного обмена и минимизацией углеводного обмена [6, 7]. Такой тип метаболизма способствует адаптации к экстремальным условиям природной среды и предотвращает развитие сердечно-сосудистых и других заболеваний, связанных с изменениями метаболизма [8-10].

Недавние исследования генетического полиморфизма в 61 популяции мира показали наличие достоверных корреляций между частотами аллелей многих генов метаболизма и географической широтой проживания популяций [11]. В частности, у населения северных широт были выявлены строгие сигналы отбора для некоторых вариантов генов митохондриальных малик-энзим-NADH-зависимых малатдегидрогеназ (*ME2* и *ME3*), вовлеченных в окислительный метаболизм, что позволило предположить причастность этих ферментов к адаптации к холоду [11]. Хорошие корреляции с возможной адаптацией к холоду были обнаружены также для генов *LEPR* (аллель 109R) и *PON1* (аллель 192Q) [3]. Однако наиболее перспективным представлялся ген *UCP1*, кодирующий термогенин – фермент, разобщающий клеточное дыхание и фосфорилирование в митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани – при этом питательные вещества окисляются быстро, но с низкой интенсивностью производства АТФ [12-14]. Варианты, которые усиливали экспрессию *UCP1* (например, вариант -3826A), способствовали также увеличению скорости метаболизма и термогенеза [14]. Между тем, более позднее исследование этого же коллектива показало наличие высокодостоверной корреляции между минимальными зимними температурами и вариантами полиморфизма в гене *CORIN*, участвующем в биосинтезе натрийуретического пептида, регулирующего кровяное давление и метаболизм в жировой ткани [15]. Другим геном, потенциально вовлеченным в процессы адаптации к холоду, является *CD40*, кодирующий один из рецепторов фактора некроза опухоли, участвующих в широком спектре иммунных и воспалительных реакций.

В другом исследовании генетического полиморфизма в 10 популяциях коренного населения Сибири, включая самые северные популяции эскимосов, чукчей и коряков, был

обнаружен целый ряд генов, предположительно вовлеченных в процесс адаптации к холоду (*THADA*, *ITPR3*, *GNGT1*, *PRKG1*, *RELN*, *CPT1A* и *LRP5*) [16]. Однако самые строгие сигналы положительного отбора были выявлены в участке размером 3 Mb на хромосоме 11 (между позициями 66 и 69 Mb) в популяциях Северо-Восточной Азии: у эскимосов, чукчей и коряков. В этом участке находятся два кандидатных гена – *CPT1A* и *LRP5*. Ген *LRP5*, кодирующий белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности, играет важную роль в процессах роста костей, метаболизма холестерина, систолического кровяного давления. Кроме этого, мутации в гене *LRP5* вызывают остеопорозно-псевдоглиомный синдром, который приводит к повышенной ломкости костей и проблемам со зрением [17]. Ген *CPT1A* кодирует карнитин-о-пальмитоил трансферазу 1А – один из ключевых ферментов транспорта жирных кислот в митохондриальный матрикс для их последующего бета-окисления. Поскольку оба указанных гена участвуют в метаболизме липидов, Cardona *et al.* [16] предположили, что отбор генетических вариантов мог быть связан с адаптацией как к холоду и другим неблагоприятным условиям Крайнего Севера, так и к традиционной диете коренных жителей этого региона, поскольку главными продуктами питания эскимосов, а также береговых чукчей и коряков, издревле были мясо и жир ластоногих и китов. Однако, несмотря на жирную пищу, в сыворотке крови представителей этих народов наблюдаются довольно низкие уровни холестерина и липидов, что, по-видимому, свидетельствует о том, что в эволюции коренных народов Крайнего Севера важную роль играли сопряженные процессы адаптации к диете и факторам среды [18, 19]. Строгий сигнал отбора был выявлен также в гене *PRKG1*, вовлеченном в процессы сокращения гладкой мускулатуры сосудов, что тоже очень важно в плане адаптации к холоду. Как видно, списки кандидатных генов в отношении адаптации к холоду в различных исследованиях существенно не совпадают, что может быть связано с различиями как по составу изученных популяций, так и в методах анализа генетических данных. Так, в работах Hancosk *et al.* [11, 15] исследованы только три популяции, имеющие отношение к северным широтам – якуты, береговые чукчи и азиатские эскимосы, а в работе [16] изучены 10 популяций Сибири.

Более детальная информация о генетических вариантах, имеющих отношение к адаптации коренного населения к условиям Крайнего Севера, была получена недавно с помощью полногеномного секвенирования ДНК азиатских эскимосов, чукчей и коряков [20]. Анализ молекулярных данных позволил выявить 148 кандидатных вариантов полиморфизма, однако из них только один вариант прошел через многочисленные статистические фильтры – несинонимичная замена G>A в локусе rs80356779 гена *CPT1A*. Анализ генетических данных от современного и древнего населения Евразии и Америки показал, что этот вариант распространен лишь в популяциях Арктического региона, хотя сведения об изменчивости гена *CPT1A* в современных популяциях Сибири довольно фрагментарны. Что касается древних образцов, то «арктическая» мутация отсутствовала в геномах мальчика со стоянки Мальта (24 тыс. лет назад) и представителя культуры Кловис из Западной Монтаны (12.6 тыс. лет назад). Однако она была обнаружена в гетерозиготном состоянии в геноме палеоэскимоса – представителя культуры Саккак из Гренландии (4 тыс. лет назад), а также с частотой примерно 50% у канадских и гренландских эскимосов, представляющих древнеэскимосскую культуру Дорсет (начало I тыс. до н.э. – начало II тыс. н.э.) [20]. Таким образом, «арктическая» мутация гена *CPT1A* распространена среди коренного населения Арктического региона на протяжении последних четырех

тысячелетий, хотя результаты молекулярного датирования дают более широкий диапазон ее появления – от 6 до 23 тыс. лет [20].

Поскольку, как уже отмечалось выше, частота мутации G>A в локусе rs80356779 гена *CPT1A* в различных популяциях современного коренного населения Сибири и Восточной Азии практически неизвестна, в настоящем сообщении нами приводятся первые результаты популяционного скрининга этого генетического варианта у чукчей, коряков, эвенов, эвенков, якутов, бурят, алтайцев и корейцев.

Материалы и методы

Материалом для исследования служила тотальная ДНК, выделенная из биологических тканей (кровь, волосные луковицы), полученных от 416 представителей восьми этнических групп Сибири и Восточной Азии. В ходе экспедиций собраны образцы крови чукчей (N=15) (г. Анадырь, Чукотский автономный округ), коряков (N=58) и эвенов (N=72) (Северо-Эвенский район Магаданской области). Нами исследована также небольшая выборка метисов (N=15) – жителей поселков Северо-Эвенского района, у которых родители были эвенами, коряками или русскими (в разных комбинациях). Выборка западных эвенков (N=54) сформирована из населения различных поселков Эвенкийского автономного округа. В выборку якутов (N=27) включены жители различных поселков Республики Саха-Якутия. Выборка бурят (N=55) сформирована из числа жителей населенных пунктов Республики Бурятия. Выборка алтайцев (N=49) сформирована из представителей различных субэтнических групп алтайцев Республики Алтай. Выборка корейцев (N=71) представлена жителями различных провинций Республики Корея.

Нуклеотидную последовательность гена *CPT1A*, включающую в свой состав локус rs80356779 (полиморфизм G>A), амплифицировали с помощью пары олигонуклеотидных праймеров CPT1L (5'-AGGTGCAAAGTGAATTAGTC-3') и CPT1R (5'-CAGCACATAAGGGATAGTTT-3') или пары праймеров CPT2L (5'-GTCCTGTTTGTACTTTCACC-3') и CPT2R (5'-GGATGCCTTTAATCTAGTGA-3'). Эти праймеры были подобраны с помощью анализа нуклеотидной последовательности гена *CPT1A* (под номером NC_000011.10 в базе данных GenBank) с использованием программы Primer3 [21]. Участки ДНК амплифицировали в течение 35 циклов в температурном режиме: 94°C – 30 с, 50°C – 60 с и 72°C – 60 с. Продукты амплификации секвенировали с использованием набора для циклического секвенирования ДНК Big Dye Terminator («Applied Biosystems», v. 3.1) и генетического анализатора ABI Prism 3500xL («Applied Biosystems», США). Для выравнивания и анализа нуклеотидных последовательностей использовали программы пакета MEGA5 [22].

Частоту аллелей, гетерозиготность и соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга рассчитывали с помощью пакета программ Arlequin 3.01 [23].

Результаты и обсуждение

Впервые среди коренного населения Сибири (у чукчей, коряков, эвенов, эвенков, якутов, бурят и алтайцев) и Восточной Азии (корейцев) проведен популяционный

скрининг полиморфизма в позиции 479 (замена пролина на лейцин, т.е. P479L) фермента карнитин-о-пальмитоил трансферазы 1А (*CPT1A*). В гене *CPT1A* этот вариант полиморфизма обусловлен заменой G>A в локусе rs80356779). Аллель L479 обнаружен с высокой частотой в береговых популяциях Северо-Востока Азии – 66% у коряков, 56% у чукчей и 30% у эвенов, а также в единичном случае (частота 1%) среди эвенков Центральной Сибири (табл. 1). Частота аллеля L479 в выборке метисов оказалась на таком же уровне, как у эвенов – 30%.



Таблица 1.rtf

Ранее было установлено, что вариант L479 широко распространен среди эскимосов Северной Америки и Гренландии, однако причины отбора в пользу этого генетического варианта не были установлены, хотя предполагался адаптивный сценарий (табл. 2).



Таблица 2.rtf

Как видно из табл. 2, достоверные отклонения от равновесия Харди-Вайнберга, наблюдаются только в популяциях эскимосов Аляски и Канады ($P < 0.05$), хотя во всех популяциях Арктического региона (у эскимосов, чукчей и коряков) с высокой частотой распространены аллель L479 и гомозиготы L479/L479. Во всех указанных популяциях уровень наблюдаемой гетерозиготности ниже ожидаемой, что свидетельствует об отклонениях от равновесного распределения частот генотипов в популяциях. У эвенов нами также зарегистрирована довольно высокая частота аллеля L479 (30%), но при низкой частоте гомозигот L479/L479 и в условиях соблюдения равновесия Харди-Вайнберга.

Ранее было установлено, что локус rs80356779 гена *CPT1A* находится под воздействием отбора с очень высоким коэффициентом селекции ($s=0.14$) [20]. Таким образом, сохранению высокой частоты аллеля L479 и гомозигот L479/L479 в ряде арктических популяций несомненно способствует положительный отбор в пользу этих генетических вариантов. Между тем, появление аллеля L479 у эвенов (и тем более единичный случай у эвенков), по-всей видимости, связано с межэтническими контактами. Карнитин-о-пальмитоил трансфераза *CPT1A* – это фермент, отвечающий за транспорт жирных кислот в митохондриальный матрикс для их последующего бета-окисления. Ранее было установлено, что «арктическая» мутация в гене *CPT1A* приводит к понижению активности этого фермента, что можно рассматривать в качестве приспособительной реакции коренного населения Севера Азии и Америки к диете, обогащенной жирными кислотами, в результате потребления мяса морского зверя. Высокая частота «арктической» мутации гена *CPT1A* у эскимосов Северной Америки и Гренландии связана с селективным преимуществом ее носителей – так, у эскимосов ее наличие ассоциируется с повышенным содержанием липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина A1 в плазме крови и уменьшением степени ожирения [18, 19]. Пониженная активность *CPT1A*, по-видимому, защищает от сверхпродукции кетоновых тел. Таким образом, можно предположить, что адаптация к жирной пище привела к удачному изменению метаболических путей таким образом, что у носителей «арктической» мутации появились преимущества в функционировании сердечно-сосудистой системы и, в целом, повысилась приспособленность к жизни в условиях Севера. С другой стороны, среди американских

эскимосов – носителей «арктической» мутации в гомозиготном состоянии, выявляются случаи заболеваний, связанных с дефицитом фермента CPT1A и, как следствие, с гипокетонной гипогликемией и синдромом внезапной детской смерти [24]. Поэтому вполне возможно, что полезная в прошлом мутация, позволившая населению Крайнего Севера Азии и Америки выживать в условиях углеводного голодания, становится вредной в наше время, когда наблюдается тенденция к отходу от традиционного питания. Такой сценарий вполне соответствует гипотезе «экономичного» генотипа [2], основанной на предположении о том, что некоторые гены, бывшие адаптивными у наших предков в условиях низкохолестериновой, низкоуглеводной и бессолевой диеты, сочетавшейся с высокой физической активностью, стали факторами риска «болезней цивилизации» при переходе к современным условиям жизни (см. обзор [25]).

О вовлеченности мутаций в гене *CPT1A* в сеть генных изменений, влияющих на метаболизм липидов, свидетельствуют некоторые результаты ассоциативных исследований, выполненных на полногеномном уровне с помощью мультилокусного генотипирования. Так, исследование эскимосов Аляски показало наличие строгой ассоциации между вариантами полиморфизма в гене *CPT1A* и генах *FADS1* и *FADS2*, кодирующих, соответственно, дельта-5 и дельта-6 десатуразы – ключевые ферменты метаболизма омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, а также концентрацией десатураз в эритроцитах и плазме крови [26]. Однако в другом медико-генетическом исследовании эскимосов Аляски на этот счет были получены более противоречивые результаты [19]. Так, достоверные ассоциации между генетическим полиморфизмом и характером диеты отсутствовали, хотя при потреблении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот некоторые варианты полиморфизма гена *CPT1A* ассоциировались с более высоким содержанием липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина A1. Последняя ассоциация была обнаружена и в исследованиях эскимосов Гренландии [18]. Следует отметить также, что результаты других исследователей [27] не подтвердили наличие этой ассоциации среди эскимосов Аляски, хотя связь между уровнем общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и вариантами полиморфизма на хромосоме 11 (но не с геном *CPT1A*, а генами *NAA40* и *MACROD1*) была выявлена. Таким образом, несмотря на противоречивость результатов ассоциативных исследований арктических популяций, что может быть связано с отсутствием единой схемы получения и анализа данных, постепенно все же вырисовываются контуры генных сетей и ассоциированных с ними метаболических путей, и полиморфизм гена *CPT1A* занимает в этих реконструкциях важное место.

Появлению мутаций в этом гене может способствовать тот факт, что в условиях преобладания липидов в питании и энергообеспечении создаются реальные предпосылки для окисления липидов по свободнорадикальному пути с накоплением в тканях токсических продуктов (гидроперекисей жирных кислот, свободных радикалов, альдегидов, эпоксидов и пр.). Недавние исследования показали, что фермент CPT1A (как и некоторые другие метилтрансферазы) очень чувствителен к воздействию свободных радикалов, что влечет за собой дисфункции в метаболизме митохондрий [28].

Относительно географического происхождения мутации в локусе rs80356779 гена *CPT1A* было показано, что она возникла, вероятнее всего, среди предков эскимосов на базе гаплотипа восточноазиатского происхождения [20]. Согласно этнологическим данным, эскимосы выделились из эскалеутской общности, локализованной исконно в зоне Берингова пролива, примерно в IV-II тыс. до н.э., но лишь с начала I тыс. нашей эры этногенез и этническая история азиатских эскимосов тесно переплетаются с историей

чукчей и коряков [29]. Предполагается, что эскимосы в далеком прошлом жили по восточному берегу Камчатки и даже на побережье Охотского моря. Главными продуктами питания эскимосов издревле были мясо и жир ластоногих и китов, и поэтому именно эскимосы были основателями культуры морского зверобойного промысла [30]. Коряки же изначально формировались в континентальных условиях Севера и занимались, главным образом, охотой на дикого северного оленя. В середине II тыс. до н.э. в Северном Приохотье возникла токаревская культура, которая дала начало береговым корякам.

Осваивая тихоокеанское побережье, коряки одну часть эскимосов ассимилировали, другую вытеснили с побережья. От эскимосов коряки усвоили основы культуры морского зверобойного промысла [30]. К середине I тыс. до н.э. в северной части Охотского моря получает развитие новая древнекорякская культура – охотская. Эта культура имеет четкую ориентацию на морской зверобойный промысел и приморское собирательство [31]. Значительная часть терминов, связанных с морским зверобойным промыслом у коряков, эскимосского происхождения.

Чукотско-эскимосские этнические связи прослеживаются с I тыс. нашей эры. Береговые чукчи и эскимосы – типичные представители берингоморского типа арктической расы. Часть эскимосов была ассимилирована чукчами, так как последние были более многочисленными. Лишь часть чукчей постепенно стала совмещать сухопутную охоту с морским промыслом, и произошло это не ранее начала нашей эры [29].

Таким образом, данные этнологии показывают, что распространению «арктической» мутации в гене *CPT1A* среди коренного населения Крайнего Севера, скорее всего, способствовали процессы ассимиляции эскимосов чукчами и коряками в связи с экспансией последних на прибрежные территории Северо-Востока Азии. В отношении эвенов следует отметить, что проникновение тунгусов на Охотское побережье относят к XV-XVI вв. и поэтому появление «арктической» мутации в генофонде эвенов, по-видимому, связано с контактами с коряками, с которыми эвены соседствуют до сих пор.

Распространение европейского стиля жизни привело к изменению питания коренного населения Крайнего Севера. Там, где эскимосы вынуждены полностью переходить на углеводную и другие виды европейской пищи, появились нехарактерные для них болезни – например, рахит, авитаминозы и т.д. [32]. Изменения традиционного уклада жизни и рационов питания коренных народов приводят к срыву адаптивных процессов и развитию метаболических заболеваний, связанных с интенсификацией углеводного обмена и повышением содержания атерогенных липидов в крови (см. обзор [10]). Так, например, исследования особенностей липидного обмена у коренных жителей Чукотки показали более высокую частоту дислипидопроteinемий (нарушений обмена липопротеинов, связанных с повышением содержания в крови общего холестерина и липопротеинов низкой плотности) у жителей прибрежной зоны в сравнении с тундровыми районами [9].

Известно, что диета является одним из звеньев цепи, объединяющей факторы внешней среды и здоровье человека. Трилемма «среда-питание-здоровье» особенно контрастно проявляется в популяциях коренного населения Крайнего Севера, поскольку этим группам приходилось адаптироваться в крайне экстремальных условиях, требующих максимального напряжения различных систем организма – от молекулярного уровня до уровня всего организма. Давление экстремальных факторов среды, в конечном счете, влияет на метаболическое состояние организма и на здоровье, поскольку адаптация может проходить как в благоприятном, так и в нежелательном для организма направлении [6]. Пример «арктической» мутации гена *CPT1A* наглядно демонстрирует, как дисбаланс в

питании (т.е. выраженное преобладание липидов и белков) первых жителей Арктики стал причиной фиксации таких генных вариантов, которые позволили смягчить проявление метаболических издержек потребления жирной пищи (например, снизить уровень кетоза) и приобрести полезные модификации сердечно-сосудистой системы. Очевидно, что такого рода генетическая система является очень сложной генной сетью, элементы которой еще предстоит реконструировать. Исследования показывают также, что отход от традиционного типа питания у современного коренного населения Крайнего Севера негативно воздействует на эту тонко настроенную систему и сказывается на состоянии здоровья людей.

Заключение

Полученные на данном этапе результаты иллюстрируют медицинскую значимость нашего эволюционного прошлого, которое может быть реконструировано с помощью молекулярно-генетического подхода. Популяционный скрининг мутации rs80356779 G>A в гене *CPT1A* у коренного населения Севера показал необычайно высокую частоту этой мутации лишь в береговых популяциях Берингоморья и Охотоморья – у чукчей, коряков и эвенов. По литературным данным, «арктическая» мутация также широко распространена в популяциях эскимосов Чукотки, Америки и Гренландии. Все это может быть связано с долговременной адаптацией коренного населения Крайнего Севера к богатой жирами пище (в первую очередь, мясо и жир ластоногих и китов), сопряженной с адаптацией к неблагоприятным условиям Крайнего Севера. Проведенная работа мотивирует дальнейшие исследования фенотипических проявлений геномных мутаций в зависимости от условий внешней среды и от рационов питания. Такие исследования могут быть проведены в рамках программ генетико-медицинских исследований коренного населения Крайнего Севера, а также на модельных организмах. В практическом отношении уже сейчас ясно, что, учитывая высокую распространенность «арктического» варианта гена *CPT1A* среди коренного населения Северо-Востока Азии, необходимо обратить более пристальное внимание на рационы питания коренных жителей, предоставив им возможность придерживаться традиционных рационов, поскольку эта потребность является генетически предопределенной.

Список литературы

1. E.A. Brown. *Biol. Rev.*, 2012, **87**, 838-855.
2. J.V. Neel. *Am. J. Hum. Genet.*, 1962, **14**, 353-362.
3. A.M. Hancock, D.B. Witonsky, A.S. Gordon et al. *PLoS Genet.*, 2008, **4**, e32.
4. J.K. Pickrell, G. Coop, J. Novembre et al. *Genome Res.*, 2009, **19**, 826-837.
5. Л.Е. Панин. *Энергетические аспекты адаптации. Л.: Медицина*, 1978. 192 с.
6. В.П. Казначеев. *Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. Л.: Медицина*, 1980. 200 с.
7. А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г. Марычев, А.П. Милованов. *Патология человека на Севере. М.: Медицина*, 1985. 415 с.
8. E.M. Scott, I.V. Grffith, D.D. Hoskins, R.D. Whaley. *Lancet*, 1958, **2**, 667-668.

9. Л.А. Гырголькау, Л.В. Щербакова, М.В. Иванова. *Бюллетень СО РАМН*, 2011, **31**, 79-83.
10. Е.В. Севостьянова. *Бюллетень сиб. медицины*, 2013, **12**, 93-100.
11. A.M. Hancock, D.B. Witonsky, E. Ehler et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **107**, 8924-8930.
12. D.A. Hughes, M. Jastroch, M. Stoneking, M. Klingenspor. *BMC Evol. Biol.*, 2009, **9**, 1-13.
13. S. Kajimura, P. Seale, K. Kubota et al. *Nature*, 2009, **460**, 1154-1158.
14. A.M. Hancock, V.J. Clark, Y. Qian, A. Di Rienzo. *Mol. Biol. Evol.*, 2010, **28**, 601-614.
15. A.M. Hancock, D.B. Witonsky, G. Alkorta-Aranburu et al. *PLoS Genet.*, 2011, **7**, e1001375.
16. A. Cardona, L. Pagani, T. Antao et al. *PLoS ONE*, 2014, **9**, e98076
17. Y. Gong, R.B. Slee, N. Fukai et al. *Cell*, 2001, **107**, 513-523.
18. C. Rajakumar, M.R. Ban, H. Cao et al. *J. Lipid Res.*, 2009, **50**, 1223-1228.
19. D.J. Lemas, H.W. Wiener, D.M. O'Brien et al. *J. Lipid Res.*, 2012, **53**, 175-184.
20. F.J. Clemente, A. Cardona, C.E. Inchley et al. *Am. J. Hum. Genet.*, 2014, **95**, 584-589.
21. A. Untergrasser, I. Cutcutache, T. Koressaar et al. *Nucleic Acids Res.*, 2012, **40**, e115.
22. K. Tamura, D. Peterson, N. et al. *Mol. Biol. Evol.*, 2011, **28**, 2731-2739.
23. L. Excoffier, G. Laval, S. Schneider. *Evol. Bioinform. Online*, 2007, **1**, 47-50.
24. C.R. Greenberg, L.A. Dilling, G.R. Thompson et al. *Mol. Genet. Metab.*, 2009, **96**, 201-207.
25. С.А. Боринская, А.И. Козлов, Н.К. Янковский. *Этнографическое обозрение*, 2009, **3**, 117-137.
26. V.S. Voruganti, P.B. Higgins, S.O. Ebbesson et al. *Front. Genet.*, 2012, **3**, 86.
27. S. Aslibekyan, L.K. Vaughan, H.W. Am. J. Hum. Biol., 2013, **25**, 673-680.
28. D. Setoyama, Y. Fujimura, D. Miura. *Genes Cells*, 2013, **18**, 1107-1119.
29. *Народы Северо-Востока Сибири (отв. ред. Е.П. Батъянова, В.А. Тураев). М.: Наука*, 2010. 773 с.
30. И.С. Вдовин. *Очерки этнической истории коряков. Л.: Наука*, 1973. 304 с.
31. Р.С. Васильевский. *Происхождение и древняя культура коряков. Новосибирск: Наука, Сибирское отделение*, 1971. 252 с.
32. Л. Богословская, И. Слугин, И. Загребин, И. Крупник. *Основы морского зверобойного промысла: Научно-методическое пособие. М.-Анадырь: Институт Наследия*, 2007. 480 с.