

Полиморфизм регуляторной области гена *LCT* в некоторых тюркоязычных популяциях Алтае-Саянского региона

И.В. Пилипенко¹, М.С. Пристяжнюк², В.Ф. Кобзев¹, М.И. Воевода^{1, 2, 3, 4}, А.С. Пилипенко^{1, 2, 4}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно исследовательский институт терапии и профилактической медицины» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт археологии и этнографии Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Сохранение активности фермента лактазы во взрослом возрасте (персистенция лактазы) является одним из важных адаптивно значимых признаков для популяций человека, потребляющих в пищу свежее молоко домашних животных. На молекулярно-генетическом уровне персистенция лактазы детерминирована наличием специфических аллельных вариантов ряда полиморфных позиций в цис-регуляторных элементах гена *LCT*, расположенного на хромосоме 2q21. Установление молекулярно-генетических причин персистенции лактазы сделало этот признак одной из удобных моделей для изучения механизмов адаптации популяций человека к условиям среды. Население многих регионов остается недостаточно исследованным в отношении генетической вариативности этого локуса. В данной работе приведены результаты анализа полиморфизма локуса, включающего в себя энхансерный элемент гена *LCT* и фланкирующие его районы, в двух тюркоязычных группах населения Южной Сибири – алтайских казахов и хакасов. Показано, что для тюркоязычного населения Алтае-Саянского региона из всех полиморфных вариантов, ассоциированных с персистенцией лактазы, наиболее характерным является «европейский» аллель LCT-13910T. Проникновение «европейского» аллеля LCT-13910T в генофонд населения Южной Сибири могло быть связано с миграционными волнами древних популяций животноводов Западной Евразии в Южную Сибирь в эпоху бронзы (III–II тысячелетия до н.э.). Снижение частоты аллеля LCT-13910T и суммарной частоты его носителей у тюркоязычных популяций Южной Сибири по сравнению с большинством европейских популяций и казахами Средней Азии может объясняться существенным вкладом в генофонд населения региона популяций восточно-евразийского происхождения, для которых данный аллельный вариант нехарактерен, и меньшей адаптивной значимостью для населения региона персистенции лактазы во взрослом возрасте, по сравнению с населением Европы. Редкие и уникальные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в исследуемом локусе, обнаруженные нами у алтайских казахов (LCT-13895G > C и LCT-13927C > G) и хакасов (LCT-14011C > T), являются потенциально значимыми для регуляции активности гена *LCT*, так как попадают в пределы энхансера, регулирующего активность его промотора.

Ключевые слова: персистенция лактазы; лактоза; гиполактазия; ген *LCT*; однонуклеотидные полиморфизмы; алтайские казахи; хакасы, Южная Сибирь; адаптивные признаки человека.

Polymorphism of the *LCT* gene regulatory region in Turkic-speaking populations of the Altay-Sayan region (southern Siberia)

I.V. Pilipenko¹, M.S. Pristyazhnyuk², V.F. Kobzev¹, M.I. Voevoda^{1, 2, 3, 4}, A.S. Pilipenko^{1, 2, 4}

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Institute of Internal and Preventive Medicine SB RAMS, Novosibirsk, Russia

⁴ Institute of Archaeology and Ethnography SB RAS, Novosibirsk, Russia

Retention of lactase activity in adulthood (lactase persistence) is one of the most important adaptive traits for human populations that consume fresh milk from domestic animals. At a molecular-genetic level, lactase persistence is determined by the presence of specific alleles of polymorphic sites in cis-regulatory elements of the *LCT* gene located on chromosome 2q21. Ascertainment of the molecular-genetic causes of lactase persistence has made this trait one of the most convenient for studying mechanisms of human population adaptation to environmental conditions. But the populations of many regions remain insufficiently investigated in relation to the genetic variability of the *LCT* loci. This paper presents the results of polymorphism analysis of loci, including the enhancer element for the *LCT* gene and its flanking regions, in two Turkic-speaking populations from southern Siberia, Altaian Kazakhs and Khakasses. It was found that the “European” allele LCT-13910T is the most characteristic of the Turkic-speaking populations from Altai-Sayan regions among all the polymorphic variants associated with lactase persistence. The expansion of the “European” allele LCT-13910T to the gene pool of the populations in southern Siberia could be related to migration waves of ancient herders from western Eurasia during the Bronze Age (in III – II millennium BC). A decrease of the LCT-13910T allele frequency and the total frequency of its carriers in the Turkic-speaking populations of southern Siberia in comparison with the majority of European populations

and the Kazakhs from southern Central Asia can be attributed to: (1) a significant influence on the Altai-Sayan population's gene pool by Eastern Eurasian populations, for which the LCT-13910T allele is rare; (2) a lesser adaptive significance of lactase persistence for south Siberian populations, compared to the populations of Europe. Rare and unique SNPs in the locus under consideration that were found in the Altaian Kazakhs (LCT-13895G > C and LCT-13927C > G) and Khakasses (LCT-14011C > T) potentially play a role in regulation of *LCT* gene expression, because they are located within the enhancer, regulating activity of its promoter.

Key words: lactase persistence; lactose; hypolactasia; *LCT* gene; single nucleotide polymorphism; Altaian Kazakhs; Khakasses; Southern Siberia; human adaptive traits.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Пилипенко И.В., Пристяжнюк М.С., Кобзев В.Ф., Воевода М.И., Пилипенко А.С. Полиморфизм регуляторной области гена *LCT* в некоторых тюркоязычных популяциях Алтае-Саянского региона. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(6):887-893. DOI 10.18699/VJ16.209

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Pilipenko I.V., Pristyazhnyuk M.S., Kobzev V.F., Voevoda M.I., Pilipenko A.S. Polymorphism of the *LCT* gene regulatory region in Turkic-speaking populations of the Altay-Sayan region (southern Siberia). Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(6):887-893. DOI 10.18699/VJ16.209

Способность усваивать молочный сахар (лактозу) во взрослом возрасте за счет сохранения активности фермента лактазы является одним из важных, адаптивно значимых признаков для многих популяций человека, потребляющих в пищу свежее молоко домашних животных. Лактаза – это фермент, ответственный за гидролиз лактозы, основного углевода молока, в глюкозу и галактозу. Поскольку молоко – единственный источник питания новорожденных, активность этого фермента становится основополагающим компонентом для раннего развития организма и выживаемости потомства. После прекращения грудного вскармливания активность лактазы, как правило, снижается. Эволюционные причины и молекулярные механизмы этого процесса до конца не изучены (Gerbault et al., 2011). У некоторых индивидов экспрессия фермента клетками эпителия кишечника сохраняется всю жизнь, что обеспечивает им нормальное переваривание свежего молока. Такие изменения в активности фермента детерминированы генетически и представляют собой два варианта физиологической нормы (Enattah et al., 2002; Gerbault et al., 2009).

Частота персистенции лактазы в популяциях человека изменяется от 15–54 % в Восточной и Южной Европе до 62–86 % в Центральной и Западной. Значительно выше она на Британских островах и в Скандинавии (89–96 %) (Ingram et al., 2009; Itan et al., 2010). В Индии частота персистенции лактазы выше в северной части (63 %) по сравнению с южной и восточной (23 %) (Swallow, Hollox, 2000). Немногочисленные сведения о популяциях Восточной Азии, опубликованные к настоящему времени, говорят о низкой частоте данного признака в этих регионах (~ 1 %) (Itan et al., 2010; Peng et al., 2012). В Африке распространение персистенции лактазы очень неоднородно: чаще всего она наблюдается у традиционных скотоводов – 64 % (Swallow, 2003; Ingram et al., 2007; Tishkoff et al., 2007; Gerbault et al., 2009). В исследованных

популяциях европейской части России этот показатель варьирует от 10 до 60 % (Khabarova et al., 2009, 2011, 2012; Боринская и др., 2009).

Установлено, что на молекулярно-генетическом уровне персистенция лактазы во взрослом возрасте детерминруется наличием специфических аллельных вариантов ряда полиморфных позиций в цис-регуляторных элементах (энхансерах) гена *LCT*, расположенного на хромосоме 2q21. Наиболее значимым для регуляции данного гена цис-элементом является энхансерная последовательность, расположенная на расстоянии ~14 т. п. н. выше старт-кодона гена *LCT*, в 13 интроне гена *MCM6*. Первым однонуклеотидным полиморфным сайтом, детерминирующим персистенцию лактазы в европейских популяциях, был ОНП, расположенный в позиции –13910 от старт-кодона гена *LCT* (rs4988235; 2:135851076 NC_000002.12) (Enattah et al., 2002). Гомозиготный вариант *C/C* по полиморфизму LCT-13910C > T ассоциирован с гиполактазией во взрослом возрасте, в то время как наличие аллеля LCT-13910T в гетерозиготном или гомозиготном состоянии приводит к персистенции лактазы (Ingram et al., 2009). Частота аллеля LCT-13910T в большинстве европейских популяций варьирует в пределах 30–90 % (Enattah et al., 2002, 2007). С помощью работ на клеточных линиях *in vitro* была продемонстрирована значимость участка, расположенного между позициями –13800 и –14017 от стартового кодона гена *LCT*, в регуляции активности его промотора (Olds, Sibley, 2003). Механизм действия данного энхансерного элемента обусловлен локализацией в нем сайтов связывания нескольких транскрипционных факторов, участвующих в транскрипции гена лактазы (Lewinsky et al., 2005).

В многочисленных ассоциативных исследованиях была доказана связь аллеля LCT-13910T с поддержанием уровня синтеза лактазы, помимо Европы, в популяциях Средней Азии, Индии, северо-западной и центральной части России (Enattah et al., 2008; Khabarova et al., 2009, 2011, 2012;

Heyer et al., 2011). Дальнейшие исследования позволили идентифицировать еще три дополнительных аллельных варианта ОНП, расположенных в непосредственной близости от LCT-13910C > T, которые были ассоциированы с персистенцией лактазы в популяциях Африки и Ближнего Востока: LCT-13907G > C (rs41525747; 2:135851073 NC_000002.12), LCT-13915A > C (rs41380347; 2:135851081) и LCT-14010C > G (rs145946881; 2:135851176) (Ingram et al., 2007; Tishkoff et al., 2007; Itan et al., 2010; Jones et al., 2013).

В то же время население многих регионов остается недостаточно исследованным в отношении генетической вариативности данного локуса. К таким популяциям можно отнести значительную часть коренного населения Южной Сибири, включая тюркоязычные популяции. При этом для ряда популяций сопредельных районов Средней Азии (в том числе для тюркоязычных казахов из северной части Узбекистана) была показана строгая корреляция между статусом полиморфной позиции LCT-13910C > T и наличием/отсутствием гиполактазии – такая же, как и для популяций Европы (Heyer et al., 2011).

Целью данной работы был анализ полиморфизма регуляторного элемента, расположенного в позиции от –14383 до –13506 от старт-кодона гена *LCT* в пределах 13 интрона гена *MCM6* (2:135851549–135850672 NC_000002.12), включающего в себя энхансерный элемент гена лактазы и фланкирующие его районы, в двух тюркоязычных группах коренного населения Южной Сибири – алтайских казахов и хакасов, для выявления частоты аллелей и генотипов распространенных ОНП, ранее ассоциированных с персистенцией лактазы в других популяциях (в первую очередь LCT-13910C > T), а также поиска новых однонуклеотидных полиморфизмов, потенциально ассоциированных с гиполактазией/персистенцией лактазы.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили выборки представителей коренного населения Алтае-Саянского региона: казахи из Республики Алтай (128 чел.) и хакасы из Республики Хакасия (64 чел.). Образцы крови были собраны ранее, во время экспедиционных обследований данных популяций. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех представителей изучаемых популяций. Этническую принадлежность индивидов определяли с помощью специального анкетирования. Выборки представлены не связанными родством индивидами.

ДНК из крови выделяли с помощью фенол-хлороформной экстракции (Sambrook et al., 1989).

Скрининг однонуклеотидных полиморфизмов проводили методом прямого секвенирования ПЦР-продукта протяженного участка регуляторного района гена *LCT* размером 878 п. н. на хромосоме 2:135851549–135850672.

Для амплификации фрагмента ДНК (878 п. н.) были использованы праймеры F878 5'-agaggactcattgtggagc-a-3', R878 5'-gggaagaggggctaagactga-3'. Реакционная смесь объемом 50 мкл содержала: 75 мМ трисHCl (pH 8.8), 20 мМ (NH₄)₂SO₄, 0.01 % твин 20, 0.5 мкг тотальной ДНК, по 1 мкМ каждого из праймеров, 0.2 мМ каждого из dNTP, 2.5 мМ MgCl₂ и 0.6 ед. акт. *Taq* ДНК полимеразы («Сиб-

энзим», Новосибирск). Режим ПЦР: денатурация при 95 °C (3 мин), затем 10 циклов, включающих денатурацию при 95 °C (45 с), отжиг при 62 °C (45 с) и элонгацию при 72 °C (45 с), далее 20 циклов, включающих денатурацию при 95 °C (30 с), отжиг при 60 °C (30 с) и элонгацию при 72 °C (30 с).

Для секвенирования исследуемого фрагмента ДНК были подобраны внутренние праймеры F878seq 5'-cattgtggagcaatataaac-3' и R878seq 5'-ggctaagactgaaaagaggc-3'. Последовательности нуклеотидов определяли с использованием набора реактивов ABI Prism BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems, США). Продукты секвенирующей реакции анализировали на автоматическом капиллярном секвенаторе ABI Prism 3130XL Genetic Analyser (Applied Biosystems, США) в центре коллективного пользования «Геномика» СО РАН (<http://sequest.niboch.nsc.ru>).

Соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали с использованием критерия χ^2_{HW} и компьютерной программы СННВ (Zaykin, Pudovkin, 1993). Межпопуляционное сравнение частот аллелей и носительства аллелей исследуемых ОНП проводили по критерию χ^2 с помощью программы SPSS 11.0. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты

ОНП LCT-13910C > T. В исследованных популяциях алтайских казахов и хакасов с наибольшей частотой был выявлен полиморфизм в позиции LCT-13910C > T (rs4988235). В обеих выборках выявлены носители всех трех генотипов по данному ОНП (рис. 1). Распределение частот генотипов в выборке алтайских казахов соответствует равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2_{\text{HW}} = 0.001$), в выборке хакасов наблюдается отклонение от равновесия ($\chi^2_{\text{HW}} = 7.802$).

Обнаруженные частоты аллелей и генотипов по ОНП LCT-13910C > T (rs4988235) представлены в табл. 1. Частота аллеля LCT-13910T, ассоциированного с персистенцией лактазы в популяции алтайских казахов, составила 9.0 %, хакасов – 7.8 %. Суммарная доля носителей аллеля LCT-13910T (генотипы LCT-13910C/T, T/T) в этих популяциях составила 17.2 и 12.5 % соответственно. Достоверных различий между исследованными выборками как по частоте аллеля LCT-13910T ($p = 0.699$), так и по суммарной доле его носителей ($p = 0.399$) не выявлено (табл. 2). Таким образом, обе тюркоязычные популяции, населяющие различные части Алтае-Саянской горной системы, демонстрируют схожую представленность аллелей ОНП LCT-13910C > T (rs4988235) в генофонде. И частота аллеля ОНП LCT-13910T, и суммарная частота его носителей, выявленные у алтайских казахов и хакасов, ниже, чем в большинстве европейских популяций, а также статистически значимо ниже, чем в популяции казахов с севера Узбекистана (Heyer et al., 2011) (см. табл. 2).

Редкие ОНП локуса LCT-14383-13506. Помимо наиболее распространенного ОНП LCT-13910C > T (rs4988235), в исследованных популяциях были выявлены более редкие полиморфные варианты. В популяции алтайских казахов обнаружены ранее не описанные ОНП LCT-13895G > C

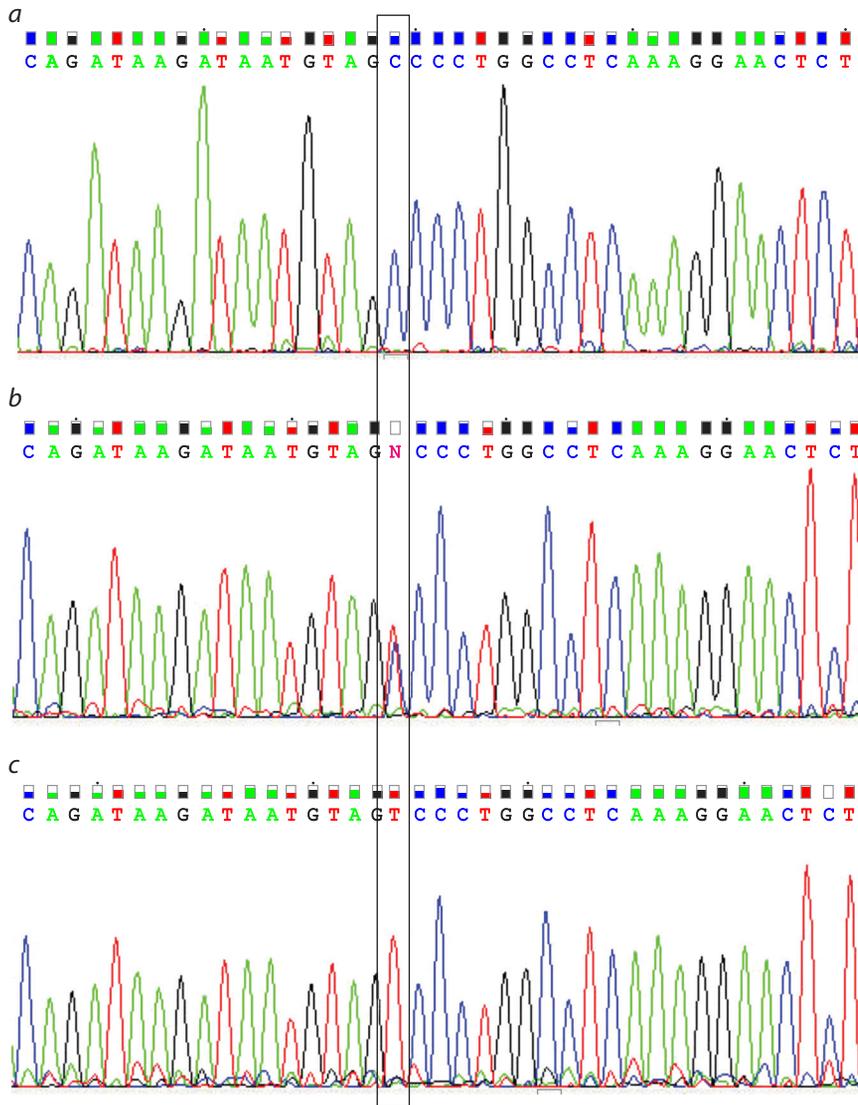


Fig. 1. Sequenograms of the cis-regulatory element of the *LCT* gene with different genotypes for the LCT-13910C>T SNP (rs4988235): (a) LCT-13910CC, (b) LCT-13910CT, (c) LCT-13910TT.

(2:135851061 NC_000002.12) и LCT-13927C>G (2:135851093 NC_000002.12) (по одному носителю ОНП в гетерозиготном состоянии) (рис. 2, а, б). При этом носитель генотипа LCT-13895GC являлся также гетерозиготой LCT-13910CT (см. рис. 2, а).

У одного представителя популяции хакасов был обнаружен в гетерозиготном состоянии ОНП LCT-14011C>T (2:135851177; rs4988233) (см. рис. 2, в), ранее выявленный с низкой частотой в популяциях различных регионов (Эстония, Индия, Пакистан, Бразилия) (Lember et al., 2006; Friedrich et al., 2012; Gallego et al., 2012).

Обсуждение

Способность усваивать лактозу во взрослом возрасте обеспечивает очевидное конкурентное преимущество носителям данного признака в популяциях, в традиционный рацион которых входит сырое молоко домашних животных. Установление достоверной взаимосвязи этого признака с полиморфизмами цис-регуляторных элементов гена лактазы *LCT* сделало персистенцию лактазы одной из наиболее удобных моделей для изучения механизмов адаптации популяций человека к условиям среды, в данном случае – к особенностям питания.

В наибольшей степени эта модель рассмотрена для популяций Европы, включая широкомасштабные исследования современных популяций из различных районов континента (Ingram et al., 2009) и анализ разновременных древних групп населения (Burger et al., 2007; Witas et al., 2015). В других регионах планеты, в том числе в южных регионах Сибири, полиморфизм регуляторных элементов гена лактазы изучен в меньшей степени.

Нами получены данные по полиморфизму цис-регуляторной области гена *LCT* для двух групп современного коренного населения Южной Сибири – алтайских казахов и хакасов. Наибольшая представленность в исследованных выборках ОНП LCT-13910C>T (rs4988235) была ожидаема, так как ранее подобный результат был получен для группы казахов из Узбекистана (Heuer et al., 2011). Важно, что для среднеазиатских популяций в упомянутой работе продемонстрирована достоверная связь аллелей по данному полиморфизму с персистенцией лактазы, аналогичная европейским популяциям (Heuer et al., 2011). Близкая частота аллеля LCT-13910T в обеих исследованных группах свидетельствует, что наши данные отражают характерную для тюркоязычного населения Южной Сибири ситуацию, а не являются случайным свойством выборок. Таким образом, для населения Южной Сибири, как и для населения Средней Азии, из всех полиморфных вариантов, ассоциированных с персистенцией лактазы во взрослом возрасте, наиболее характерным является «европейский» аллель LCT-13910T. Его частота в популяциях Южной Сибири существенно ниже, чем в популяциях Европы, а также достоверно снижена по сравнению с казахами Средней Азии (см. табл. 2).

Появление и распространение «европейского» аллеля LCT-13910T в генофонде населения Южной Сибири, на наш взгляд, могло быть связано с влиянием древних популяций из Западной Евразии, практиковавших разведение домашнего скота. Наиболее известными волнами миграции древних скотоводов в южные области Сибири являются миграция носителей афанасьевской культуры на тер-

Table 1. Allele and genotype frequencies of the LCT-13910C > T (rs4988235) polymorphism in the regulatory region of the *LCT* gene in the populations under study

Population	N	CC	CT	TT	Allele frequency, %		Frequencies of carriers of the LCT-13910T allele	χ^2_{HW}
					C	T		
Altaiian Kazakhs	128	106 (82.8 %)	21 (16.4 %)	1 (0.8 %)	91.0	9.0	22 (17.2 %)	0.001
Khakassians	64	56 (87.5 %)	6 (9.4 %)	2 (3.1 %)	92.2	7.8	8 (12.5 %)	7.802
Kazakhs from Uzbekistan (Heyer et al., 2011)	83	58 (69.9 %)	24 (28.9 %)	1 (1.2 %)	84.3	15.7	25 (30.1 %)	0.741

Table 2. Interpopulational differences in the LCT-13910T allele frequency and the overall frequency of LCT-13910T carriers as estimated by the Chi-square test

Parameter	Population	Kazakhs from Uzbekistan (Heyer et al., 2011)	Khakassians
Frequency of LCT-13910T	Altaiian Kazakhs	0.036	0.699
	Kazakhs from Uzbekistan (Heyer et al., 2011)	–	0.042
	Khakassians	–	–
LCT-13910T carrier frequency	Altaiian Kazakhs	0.027	0.399
	Kazakhs from Uzbekistan (Heyer et al., 2011)	–	0.011
	Khakassians	–	–

риторию Алтае-Саянской горной системы в III тысячелетии до н.э., предположительно с территории Восточной Европы (Вадецкая и др., 2014), а также расселение племени скотоводов-носителей андроновской (федоровской) культуры во II тысячелетии до н.э., предположительно с территории современного Казахстана (Molodin et al., 2012).

Более низкая частота варианта LCT-13910T в популяциях Южной Сибири может объясняться существенным вкладом в генофонд населения региона популяций восточно-евразийского происхождения, для которых данный аллельный вариант не характерен (Sun et al., 2007), и меньшей адаптивной значимостью для населения региона персистенции лактазы во взрослом возрасте, по сравнению с населением Европы. Так, для некоторых групп коренного населения Центральной Азии – казахов Северо-Западного Китая и особенно монголов из Внутренней Монголии, основу хозяйства которых составляет скотоводство, включая производство молока, была показана низкая распространенность персистенции лактазы во взрослом возрасте (Wang et al., 1984).

Интересно, что в исследованных нами популяциях Южной Сибири выявлено статистически значимое сни-

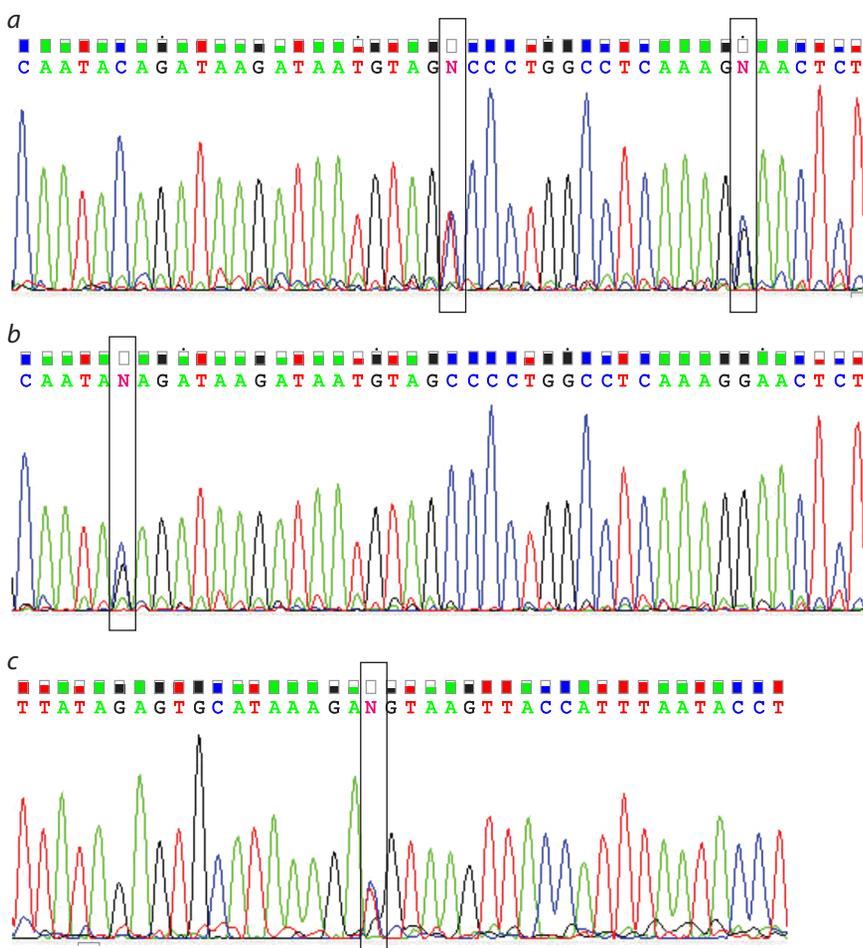


Fig. 2. Sequenograms of the cis-regulatory element of the *LCT* gene with different genotypes for SNPs: (a) LCT-13895GC (2:135851061 NC_000002.12) combined with LCT-13910CT (rs4988235), (b) LCT-13927CG (2:135851093 NC_000002.12), (c) LCT-14011CT (2:135851177, rs4988233).

–14383 (2:135851549 NC_000002.12)AGACGGAGACGATCACGTCATAGTTTATAGAGTGCATAAAGACCTGTAAGTTACCA
TTTAATACCTTTTCATTCAGG

LCT-14011C > *T* (2:135851177; rs4988233)

AAAAATGTAAGTACCTTACCAATGTAAGTACTAGTAGGCCTCTGCGCTGGCAATACGAGATAAGATAAATGTAGCTCCCTGGCCTC
AAAGGCAACTCTCCTCCTT

LCT-13927C > *G* (2:135851093);
LCT-13910C > *T* (2:135851076; rs4988235)
LCT-13895G > *C* (2:135851061)

AG GTTGCATTTGTAATGTTTGGATTTTAGAATTGTTCTTTGAGCCCTGCATTCCACGAGGATAGGTTCAGTGGGTATTA
AC.....–13506 (2:135850672)

Fig. 3. Locations of SNPs identified in Altaian Kazakhs and Khakassians within the sequenced fragment of the *LCT* gene regulatory region (intron 13 of the *MCM6* gene).

Previously predicted transcription factor binding sites are shown (Lewinsky et al., 2005).

жение частоты аллеля *LCT-13910T* и суммарной частоты его носителей по сравнению с казахами из Средней Азии. Это согласуется с более существенным влиянием коренных популяций восточных районов Центральной Азии (Монголия, Северный Китай и южные районы Восточной Сибири) на популяции Алтае-Саянской горной системы по сравнению с населением южных районов Средней Азии.

Другие ОНП в пределах энхансера промотора гена *LCT*, обнаруженные нами у алтайских казахов и хакасов, также заслуживают внимания и дальнейшего исследования, несмотря на их низкую частоту. Все ОНП попадают в пределы участка последовательности энхансера, значимость которого для регуляции активности промотора гена *LCT* была продемонстрирована *in vitro* (Olds, Sibley, 2003). Следует отметить, что ни один из выявленных нами ОНП не попадает в сайты связывания транскрипционных факторов, предсказанных ранее (рис. 3) (Lewinsky et al., 2005).

Данное исследование является лишь первым шагом к пониманию эволюционной истории персистенции лактазы на территории Южной Сибири. Для реконструкции более полной картины и проверки наших предположений необходим широкомасштабный анализ полиморфизма регуляторной области гена *LCT* как в группах современного коренного населения региона, так и в репрезентативных сериях образцов от разновременного древнего населения региона. Эти исследования осуществляются нашим коллективом в настоящее время.

Acknowledgments

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project 16-06-00495, and State Budgeted Project 0324-2015-0004.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

Borinskaya S.A., Kozlov A.I., Yankovsky N.K. Genes and food traditions. Etnograficheskoe obozrenie = Ethnographic Review. 2009;3:117-137. (in Russian)

Burger J., Kirchner M., Bramanti B.M., Haak W., Thomas M.G. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic

Europeans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007;104(10):3736-3741. DOI 10.1073/pnas.0607187104.

Enattah N.S., Jensen T.G., Nielsen M., Lewinski R., Kuokkanen M., Rasinpera H., El-Shanti H., Seo J.K., Alifrangis M., Khalil I.F., Natah A., Ali A., Natah S., Comas D., Mehdi S.Q., Groop L., Vestergaard E.M., Imtiaz F., Rashed M.S., Meyer B., Troelsen J., Peltonen L. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. Am. J. Hum. Genet. 2008;82(1):57-72. DOI 10.1016/j.ajhg.2007.09.012.

Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J.D., Peltonen L., Jarvela I. Identification of a variant associated with adult type hypolactasia. Nature Genet. 2002;30:233-237. DOI 10.1038/ng826.

Enattah N.S., Trudeau A., Pimenoff V., Maiuri L., Auricchio S., Greco L., Rossi M., Lentze M., Seo J.K., Rahgozar S., Khalil I., Alifrangis M., Natah S., Groop L., Shaat N., Kozlov A., Verschubskaya G., Comas D., Bulayeva K., Mehdi S.Q., Terwilliger J.D., Sahi T., Savilahti E., Perola M., Sajantila A., Jarvela I., Peltonen L. Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans. Am. J. Hum. Genet. 2007;81(3):615-625. DOI 10.1086/520705.

Friedrich D.C., Santos S.E.B., Ribeiro-dos-Santos A.K.S., Huts M.H. Several different lactase persistence associated alleles and high diversity of the lactase gene in the admixed Brazilian population. PLoS One. 2012;7(9):e46520. DOI 10.1371/journal.pone.0046520.

Gallego R.I., Basu M.C., Liebert A., Crivellaro F., Chaubey G., Itan Y., Metspalu M., Easwarkhanth M., Pitchappan R., Villems R., Reich D., Singh L., Thangaraj K., Thomas M.G., Swallow D.M., Mirazon-Lahr M., Kivisild T. Herders of Indian and European cattle share their predominant allele for lactase persistence. Mol. Biol. Evol. 2012;29(1):249-260. DOI 10.1093/molbev/msr190.

Gerbault P., Liebert A., Itan Y., Powell A., Currat M., Burger J., Swallow D.M., Thomas M.G. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. Phil. Trans. R. Soc. B. 2011;366(1566):863-877. DOI 10.1098/rstb.2010.0268.

Gerbault P., Moret C., Currat M., Sanchez-Mazas A. Impact of selection and demography on the diffusion of lactase persistence. PLoS One. 2009;4(7):e6369. DOI 10.1371/journal.pone.0006369.

Heyer E., Brazier L., Segurel L., Hegay T., Austerlitz F., Quintana-Murci L., Georges M., Pasquet P., Veuille M. Lactase persistence in Central Asia: phenotype, genotype, and evolution. Hum. Biol. 2011; 83(3):379-392. DOI 10.3378/027.083.0304.

Ingram C.J., Elamin M.F., Mulcare C.A., Weale M.E., Tarekegn A., Raga T.O., Bekele E., Elamin F.M., Thomas M.G., Bradman N., Swallow D.M. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? Hum. Genet. 2007;120(6):779-788. DOI 10.1007/s00439-006-0291-1.

- Ingram C.J.E., Mulcare C.A., Itan Y., Thomas M.G., Swallow D.M. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum. Genet.* 2009;124:579-591. DOI 10.1007/s00439-008-0593-6.
- Itan Y., Jones B., Ingram C.J.E., Swallow D.M., Thomas M.G. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol. Biol.* 2010;10:36. DOI 10.1186/1471-2148-10-36.
- Jones B.L., Raga T.O., Liebert A., Zmarz P., Bekele E., Danielsen E.T., Olsen A.K., Bradman N., Troelsen J.T., Swallow D.M. Diversity of lactase persistence alleles in Ethiopia: signature of a soft selective sweep. *Am. J. Hum. Genet.* 2013;93(3):538-544. DOI 10.1016/j.ajhg.2013.07.008.
- Khaharova Y., Grigoryeva V., Tuomisto S., Karhunen P.J., Mattila K., Isokoski M. High prevalence of lactase non-persistence among indigenous nomadic Nenets, north-west Russia. *Int. J. Circumpolar Health.* 2012;71. DOI 10.3402/ijch.v71i0.17898.
- Khaharova Y., Torniaainen S.T., Nurmi H.A., Järvelä I.E., Isokoski M.K., Mattila K.J. Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia. *World. J. Gastroenterol.* 2009;15(15):1849-1853. DOI 10.3748/wjg.15.1849.
- Khaharova Y., Tornianen S., Tuomisto S., Järvelä I., Karhunen P., Isokoski M., Mattila K. Lactase non-persistent genotype influences milk consumption and gastrointestinal symptoms in Northern Russians. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:124. DOI 10.1186/1471-230X-11-124.
- Lember M., Torniaainen S., Kull M., Kallikorm R., Saadla P., Rajasalu T., Komu H., Jarvela I. Lactase non-persistence and milk consumption in Estonia. *World. J. Gastroenterol.* 2006;12(45): 7329-7331. DOI 10.3748/wjg.v12.i45.7329.
- Lewinsky R.H., Jensen T.G., Moller J., Stensballe A., Olsen J., Troelsen J.T. T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity *in vitro*. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14(24):3945-3953. DOI 10.1093/hmg/ddi418.
- Molodin V.I., Pilipenko A.S., Romaschenko A.G., Zhuravlev A.A., Trapezov R.O., Chikisheva T.A., Pozdnyakov D.V. Human migrations in the southern region of the West Siberian Plain during the Bronze Age: Archaeological, palaeogenetic and anthropological data. *Population Dynamics in Pre- and Early History: New Approaches Using Stable Isotopes and Genetics.* Berlin, 2012:95-113.
- Olds L.C., Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity *in vitro*: functional role as a cis regulatory element. *Hum. Mol. Genet.* 2003;12(18):2333-2340. DOI 10.1093/hmg/ddg244.
- Peng M.S., He J.D., Zhu C.L., Wu S.F., Jin J.Q., Zhang Y.P. Lactase persistence may have an independent origin in Tibetan populations from Tibet, China. *J. Hum. Genet.* 2012;57(6):394-397. DOI 10.1038/jhg.2012.41.
- Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd ed.). N.Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989.
- Sun H.M., Qiao Y.D., Chen F., Xu L.D., Bai J., Fu S.B. The lactase gene -13910T allele can not predict the lactase-persistence phenotype in north China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007;16(4):598-601.
- Swallow D.M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Ann. Rev. Genet.* 2003;37:197-219. DOI 10.1146/annurev.genet.37.110801.143820.
- Swallow D.M., Hollox E.J. The genetic polymorphism of intestinal lactase activity in adult humans. The metabolic and molecular basis of inherited disease (Eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle). New York: McGraw-Hill, 2000;1651-1662.
- Tishkoff S.A., Reed F.A., Ranciaro A., Voight B.F., Babbitt C.C., Silverman J.S., Powell K., Mortensen H.M., Hirbo J.B., Osman M., Ibrahim M., Omar S.A., Lema G., Nyambo T.B., Ghorji J., Bumpstead S., Pritchard J.K., Wray G.A., Deloukas P. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat. Genet.* 2007;39(1):31-40. DOI 10.1038/ng1946.
- Vadetskaya E.B., Polyakov A.V., Stepanova N.F. *Svod pamyatnikov afanasevskoy kultury* [A compendium of Afanasevo cultural artefacts]. Barnaul, Azbuka Publ., 2014. (in Russian)
- Wang Y.G., Yan Y.S., Xu J.J., Du R.F., Flatz S.D., Kuhnau W., Flatz G. Prevalence of primary adult lactose malabsorption in three populations of northern China. *Hum. Genet.* 1984;67(1):103-106.
- Witas H.W., Ploszaj T., Jedrychowska-Danska K., Witas P.J., Maslowska A., Jerszynska B., Kozlowski T., Osipowicz G. Hunting for the LCT-13910*T allele between the Middle Neolithic and the Middle Ages suggests its absence in Dairying LBP people entering the Kuyavia region in the 8th millennium BP. *PLoS One.* 2015;10(4): e0122384. DOI 10.1371/journal.pone.0122384.
- Zaykin D.V., Pudovkin A.I. Two programs to estimate significance of χ^2 values using pseudoprobability tests. *J. Hered.* 1993;84:152.