

Поиск мутаций в генах *PAX3*, *MITF*, *SOX10* и *SNAI2* при синдроме Ваарденбурга в Якутии

Терютин Ф.М.^{1,3*}, Пшенникова В.Г.^{1,2*}, Борисова У.П.², Барашков Н.А.^{1,2}, Романов Г.П.^{1,2}, Соловьев А.В.^{1,2}, Бондарь А.А.⁴, Морозов И.В.^{4,5}, Джемилева Л.У.⁶, Хуснутдинова Э.К.^{6,7}, Томский М.И.¹, Посух О.Л.^{5,8}, Федорова С.А.^{1,2}

¹ — Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, 677000, e-mail: barashkov2004@mail.ru

² — Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, 677000

³ — Республиканская больница №2 — Центр экстренной медицинской помощи, Якутск, 677000

⁴ — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090

⁵ — Новосибирский государственный университет, Новосибирск, 630090

⁶ — Институт биохимии и генетики, Уфимский научный центр Российской академии наук, Уфа, 450076

⁷ — Башкирский государственный университет, Уфа, 450076

⁸ — Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090

* — эквивалентный вклад авторов

Синдром Ваарденбурга (СВ) представляет собой редкое аутосомно-доминантное заболевание с варьирующими фенотипическими проявлениями и гетерогенным генетическим контролем, характеризующееся потерей слуха и нарушениями пигментации кожи, волос и радужной оболочки глаз. В Якутии было исследовано 514 пациентов с врожденными нарушениями слуха из 484 семей. В двух семьях было выявлено три пациента с фенотипами, соответствующими СВ. Частота СВ среди пациентов с врожденными нарушениями слуха в Якутии составила 0,62% (3/484). Для поиска молекулярно-генетических причин СВ у данных пациентов проведено секвенирование по Сэнгеру кодирующих фрагментов генов, связанных с этим синдромом: *PAX3*, *MITF*, *SOX10* и *SNAI2*. В результате молекулярно-генетического анализа у двух членов одной семьи (у отца и дочери) с фенотипом СВ I типа были найдены синонимичные гетерозиготные замены: у дочери — с.804C>T (p.Asn268Asn) в гене *PAX3* (экзон 6) и у ее отца — с.927C>T (p.His309His) в гене *SOX10* (экзон 5), которые, вероятнее всего, не имеют клинического значения. У одного пациента из другой семьи с фенотипом СВ II типа в экзоне 8 гена *MITF* обнаружена ранее известная в ассоциации с данным синдромом гетерозиготная транзигация с.772C>T, которая приводит к образованию преждевременного стоп-кодона (p.Arg259*), терминирующего трансляцию транскрипционного фактора меланоцитов MITF. Выявлено, что обнаруженный в Якутии пациент, имеющий нонсенс-мутацию с.772C>T (p.Arg259*) в гене *MITF*, характеризуется редким фенотипом СВ II типа: врожденная односторонняя потеря слуха (глухота слева, слух в пределах нормы справа) и односторонняя гетерохромия радужной оболочки глаз (правый глаз темно-карий, левый — бриллиантовый синий). Полученные результаты подтверждают ассоциацию мутаций гена *MITF* с СВ II типа и расширяют сведения о фенотипической вариабельности данного синдрома.

Ключевые слова: Синдром Ваарденбурга, *PAX3*, *MITF*, *SOX10*, *SNAI2*, Якутия, Восточная Сибирь.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ №6.1766.2017 ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова: «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний», а также при финансовой поддержке грантов РФФИ (17-29-06-016_офи_м, 18-015-00212_А, 18-013-00738_А, 18-54-16004_НЦНИЛ_а, 18-05-600035_Арктика) и программы развития биоресурсных коллекций ФАНО России «УНУ Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Search for mutations in the *PAX3*, *MITF*, *SOX10* and *SNAI2* genes in cases of the Waardenburg syndrome in Yakutia

Teryutin F.M.^{1,3*}, Pshennikova V.G.^{1,2*}, Borisova U.P.², Barashkov N.A.^{1,2}, Romanov G.P.^{1,2}, Solovyev A.V.^{1,2}, Bondar A.A.⁴, Morozov I.V.^{4,5}, Dzhemileva L.U.⁶, Khusnutdinova E.K.^{6,7}, Tomsky M.I.¹, Posukh O.L.^{5,8}, Fedorova S.A.^{1,2}

¹ — Yakut Scientific Center of complex medical problems, Yakutsk, 677000; e-mail: barashkov2004@mail.ru

² — M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, 677000

³ — The Republican Hospital №2 — Center for Emergency Medical Aid, Yakutsk, 677000

⁴ — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090

⁵ — Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090

⁶ — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450076

⁷ — Bashkir State University, Ufa, 450076

⁸ — Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090

* These authors contributed equally to this work

The Waardenburg syndrome (WS) is a rare autosomal dominant disease with varying phenotypic manifestations and heterogeneous genetic control characterized by hearing loss and pigmentation impairments of skin, hair and iris. 514 patients with congenital hearing impairments from 484 families were examined in the Sakha Republic of Russia and three patients with phenotypes corresponding to the WS from two families were identified, thus, the frequency of the WS among patients with congenital hearing impairments in the Sakha Republic is 0.62% (3/484). To search the molecular genetics causes of the WS in these patients Sanger sequencing of the coding fragments of genes *PAX3*, *MITF*, *SOX10* and *SNAI2* was performed. The synonymous heterozygous substitutions were found in two members of one family with WS type I: in daughter — c.804C>T (p.Asn268Asn) in gene *PAX3* and in her father — c.927C>T (p.His309His) in gene *SOX10*. Both variants c.804C>T (p.Asn268Asn) and c.927C>T (p.His309His) are likely not pathogenic. Heterozygous transition c.772C>T in exon 8 of gene *MITF*, previously known in association with the WS, was found in one patient with the WS type II. The c.772C>T variant leads to premature stop codon (p.Arg259*) terminating translation of MITF. A patient with a nonsense variant c.772C>T (p.Arg259*) in gene *MITF* was characterized by a rare phenotype of the WS type II: congenital unilateral hearing loss (deafness in left ear, normal hearing in right ear) and unilateral heterochromia of irises (dark brown right eye, brilliant blue left eye). The results confirm the association of the *MITF* mutations with the WS type II and expand the information on phenotypic variability of this syndrome.

Key words: Waardenburg syndrome, *PAX3*, *MITF*, *SOX10*, *SNAI2*, Yakutia, Eastern Siberia, Russia.

Введение

Синдром Ваарденбурга (СВ) представляет собой редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется потерей слуха, сопровождающейся нарушением пигментации кожи, волос и радужной оболочки глаз [2, 10, 11, 14]. Распространенность СВ оценивается как 1 на 42 000 среди европейского населения или 2—5% среди пациентов с врожденной глухотой и 0,9—2,8% среди общего числа глухих людей [4, 10, 6, 8, 11]. Известно четыре типа СВ, которые различаются по своим фенотипическим характеристикам. СВ I типа (MIM 193500) и СВ II типа (MIM 193510) имеют сходные основные симптомы (нарушение пигментации и слуха), однако различаются наличием (СВ I типа) или отсутствием телеканта (латеральное смещение внутренних углов глаз, в то время как межзрачковое расстояние остается в норме) (СВ II типа). СВ III типа иногда называют синдромом Ваарденбурга—Клейна (MIM 148820), в дополнение к основным симптомам СВ включает в себя аномалии верхних конечностей. СВ IV типа известен как синдром Ваарденбурга—Шаха (MIM 277580) и имеет признаки и симптомы СВ, сопровождающиеся болезнью Гиришпрунга [2, 7, 10, 11, 14]. Фенотипические особенности при всех типах СВ варьируют даже в пределах одной семьи, что обуславливает актуальность детального фенотипического изучения выявленных случаев СВ [2, 7, 10, 11, 14].

По данным генетико-эпидемиологических исследований, распространенность СВ среди всего населения Республики Саха (Якутия) составляет 1 на 200 140 человек (0,00049%) [1]. В настоящей работе исследовано 514 пациентов с врожденными нарушениями слуха из 484 семей, проживающих в Якутии, и в двух семьях было выявлено три пациента с фенотипами СВ I, II и неустановленного типов. В настоящее время известно, что мутации в генах *PAX3*, *MITF*, *SOX10* и *SNAI2* являются наиболее частыми причинами возникновения СВ [12, 15]. Эти гены контролируют образование и развитие пигментных клеток — меланоцитов. Мутации в любом из этих генов могут нарушать нормальное развитие меланоцитов, что приводит к нарушению пигментации кожи, волос, глаз и к снижению слуха по сенсоневрально-

му типу [2, 7, 10, 11, 14]. В связи с этим целью настоящего исследования был молекулярно-генетический анализ, включающий секвенирование по Сэнгеру кодирующих районов генов *PAX3*, *MITF*, *SOX10* и *SNAI2* у трех пациентов из двух семей с фенотипами СВ из Якутии.

Материалы и методы

В работе были использованы образцы геномной ДНК трех пациентов с фенотипами СВ из двух семей из Якутии, полученные из биобанка образцов ДНК человека УНУ «Геном Якутии». Амплификацию 25 фрагментов кодирующих областей генов *PAX3* (9 экзонов), *MITF* (9 экзонов), *SOX10* (4 экзона) и *SNAI2* (3 экзона) проводили методом ПЦР на программируемом термоциклере («Bio-Rad», USA) с использованием олигонуклеотидных праймеров, описанных ранее [15]. Определение нуклеотидной последовательности генов *PAX3*, *MITF*, *SOX10* и *SNAI2* в исследуемых образцах проводилось на автоматическом секвенаторе «ABI Prism 3130XL» (Applied Biosystems, USA) с использованием набора реагентов BigDye® Terminator v3.1. Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, USA). Для анализа секвенограмм использовали программу Chromas (Version 2.0). Поиск мутаций проводили, сравнивая полученные секвенограммы исследуемых фрагментов ДНК с референсными последовательностями генов *PAX3*, *MITF*, *SOX10* и *SNAI2* человека из базы данных Genbank [GenBank — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore>].

Результаты и обсуждение

В результате молекулярно-генетического анализа у двух членов одной семьи (у отца и дочери) с фенотипом СВ I типа были найдены синонимичные гетерозиготные замены: у дочери — c.804C>T (p.Asn268Asn) в гене *PAX3* (экзон 6) и у ее отца — c.927C>T (p.His309His) в гене *SOX10* (экзон 5), которые, вероятно всего, не имеют клинического значения (таблица). У пациентов из этой семьи необходимо проведение дальнейших исследований по поиску мутаций в генах, ответственных за возникновение СВ.

В другой семье у пробанда II:4 с фенотипом СВ II типа (рис. А) в экзоне 8 гена *MITF* обнаружена ранее известная в ассоциации с данным синдромом гетерозиготная транзигация с.772C>T (NM_000248.3), которая приводит к образованию преждевременного стоп-кодона (p.Arg259*), терминирующего трансляцию транскрипционного фактора меланоцитов MITF (таблица, рис. Г). Ген *MITF* (MIM 156845) расположен на хромосоме 3 и состоит из 9 экзонов. Показано, что продукт этого гена является транскрипционным фактором (MITF, melanogenesis associated transcription factor), который участвует в регуляции развития меланоцитов, он также регулирует транскрипцию нескольких ключевых меланоцитарных генов: *TYR*, *TRP1* и *TRP2* [3, 16]. Сведения о замене с.772C>T (p.Arg259*) отсутствуют в базе данных 1000 Genomes (www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes) [17], dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/) [18], в проекте ExAC (Консорциум Exome Aggregation Consortium, exac.broadinstitute.org) [19] и в базе данных ClinVar (www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/) [20, 21]. Однако мы нашли информацию о варианте с.772C>T (p.Arg259*) в базе данных HGMD (Human

Gene Mutation Database, www.hgmd.cf.ac.uk) [22] со ссылкой на работу Nobukuni с соавт., [9], где замена с.772C>T (p.Arg259*) была найдена в одной семье, в которой было 13 индивидов с фенотипами, характерными для СВ II типа [9]. Все пораженные члены этой семьи имели типичные для СВ аномалии (сенсоневральная потеря слуха, гетерохромия радужной оболочки глаз и нарушение пигментации волос) за исключением телеканта [9].

В настоящее время в базе данных ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>, июнь, 2018) содержится информация о более 100 изменениях нуклеотидной последовательности гена *MITF*, которые ассоциированы с СВ, синдромом Титца (MIM 103500) [13], а также один вариант был найден при меланоме кожи (MIM 614456) [5], остальные варианты либо являются полиморфными, либо их клиническое значение пока не известно. У обследованного нами пациента II:4 с гетерозиготной заменой с.772C>T (p.Arg259*) в гене *MITF* проявлений синдрома Титца и признаков депигментации или меланомы кожи не наблюдалось, а также отсутствовал телекант (индекс W=1,66) (рис. 1Б), что не соответствует фе-

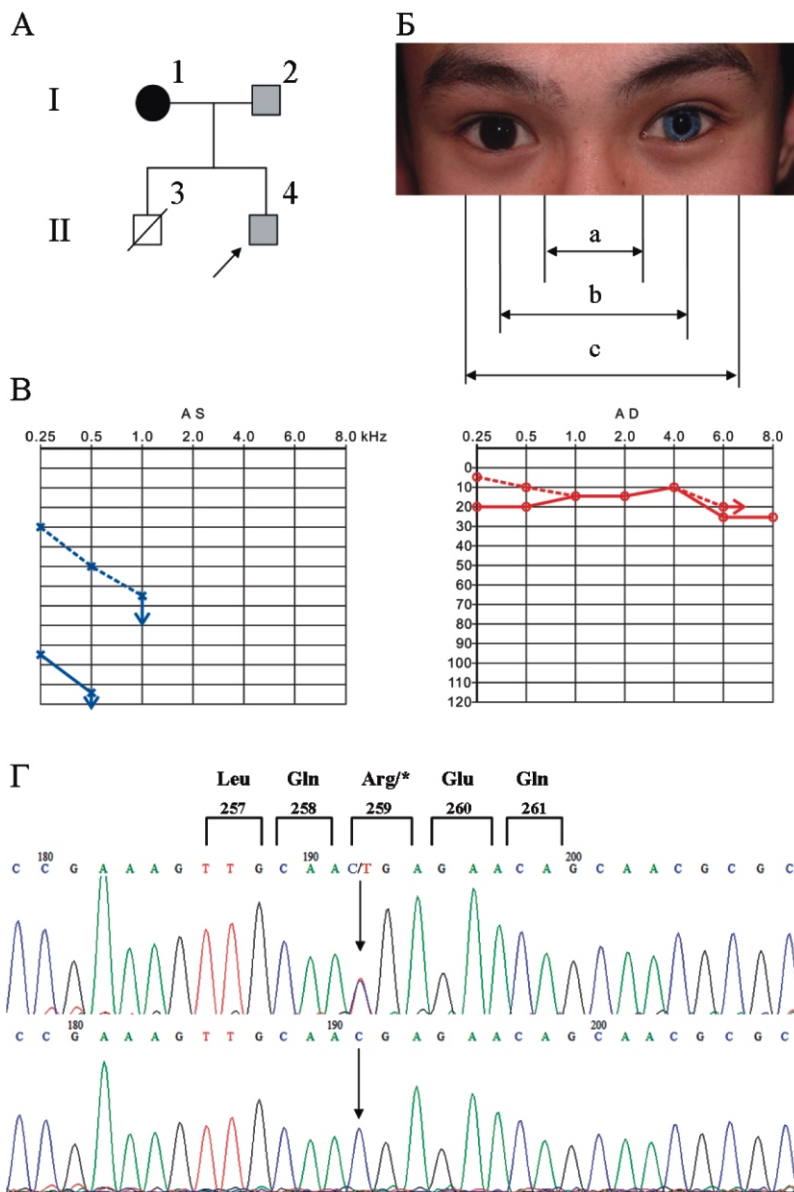
Таблица

Генотип-фенотипические характеристики пациентов с синдромом Ваарденбурга в Якутии

Генотип-фенотипические характеристики	Семья 1 Дочь	Семья 1 Отец	Семья 2 Пробанд II:4
Пол	Ж	М	М
Возраст	19	43	17
Национальность	Эвен/русский	Русский	Якут
Тип наследования	АД	АД	АД
Характер снижения слуха	ДПС	ДПС	ОПС
Степень потери слуха	Глухота (>90 ДБ в РДЧ)	Глухота (>90 ДБ в РДЧ)	Глухота слева (>90 ДБ в РДЧ), слух в пределах нормы справа
Коммуникация	Жестовый язык	Жестовый язык	Устная речь/жестовый язык
Нарушение пигментации глаз	Гетерохромия радужной оболочки глаз	Гетерохромия радужной оболочки глаз	Гетерохромия радужной оболочки глаз
Нарушение пигментации кожи	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Нарушение пигментации волос	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Индекс W	2.08	1.39	1.66
Тип СВ	I	Не установлен	II
Генотип по <i>PAX3</i>	с.[804C>T]/[wt] (p.Asn268Asn/wt)	с.[wt]/[wt]	с.[wt]/[wt]
Генотип по <i>MITF</i>	с.[wt]/[wt]	с.[wt]/[wt]	с.[772C>T]/[wt] (p.Arg259*/wt)
Генотип по <i>SOX10</i>	с.[wt]/[wt]	с.[927C>T]/[wt] (p.His309His/wt)	с.[wt]/[wt]
Генотип по <i>SNAI2</i>	с.[wt]/[wt]	с.[wt]/[wt]	с.[wt]/[wt]
Примечание. М — мужской пол, Ж — женский пол, возраст приведен в годах на момент обследования (май 2015 г.); ОПС — односторонняя потеря слуха, ДПС — двухсторонняя потеря слуха; РДЧ — речевой диапазон частот (0,5, 1,0, 2,0, 4,0 кГц), ДБ — децибел; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; W — индекс телеканта: значение >1,95 см свидетельствует о наличии телеканта; Тип СВ — тип синдрома Ваарденбурга; жирным шрифтом выделен генотип по <i>MITF</i> , ассоциированный с СВ.			

нотипу СВ I типа. Из основных признаков СВ у пробанда II:4 наиболее ярко выражена гетерохромия радужной оболочки глаз (правый глаз темно-карий, левый — бриллиантовый синий) (рис. 1Б) и сенсоневральная потеря слуха, что соотносится с основными фенотипическими признаками СВ II типа. У пробанда II:4 отмечается одностороннее снижение слуха: слева в речевом диапазоне ча-

стот (0,5, 1,0, 2,0, 4,0 кГц) — глухота (118 дБ), справа — слух в пределах нормы (15дБ) (рис. 1В). Пробанд II:4 владеет жестовой и устной речью, на инвалидности по слуху не состоит. Наследственность отягощена, оба родителя имеют нарушение слуха (не обследованы). Со слов пробанда, его мать (I:1) признаков СВ не имеет, но страдает двухсторонней потерей слуха тяжелой степени (глухота),



Клинико-генетический анализ случая СВ II типа с вариантом с.772C>T (p.Arg259*) в гене *MITF*.

А — фрагмент родословной семьи с СВ II типа. Стрелкой отмечен пробанд (II-4). Черным цветом выделены члены семьи с двухсторонней потерей слуха, серым — с односторонней потерей слуха. Б — пробанд II-4: гетерохромия радужных оболочек глаз (правый глаз — темно-карий, левый глаз — бриллиантовый синий, с частичными вкраплениями коричневого пигмента). Формула индекса телеканта — $W = X + Y + a/b$; где $X = (2a - 0,2119c - 3,909)/c$, $Y = (2a - 0,249b - 3,909)/b$; а — расстояние между внутренними углами глаз (мм), b — расстояние между зрачками (мм), c — расстояние между наружными углами глаз (мм). $W = 0,47 + 0,69 + 32/64 = 1,66$ см (отсутствие телеканта) [2]. В — аудиограмма порогов слуха у пробанда II-4 в диапазоне частот от 0,25 кГц до 8 кГц, AD — справа, AS — слева. Г — секвеннограмма фрагмента экзона 8 гена *MITF* у пробанда II-4: вверху — стрелкой отмечено местоположение гетерозиготной замены с.772C>T (p.Arg259*), внизу — нормальная последовательность.

однако его отец (I:2) также имеет признаки СВ II типа (гетерохромия радужной оболочки глаз) и одностороннюю потерю слуха (рис. 1А).

Базируясь на совокупности полученных нами данных, можно заключить, что частота СВ среди пациентов с врожденными нарушениями слуха в Якутии составляет 0,62% (3/484). Таким образом, частота СВ в Якутии существенно ниже, чем частота этого синдрома среди людей с врожденной глухотой в Европе и США (2–5%) [1, 4, 6, 8, 10, 11, 14]. Метаанализ 417 случаев СВ из разных регионов мира показал, что вклад мутаций гена *MITF* в развитие СВ составляет около 28% среди всех пациентов с СВ и 89,6% — среди пациентов с СВ II типа [12]. Кроме того, у 90% пациентов с СВ II типа, причинами которого являлись мутации в гене *MITF*, наблюдалась преимущественно двухсторонняя сенсоневральная тугоухость тяжелой степени (IV степень и глухота) [12]. У обследованного нами пациента с СВ II типа с нонсенс-заменой с.772С>Т (р.Arg259*) в гене *MITF* был выявлен относительно редкий фенотип: врожденная односторонняя потеря слуха (глухота слева, слух в пределах нормы справа) и гетерохромия радужной оболочки глаз (правый глаз темно-карий, левый — бриллиантовый синий). Вариабельность потери слуха, вызванная вариантом с.772С>Т (р.Arg259*) в гене *MITF*, указывает на важность молекулярно-генетического анализа и тщательного генотип-фенотипического сопоставления, чтобы максимально точно информировать пациентов о возможных рисках потери слуха. Полученные нами результаты подтверждают ассоциацию мутаций гена *MITF* с СВ II типа и расширяют имеющиеся сведения о фенотипической вариабельности этого синдрома.

Список литературы

1. Тарская Л.А., Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И. и др. Структура и разнообразие наследственной патологии в Республике Саха (Якутия) // . 2004. — Т. 40. — С.1530-1539. Tarskaia L.A., Zinchenko R.A., El'chinova G.I. et al. [The structure and diversity of hereditary pathology in Sakha Republic (Yakutia)]. // 2004. V.40. No.11. P.1530-1539.
2. Arias S., Mota M. Apparent non-penetrance for dystopia in Waardenburg syndrome type 1 with some hints on the diagnosis of dystopia canthorum. // J. Genet. Hum. 1978. V.26. Issue 2. P.103-31.
3. Bertolotto C., Busca R., Abbe P. et al. Different cis-acting elements are involved in the regulation of TRP1 and TRP2 promoter activities by cyclic AMP: pivotal role of M boxes (GTCATGTGCT) and of microphthalmia. // Mol. Cell. Biol. 1998. V.18. Issue 2. P.694-702. doi: 10.1128/MCB.18.2.694
4. Farrer L.A., Grundfast K.M., Amos J. et al. Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: First report of the WS consortium. // Am. J. Hum. Genet. 1992. V.50. Issue 5. P.902-913.
5. Grill C., Bergsteinsdottir K., Ogmundsdottir M.H. et al. *MITF* mutations associated with pigment deficiency syndromes and melanoma have different effects on protein function. // Hum. Mol. Genet. 2013. T.1. V.22. Issue21. P.4357-4367. doi: 10.1093/hmg/ddt285
6. Hodgkinson C.A., Nakayama A., Li H. et al. Mutation at the an ophthalmic white locus in Syrian hamsters: haploinsufficiency in the *Mitf* gene mimics human Waardenburg syndrome type 2. // Hum. Mol. Genet. 1998. V.7. Issue 4. P.703-708.
7. Liu X.Z., Newton V.E., Read A.P. Waardenburg syndrome type II: phenotypic findings and diagnostic criteria. // Am. J. Med. Genet. 1995. V.55. Issue 1. P.95-100. doi: 10.1002/ajmg.1320550123
8. Nayak C.S., Isaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome. // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2003. V.112. P.817-820. doi:
9. Nobukuni Y., Watanabe A., Takeda K. et al. Analyses of loss-of-function mutations of the *MITF* gene suggest that haploinsufficiency is a cause of Waardenburg syndrome type 2A. // Am. J. Hum. Genet. 1996. V.59. Issue 1. P.76-83.
10. Read A.P., Newton V.E. Waardenburg syndrome. // J. Med. Genet. 1997. V.34. Issue 8. P.656-665. doi: 10.1136/jmg.34.8.656
11. Reed W.B., Stone V.M., Boder E., Ziprkowski L. Pigmentary disorders in association with congenital deafness. // Arch. Dermatol. 1967. V.95. Issue 2. P.176-186. doi:10.1001/archderm.1967.01600320032005
12. Song J., Feng Y., Acke F.R. et al. Hearing loss in Waardenburg syndrome: a systematic review. // Clin. Genet. 2016. V.89. Issue 4. P.416-425. doi:10.1111/cge.12631
13. Tassabehji M., Newton V.E., Liu X.Z. et al. The mutational spectrum in Waardenburg syndrome. // Hum. Molec. Genet. 1995. V.4. Issue 11. P. 2131-2137. doi.org/10.1093/hmg/4.11.2131
14. Waardenburg P.J. A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. // Am. J. Hum. Genet. 1951. V.3. Issue 3. P.195-253.
15. Yang S., Dai P., Liu X. et al. Genetic and phenotypic heterogeneity in Chinese patients with Waardenburg syndrome type II. // PLoS One. 2013 Oct 23;8(10):e77149. doi: 10.1371/journal.pone.0077149
16. Yasumoto K., Yokoyama K., Shibata K. et al. Microphthalmia-associated transcription factor as a regulator for melanocyte-specific transcription of the human tyrosinase gene. // Mol. Cell. Biol. 1994. V.15. Issue 3. P.1833. doi: 10.1128/MCB.14.12.8058
17. The 1000 Genomes Project Consortium A global reference for human genetic variation // Nature. 2015. Vol.526(7571). P.68-74. doi: 10.1038/nature15393
18. Sherry ST, Ward M, Sirotkin K. dbSNP-database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. Genome Res. 1999 Aug;9(8):677-9. PMID: 10447503
19. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T et al; Exome Aggregation Consortium. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. Nature. 2016 Aug 18;536(7616):285-91. doi: 10.1038/nature19057