

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА ХОЛОДОВОГО РЕЦЕПТОРА *TRPM8* (rs7593557) В 15 ПОПУЛЯЦИЯХ АЛТАЕ-САЯНСКОГО РЕГИОНА, ЗАПАДНОЙ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

© 2024 г. М. А. Губина^{1, *}, В. Н. Бабенко¹, Е. Ю. Губина²

¹Федеральный исследовательский центр, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения
Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

²Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991 Россия
*e-mail: marina@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 18.12.2023 г.

После доработки 31.01.2024 г.

Принята к публикации 02.02.2024 г.

Проведен анализ гена терморекцептора *TRPM8* (rs7593557) у населения (15 выборок), проживающего в разных регионах Северной Азии, Алтае-Саянского нагорья, а также в Канаде. Высокие частоты редкого генотипа и аллеля в популяциях Алтае-Саянского региона и Западной Сибири обнаружены у теленгитов (22.2 и 41.7% соответственно), низкие — у сибирских татар (3.2 и 18.5% соответственно), а среди народов севера Сибири и Дальнего Востока высокая частота обнаружена у нанайцев (22.2 и 42.6% соответственно), а низкая — у якутов (1.1 и 10.9% соответственно). Отклонений от равновесия Харди–Вайнберга не обнаружено. Проведена трансассоциация полиморфизмов генов *TRPV1*, *TRPA1* и *TRPM8* с помощью метода регрессионного анализа в 14 популяциях. Из всех трех пар только в одной — *TRPV1/TRPM8* была выявлена положительная корреляция (0.55, $df = 13$, $P\text{-value} = 0.032$). В парах *TRPV1/TRPA1* и *TRPA1/TRPM8* выявлена отрицательная корреляция (–0.545, $df = 13$, $P\text{-value} = 0.048$) и (–0.46, $df = 13$, $P\text{-value} = 0.097$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что изученные полиморфные варианты генов *TRPV1* и *TRPM8* скоррелированы между собой и отрицательно скоррелированы с *TRPA1*. Полученные результаты возможно свидетельствуют о коэволюции данных генов. Ранее было показано, что *TRPV1*, так же как и *TRPM8*, выявлен с высокой частотой в популяции нанайцев. Вероятно, эти две мутации пришли одновременно с Восточной Азии и распространились по территории России, тем самым и объясняется то, что они скоррелированы между собой положительно.

Ключевые слова: гены *TRPA1* и *TRPM8*, терморекцепторы, популяции, полиморфные варианты.

DOI: 10.31857/S0016675824080079 **EDN:** BFMVVGK

В связи с тем, что коренные жители Алтае-Саянского нагорья, Западной Сибири и Дальнего Востока проживают на территориях, климатической особенностью которых являются низкие температуры, исследования TRP-ионных каналов актуальны. Восприятие холода играет основную роль в терморегуляции и выживании в холодных условиях, поэтому основным фактором для всех живых организмов является температура окружающей среды.

Гены *TRP* были открыты при исследовании мутантов *Drosophila* с нарушением зрения из-за дефицита катионов кальция в фоторецепторах, позже они были найдены во всех многоклеточных организмах [1]. TRP-ионные каналы принимают участие в регуляции метаболизма кальция и магния,

роста нейронов, терморекцепции, восприятия боли, а также отвечают за передачу температурных, физических и химических стимулов [2]. Всего у млекопитающих известно 30 белков, которые разделяются на семь подсемейств, из них только четыре участвуют в передаче температурного сигнала [2–4]. К холодочувствительным, т. е. активирующимся при понижении температуры, относится только два: *TRPA1* (ниже 17 °C) и *TRPM8* (ниже 28 °C) [5].

Ранее проведено исследование гена *TRPA1* (rs13268757), активация которого происходит при температуре ниже 17 °C и гена *TRPV1* (rs222747), который активируется при температуре выше 42 °C в 15 популяционных выборках, проживающих в разных регионах Северной Азии, Алтае-Саянского нагорья и Канады [6, 7]. Оба полиморфизма

являются расоспецифичными [8]. При исследовании гена *TRPA1* (rs13268757) у коренных жителей Алтае-Саянского региона, Западной Сибири и Дальнего Востока было выявлено, что данная мутация вероятно возникла в популяции якутов (16.7%) и распространилась по территории России в трех направлениях: восточном, юго-восточном и западном [7]. При изучении гена *TRPV1* (rs222747) обнаружено, что наиболее близкими (по частоте данной мутации) к популяциям Восточной Азии были только нанайцы и коряки (56 и 64% соответственно). Сибирские татары, якуты, эвенки наиболее близки к европеоидам. Все популяции Алтае-Саянского региона заняли промежуточное значение между европеоидами и восточными монголоидами. Выявлена отрицательная корреляция между двумя изученными генами -0.545 , число степеней свободы $df = 13$, оценка достоверности P -value $= 0.048$. Полученные данные свидетельствуют о том, что изученные полиморфизмы скоррелированы, что подтверждает ранее полученные данные о том, что присутствие *TRPA1* ингибирует функции *TRPV1*. Результаты, возможно, свидетельствуют о коэволюции данных генов.

Ионный канал TRPM8 является не только холодовым, но и ментоловым, температурный порог активации которого менее $25-28^{\circ}\text{C}$. *TRPM8* кодирует катионный канал, который, на сегодняшний день, является единственным известным температурным рецептором, опосредующим эндогенный ответ на умеренный холод. Ген *TRPM8* расположен на коротком плече второй хромосомы человека и обладает генетическим разнообразием [9]. При повышенной внутриклеточной концентрации Ca^{2+} данный ионный канал может активироваться эвкалиптом и ицилином [10, 11]. TRPM8 обнаружен в эпителиоцитах трахеи и клетках предстательной железы [12], на сенсорных нейронах с малым диаметром заднекорешкового ганглия [13] и на мелких заднекорешковых нейронах с низким порогом температурной активации при охлаждении (около 30°C) [14], а также при различных типах рака [15].

В связи с вышеизложенным цель данной работы — продолжить исследование генов *TRP* в 15 популяциях Алтае-Саянского региона, Западной Сибири и Дальнего Востока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор образцов и исследованные популяции

Образцы крови были собраны в ходе экспедиционных работ 1982–1994 гг. под руководством М.И. Воеводы. Сбор крови проводился из локтевой вены стерильно у добровольцев (взрослых и детей старше десяти лет) с использованием “информированного согласия” обследуемых.

Выборки чукчей были сформированы в поселках Канчалан и Усть-Белая (Анадырского р-на, Чукотского автономного округа), коряков — в п. Оссора (Карагинский район Корякского автономного округа), нанайцев из жителей Хабаровского края, канадских эскимосов — в п. Иглулик (Канада). Выборки эвенков были отобраны из жителей Тындинского р-она, Амурской обл., юкагиров — из п. Нелемное (Верхнеколымского р-на, Республики Саха), якутов — в поселках Тюлях и Верхневилюйск, Республика Саха (табл. 1). Хакасы обследовались в Республике Хакасия, г. Абакан, тувинцы — в Республике Тыва, северные и южные алтайцы и теленгиты — в Усть-Канском, Кош-Агачском и Турочакском р-нах (Республика Алтай), и шорцы в Мысковском и Таштагольском районах Кемеровской обл., а казахи — в Кош-Агачском р-не. Выборка татар была сформирована из проживающих в Чановском и Венгеровском р-нах Новосибирской обл. (п. Аул-Тebис, Воробьево, Тебисское, Аул-Кошкуль, Белехта, Чаргары) в ходе экспедиционных работ в 2006–2007 гг. под руководством М.А. Губиной.

Молекулярно-генетические методы

Тотальную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракцией с использованием протеиназы К [16]. Генотипирование было выполнено методом ПЦР в реальном времени на приборе AB StepOnePlus с использованием TaqMan-зондов (Applied Biosystems, USA), следуя стандартному протоколу. Для подтверждения полученных результатов 10% образцов были прогенотипированы повторно с помощью ПЦР с использованием аллель-специфичных праймеров. Нами был проанализирован полиморфный сайт rs7593557 гена *TRPM8*.

Статистические методы

Межпопуляционные различия оценивали по дистанции F_{st} [19] с помощью программы Arlequin v.3.5.1.2. Уровень значимости дистанций F_{st} оценивали стохастически, число перестановок — 100, уровень значимости $P = 0.05$. Вычисление ожидаемой гетерозиготности и статистической достоверности отклонения от равновесия Харди–Вайнберга производилось с помощью программы Arlequin v.3.5.1.2 [20] точным критерием с оценкой Монте–Карло. Число шагов Марковской цепи — 1000000, число обнулений состояния памяти — 100000. Многомерное шкалирование, основанное на частотах генотипов, было посчитано с помощью программ XLStat [21] на основе матрицы попарных различий F_{st} . Подсчет достоверности регрессии выполнен с помощью программы XLStat.com, для расчета использовалась

частота редкого аллеля, а число степеней свободы – это число популяций минус 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ распространения гена терморесептора *TRPM8* (rs7593557) в 15 популяционных выборках (1503 человека), относящихся к различным языковым группам и проживающих в регионах Алтае-Саянского нагорья, Западной Сибири, Дальнего Востока, а также в Канаде (табл. 1). В табл. 2 представлены частоты генотипов и аллелей в исследованных популяциях. Самая высокая частота среди популяций Алтае-Саянского региона и Западной Сибири (не только редкого генотипа, но и аллеля) обнаружена у теленгитов (22.2 и 41.7% соответственно), а самая низкая – у сибирских татар (3.2 и 18.5% соответственно). Среди народов севера Сибири и Дальнего Востока высокая частота редкого генотипа и аллеля обнаружена у нанайцев (22.2 и 42.6% соответственно), а самая низкая – у якутов (1.1 и 10.9% соответственно). По данным о частотах генотипов рецептора *TRPM8* (табл. 2)

проведен анализ на соответствие равновесию Харди–Вайнберга, отклонений не обнаружено (табл. 3).

Статистически значимые межпопуляционные различия (F_{ST}) гена *TRPM8*, приведенные в табл. 4, показывают, что наибольшие различия выявлены между якутами и теленгитами, нанайцами, коряками, казахами, чукчами, тувинцами; хакасами и теленгитами, нанайцами, коряками, эвенками и шорцами; нанайцами и сибирскими татарами. Наиболее близко друг к другу располагаются пять популяций: теленгиты, шорцы, южные и северные алтайцы и казахи, все они относятся к тюркской группе алтайской языковой семьи. На рис. 1 представлены результаты многомерного шкалирования попарных генетических расстояний в исследованных популяциях. Из рисунка следует, что ближе всех друг с другом располагаются теленгиты, нанайцы, коряки, казахи, чукчи и тувинцы.

Нами была проведена трансассоциация полиморфных локусов генов *TRPV1*, *TRPA1* и *TRPM8* с помощью метода регрессионного анализа в 14 популяциях. В связи с малой выборкой и отсутствием

Таблица 1. Лингвистическая принадлежность, размер, место проживания исследованных популяций и размер проанализированных выборок

Популяция	Лингвистическая принадлежность [17, 18]	Количество образцов	Размер популяции, тыс. человек	Локализация
Тувинцы	Алтайская языковая семья, тюркская группа	151	235	Республика Тыва
Хакасы	То же	78	80.3	Республика Хакасия
Алтайцы южные	«	210	70.8	Республика Алтай
Алтайцы северные	«	40	80	То же
Казахи	«	131	6540	То же
Шорцы	«	141	16	Кемеровская обл.
Теленгиты	«	62	3.8	Республика Алтай
Сибирские татары	«	188	6.7	Новосибирская обл.
Якуты	«	92	478	Республика Саха
Канадские эскимосы	Эскимосско-алеутская яз. семья, эскимосская группа	15	170	Канада
Чукчи	Палеоазиатская языковая семья, чукотско-камчатская группа	224	16	Чукотский АО
Коряки	Палеоазиатская языковая семья, северо-восточная группа	56	8.7	Камчатская обл.
Нанайцы	Алтайская языковая семья, тунгусо-маньчжурская группа	56	16	Хабаровский край
Юкагиры	Уральско-юкагирская языковая семья, юкагирская группа	83	1.6	Республика Саха
Эвенки	Алтайская языковая семья, тунгусо-маньчжурская группа	38	77	Амурская обл.

Таблица 2. Частота генотипов и аллелей rs7593557 гена *TRPM8* в исследованных популяциях

Популяции	Южные алтайцы <i>n</i> = 193	Теленгиты <i>n</i> = 18	Хакасы <i>n</i> = 77	Тувинцы <i>n</i> = 153	Шорцы <i>n</i> = 143	Северные алтайцы <i>n</i> = 41	Сибирские татары <i>n</i> = 189
Генотипы							
<i>AA</i>	12 (6.2)	4 (22.2)	8 (10.4)	13 (8.5)	7 (4.9)	4 (9.7)	6 (3.2)
<i>AG</i>	77 (39.9)	7 (38.8)	23 (29.9)	69 (45.1)	56 (39.2)	11 (26.8)	58 (30.7)
<i>GG</i>	104 (53.9)	7 (38.8)	46 (59.7)	71 (46.4)	80 (55.9)	26 (63.4)	125 (66.1)
Аллель							
<i>A</i>	101 (26.2)	15 (41.7)	39 (25.3)	95 (31.0)	70 (24.5)	19 (23.2)	70 (18.5)
<i>G</i>	285 (73.8)	2 (58.3)	115 (74.7)	211 (69.0)	216 (75.5)	63 (76.8)	308 (81.5)

Популяции	Казахи <i>n</i> = 132	Канадские эскимосы <i>n</i> = 14	Чукчи <i>n</i> = 222	Коряки <i>n</i> = 56	Нанайцы <i>n</i> = 54	Юкагиры <i>n</i> = 68	Эвенки <i>n</i> = 35	Якуты <i>n</i> = 92
Генотипы								
<i>AA</i>	12 (9.1)	2 (14.3)	28 (12.6)	6 (10.7)	12 (22.2)	5 (7.4)	5 (14.3)	1 (1.1)
<i>AG</i>	66 (50)	2 (14.3)	95 (42.8)	26 (46.4)	22 (40.7)	27 (39.7)	16 (45.7)	18 (19.6)
<i>GG</i>	54 (40.9)	10 (71.4)	99 (44.6)	24 (42.9)	20 (37.1)	36 (52.9)	14 (40)	73 (79.3)
Аллели								
<i>A</i>	90 (34.1)	6 (21.4)	151 (34)	38 (33.9)	46 (42.6)	37 (27.2)	26 (37.1)	20 (10.9)
<i>G</i>	174 (65.9)	22 (78.6)	293 (66)	74 (66.1)	62 (57.4)	99 (72.8)	4 (62.8)	164 (89.1)

Примечание. В скобках даны %.

полиморфизма по гену *TRPA1* популяция канадских эскимосов была исключена из всех расчетов. На рис. 2, *a–в* представлены результаты регрессионного анализа трех пар генов: *TRPV1/TRPM8*, *TRPV1/TRPA* и *TRPA/TRPM8*. Из всех трех пар только в одной – *TRPV1/TRPM8* – была выявлена положительная корреляция – 0.55, *df* = 13, *P*-value – 0.032 (рис. 2, *a*). Ранее была выявлена отрицательная корреляция (–0.545) в паре *TRPV1/TRPA*, *df* = 13, *P*-value – 0.048 (рис. 2, *б*) [7]. В третьей паре также была выявлена отрицательная корреляция –0.46, *df* = 13, *P*-value – 0.097 (рис. 2, *в*). Наши данные свидетельствуют о том, что изученные полиморфизмы генов *TRPV1* и *TRPM8* скоррелированы между собой и отрицательно скоррелированы с

TRPA. Полученные результаты, возможно, свидетельствуют о коэволюции данных генов.

Ранее проведенные исследования полиморфных вариантов (ОНП) rs28901637, rs11562975, rs13004520, rs17868387, rs7593557 и rs11563071 гена холодового рецептора *TRPM8* в этнических группах Сибири и Дальнего Востока показали, что состав гаплотипов русских, немцев и хантов наиболее гомогенны. Центральноазиатские монголоиды (казахи, тувинцы, шорцы, хакасы) по частотам гаплотипов были близки, в то время как другие сибирские популяции – чукчи тундровые, чукчи приморские, эскимосы – различались между собой. Основные различия были выявлены по полиморфному локусу

Таблица 3. Проверка соответствия распределению Харди–Вайнберга гена *TRPM8*

Гетерозиготность	Канадские эскимосы	Чукчи	Казахи	Эвенки	Якуты	Юкагиры	Хакасы	Теленгиты
Ожидаемая	0.349	0.456	0.450	0.473	0.198	0.377	0.380	0.5000
Наблюдаемая	0.142	0.439	0.496	0.457	0.200	0.375	0.298	0.388
<i>P</i> -value	0.064	0.652	0.327	1.000	1.000	1.000	0.073	0.378

Гетерозиготность	Коряки	Нанайцы	Северные алтайцы	Шорцы	Южные алтайцы	Татары	Тувинцы
Ожидаемая	0.456	0.493	0.366	0.372	0.390	0.450	0.432
Наблюдаемая	0.472	0.418	0.275	0.391	0.401	0.496	0.456
<i>P</i> -value	1.000	0.279	0.178	0.648	0.850	0.329	0.573

Таблица 4. Статистически значимые межпопуляционные различия (F_{ST})

популяции	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	0														
2	0.0096	0													
3	0.0215	0.0252	0												
4	0.0144	0.0000	0.0243	0											
5	0.0091	0.0046	0.0056	0.0032	0										
6	0.0521	0.0639	0.1421	0.0782	0.0734	0									
7	0.0000	0.0028	0.0239	0.0048	0.0037	0.0403	0								
8	0.0000	0.0252	0.0231	0.0365	0.0114	0.0397	0.0002	0							
9	0.0333	0.0231	0.0067	0.0184	0.0217	0.1878	0.0365	0.0622	0						
10	0.0167	0.0000	0.0283	0.0000	0.0044	0.0656	0.0061	0.0331	0.0287	0					
11	0.0154	0.0049	0.0423	0.0032	0.0073	0.0298	0.0028	0.0178	0.0598	0.0021	0				
12	0.0067	0.0236	0.0331	0.0303	0.0098	0.0263	0.0028	0.0000	0.0756	0.0254	0.0061	0			
13	0.0091	0.0000	0.0306	0.0000	0.0051	0.0527	0.0008	0.0237	0.0307	0.0000	0.0001	0.0195	0		
14	0.0955	0.0645	0.1639	0.0625	0.0776	0.0317	0.0654	0.1096	0.1904	0.052	0.0271	0.0672	0.0528	0	
15	0.0091	0.0046	0.0056	0.0032	0.0000	0.0734	0.0037	0.0114	0.0217	0.0044	0.0073	0.0098	0.0051	0.0776	0

Примечание. 1 – чукчи, 2 – алтайцы, 3 – нанайцы, 4 – северные алтайцы, 5 – казахи, 6 – канадские эскимосы, 7 – тувинцы, 8 – теленгиты, 9 – коряки, 10 – шорцы, 11 – хакасы, 12 – эвенки, 13 – юкагиры, 14 – якуты, 15 – сибирские татары.

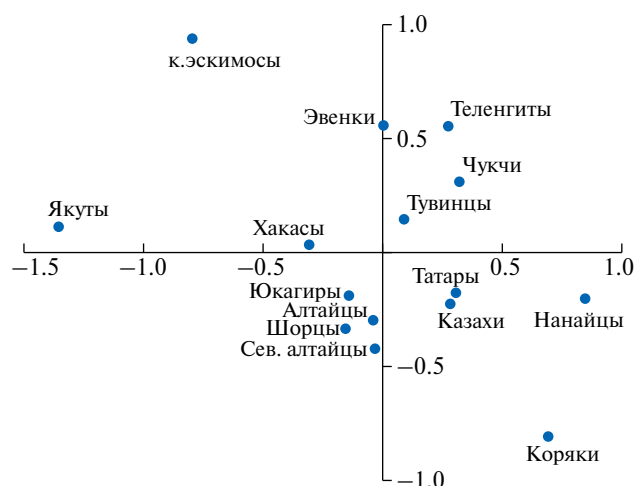


Рис. 1. Многомерное шкалирование попарных генетических расстояний в 15 исследованных популяциях.

в экзоне 11 (rs7593557), между популяциями чукчей и русских. Авторы выдвинули гипотезу, что в процессе колонизации человеком Евразии минорные аллели исследованных ОНП дивергировали в зависимости от структуры rs7593557 в экзоне 11 [22, 23]. Полученные нами данные по *TRPM8* (rs7593557) согласуются с ранее полученными результатами по этому полиморфизму.

Таким образом, исходя из полученных в настоящем исследовании данных, можно предположить, что мутация rs7593557 гена *TRPM8*, вероятнее всего, пришла на Дальний Восток из Восточной Азии и далее распространилась в двух направлениях – восточном и западном. В восточном направлении – у нанайцев (42.6%), эвенков (37.1%), якутов (10.9%), чукчей (34%), коряков (33.9%), юкагиров (27.2%), и далее у канадских эскимосов (21.4%). В западном направлении – на территорию Алтае-Саянского нагорья и Западной Сибири. На территории Алтае-Саянского нагорья частота данной мутации варьирует от 41.7 в популяции теленгитов до 23.2% у северных алтайцев. Самая низкая частота выявлена на территории Западной Сибири у сибирских татар (18.5%). По всей видимости, данная мутация несет на себе ответственность за регуляцию температурного режима, так как высокие частоты выявлены в популяциях, проживающих на территории Дальнего Востока. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что изученные полиморфные варианты генов *TRPV1* и *TRPM8* скоррелированы между собой и отрицательно скоррелированы с *TRPA*, что, возможно, свидетельствует о коэволюции данных генов. Ранее было показано, что *TRPV1*, так же как *TRPM8*, выявлен с высокой частотой в популяции нанайцев. Вероятно обе мутации этих генов пришли одновременно с

Восточной Азии и распространились по территории России; этим объясняется тот факт, что они скоррелированы между собой положительно.

Работа выполнена при финансовой поддержке Бюджетного проекта: № R2022-0021.

Исследование одобрено Этическим комитетом Института цитологии и генетики СО РАН 31.08.2023 г., протокол № 9. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

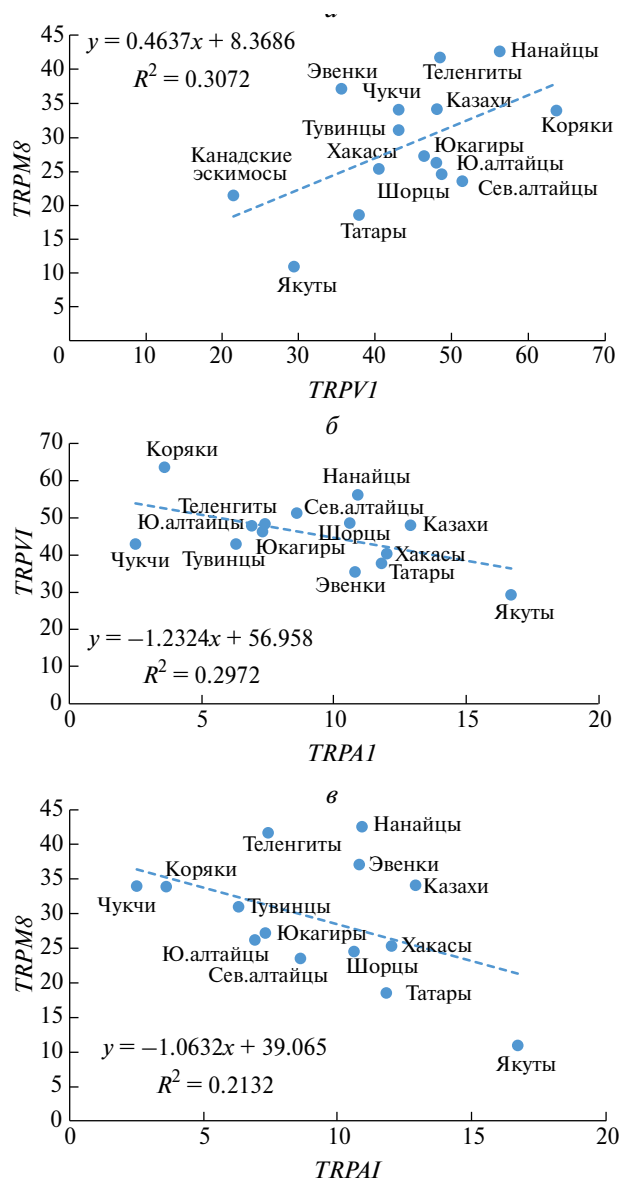


Рис. 2. График линейной регрессии частот полиморфизмов генов *TRPV1/TRPM8* (а), *TRPV1/TRPA* (б) и *TRPA/TRPM8* (в) в 14 популяциях.

От каждого участника исследования или его представителя было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Montell C., Rubin G.M.* Molecular characterization of the *Drosophila TRP* locus: A putative integral membrane protein required for phototransduction // *Neuron*. 1989. V. 2. P. 1313–1323. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90069-x](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90069-x)
2. *Diaz-Franulic I., Poblete H., Miño-Galaz G. et al.* Allosterism and structure in thermally activated receptor potential channels // *Annu. Rev. Biophys.* 2016. V. 5. P. 371–398. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062215-011034>
3. *Talavera K., Yasumatsu K., Voets T. et al.* Heat activation of *TRPM5* underlies thermal sensitivity of sweet taste // *Nature*. 2005. V. 438. P. 1022–1025. <https://doi.org/10.1038/nature04248>
4. *Nilius B., Owsianik G., Voets T.* Transient receptor potential cation channels in disease // *Physiol. Rev.* 2007. V. 87. P. 165–217. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2006>
5. *Jordt S.E., McKemy D.D., Julius D.* Lessons from peppers and peppermint: The molecular logic of thermosensation // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003. V. 13. P. 487–492. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(03\)00101-6](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(03)00101-6)
6. *Laursen W.J., Anderson E.O., Hoffstaetter L.J. et al.* Species-specific temperature sensitivity of *TRPA1* // *Temperature (Austin)*. 2015. V. 11. P. 214–226. <https://doi.org/10.1080/23328940.2014.1000702>
7. Губина М.А., Орлов П.С., Бабенко В.Н. и др. Полиморфизм генов терморецепторов *TRPV1* и *TRPA1* человека в популяциях Алтае-Саянского региона и Дальнего Востока // *Генетика*. 2018. Т. 54. № 2. 243–252.
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/?q=rs13268757>.
9. *Key F.M., Abdul-Aziz M.A., Mundry R. et al.* Human local adaptation of the *TRPM8* cold receptor along a latitudinal cline // *PLoS Genetics*. 2018. V. 14. № 5. P. 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007298>
10. *Wei E., Seid D.* AG-3-5: A chemical producing sensation of cold // *J. Pharm. Pharmacol.* 1983. V. 35. P. 110–112.
11. *McKemy D.D., Neuhauser W.M., Julius D.* Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation // *Nature*. 2002. V. 416. № 6876. P. 52–58. <https://doi.org/10.1038/nature719>
12. *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. V. 61. P. 3760–3769.
13. *Patapoutian A., Peier A., Story G., Viswanath V.* Thermo TRP channels and beyond: Mechanisms of temperature sensation // *Neuroscience*. 2003. V. 4. P. 529–539. <https://doi.org/10.1038/nrn1141>
14. *Nealen M.L., Gold M.S., Thut P.D., Caterina M.J.* *TRPM8* mRNA is expressed in a subset of cold-responsive 148 trigeminal neurons from rat // *J. Neurophysiol.* 2003. V. 90. № 1. P. 515–520. <https://doi.org/10.1152/jn.00843.2002>
15. *Yee N.S., Zhou W., Lee M.* Transient receptor potential channel *TRPM8* is overexpressed and required for cellular proliferation in pancreatic adenocarcinoma // *Cancer Lett.* 2010. V. 297. P. 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.04.023>
16. *Maniatis T., Fritsch E.E., Sambrook J.* Molecular Cloning: A Laboratory Manual. N.Y.: CSHL, 1982.
17. *Ruhlen M.A.* Guide to the World's Languages. Classification. London: Edward Arnold, 1991.
18. *Greenberg J.* Indo-European and Its Closest Relatives: The Eurasiatic Family: Grammar. Stanford, CA: Stanford University Press. 2000.
19. *Slatkin M.* An exact test for neutrality based on the Ewens sampling distribution // *Genet. Res.* 1994. V. 64. P. 71–74. <https://doi.org/10.1017/s0016672300032560>
20. *Excoffier L., Laval G., Schneider S.* Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics dataanalysis // *Evol. Bioinform. Online*. 2005. V. 1. P. 47–50.
21. XLStat.com
22. *Потанова Т.А., Юдин Н.С., Бабенко В.Н. и др.* Полиморфизм гена холодового рецептора *TRPM8* в этнических группах Сибири и Дальнего Востока // *Вестник ВОГиС*. 2008. Т. 12. № 4. С. 749–754.
23. *Потанова Т.А., Ромащенко А.Г., Юдин Н.С., Воевода М.И.* Этноспецифическое распределение вариантов гена *TRPM8* в евразийских популяциях: знаки отбора // *Вавилов. журнал генет. и селекции*. 2020. Т. 24. № 3. С. 292–298. <https://doi.org/18699/VJ20.45-o>

Study of a Polymorphic Variant of the Cold Receptor Gene *TRPM8* (rs7593557) in 15 Populations of the Altai-Sayan Region and the Far East

M. A. Gubina^{1, *}, V. N. Babenko¹, E. Yu. Gubina¹

¹*Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

²*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia*

**e-mail: marina@bionet.nsc.ru*

The thermoreceptor gene *TRPM8* (rs7593557) was analyzed in 15 population samples living in different regions of Northern Asia, the Altai-Sayan Highlands and Canada. High frequencies of a rare genotype and allele in the populations of the Altai-Sayan region and Western Siberia were found among the Telengits (22.2 and 41.7% respectively), low among the Siberian Tatars (3.2 and 18.5% respectively), and among the peoples of northern Siberia and the Far East high frequency was found among the Nanais (22.2 and 42.6% respectively), and a low frequency among the Yakuts (1.1 and 10.9% respectively). No deviations from Hardy-Weinberg equilibrium were found. Trans-association of *TRPV1*, *TRPA1* and *TRPM8* gene polymorphisms was carried out using the regression analysis method in 14 populations. Of all three pairs, only one, *TRPV1/TRPM8*, showed a positive correlation (0.55, $df = 13$, P -value = 0.032). In pairs *TRPV1/TRPA* and *TRPA1/TRPM8*, a negative correlation was revealed (−0.545, $df = 13$, P -value = 0.048) and (−0.46, $df = 13$, P -value = 0.097) respectively. Our data indicate that the studied polymorphisms of the *TRPV1* and *TRPM8* genes are correlated with each other and negatively correlated with *TRPA*. The results obtained may indicate the coevolution of these genes. It was previously shown that *TRPV1*, as well as *TRPM8*, was detected with high frequency in the Nanai population. It is likely that these two mutations came simultaneously from East Asia and spread throughout Russia, which explains the fact that they are positively correlated with each other.

Keywords: TRPV1 and TRPM8 genes, thermoreceptors, populations, polymorphic variants.