

Полиморфизм *T3111C* гена *Clock* у женщин русской и бурятской национальности

О.В. Калюжная, Н.В. Семенова, Т.А. Баирова, И.М. Мадаева, Е.В. Беляева , Л.И. Колесникова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

В двух выборках женщин климактерического возраста русской и бурятской национальности, проживающих в Восточной Сибири (Иркутская область, г. Иркутск и Республика Бурятия, г. Улан-Удэ), изучена распространенность генотипов и аллелей *T3111C* полиморфизма гена циркадного ритма *Clock* (rs1801260). Для этого было проведено генотипирование образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции. Показано, что сравниваемые группы статистически значимо отличаются по частоте встречаемости генотипов ($p = 0.001$). Обнаружено, что в выборке русских женщин больше частота *TC* генотипа ($p = 0.004$) и меньше частота *TT* генотипа ($p = 0.0001$) по сравнению с выборкой женщин из Бурятии. Аллель с измененной последовательностью *3111C* у русских женщин встречался в 30.4 % случаев, что статистически значимо чаще по сравнению с выборкой бурят, где доля аллеля *3111C* составила 19.3 % ($p = 0.014$).

Ключевые слова: циркадный ритм; гены; полиморфизм; популяция.

Polymorphism *T3111C* of the *Clock* gene in ethnic groups of women from Russia and Buryatia

O.V. Kaluzhnaya, N.V. Semenova, T.A. Bairova, I.M. Madaeva, E.V. Belyaeva , L.I. Kolesnikova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Biological rhythms of organisms depend on both changing conditions of the external environment and internal "biological clock". Circadian rhythms are the response of the organism to the change of day and night. They are some of the most important biological rhythms of organisms. Circadian rhythms are regulated by the group of circadian genes. It is known that women suffer from sleep disorders more often than men. Up to 50 % of menopausal women complain of problems associated with sleeping. The study involved 403 menopausal women aged from 45 to 60 years: 214 Russians (the average age is 52.74 ± 6.28 years) and 189 Buryats (the average age is 51.95 ± 5.13 years) living in Eastern Siberia (Irkutsk region, Irkutsk and Republic of Buryatia, Ulan-Ude). The prevalence of genotypes and alleles of the polymorphism *T3111C* of the circadian rhythm gene *Clock* (rs1801260) was studied in these groups. To this end, we conducted genotyping of DNA samples by polymerase chain reaction. It was shown that the compared groups have statistically significant differences in genotypes frequency ($p = 0.001$). It was found that in the group of Russian women the frequency of the *TC* genotype ($p = 0.004$) was significantly higher and the frequency of the *TT* genotype ($p = 0.0001$) was significantly lower than those in the sample of women of Buryatia. It was shown that in the group of Russian women allele *3111C* is found in 30.4 % of cases, which is statistically significantly more often than in the group of Buryat women, where the frequency of allele *3111C* was 19.3 % ($p = 0.014$).

Key words: circadian rhythm; genes; polymorphism; population.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Калюжная О.В., Семенова Н.В., Баирова Т.А., Мадаева И.М., Беляева Е.В., Колесникова Л.И. Полиморфизм *T3111C* гена *Clock* у женщин русской и бурятской национальности. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(2):212-216. DOI 10.18699/VJ18.349

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Kaluzhnaya O.V., Semenova N.V., Bairova T.A., Madaeva I.M., Belyaeva E.V., Kolesnikova L.I. Polymorphism *T3111C* of the *Clock* gene in ethnic groups of women from Russia and Buryatia. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(2):212-216. DOI 10.18699/VJ18.349 (in Russian)

Все живые организмы, от бактерий до высших млекопитающих и человека, подчиняются биологическим ритмам, которые зависят как от изменяющихся условий внешней среды, так и от внутренних «биологических часов» самих организмов (Dunlap, 1999; Dibner, Schibler, 2015). Суточные, или циркадные, ритмы – ответ организма на смену светлого и темного времени суток. Это одни из важнейших биологических ритмов организма, которые регулируются группой циркадных генов или генной сетью циркадного осциллята (Колчанов и др., 2013). К генам циркадного ритма относят: гены транскрипционных факторов *Clock* и *Bmal1*, гены светового периода *Per1*, *Per2*, *Per3*, гены криптохромов (Cryptochrome или белков светочувствительности), гены транскрипционных репрессоров *Cry1* и *Cry2*, ген *Tim* (Timeless), контролирующий ночной и дневной синтез белков (Dunlap, 1999; Kowalska et al., 2010), а также гены протеинкиназ *CSNKs* (Lowrey et al., 2000).

Регуляция работы генов циркадного ритма происходит по принципу транскрипционной обратной связи, при которой позитивную регуляцию выполняет гетеродимер транскрипционных факторов CLOCK/BMAL1, активируя гены *Per* и *Cry*, а негативную регуляцию (ингибирование) – комплекс PER/CRY, взаимодействуя с CLOCK/BMAL1, подавляя их активность и уровень собственной экспрессии (Dunlap, 1999; Соловьев и др., 2016). Циркадные гены вовлечены также в ряд биохимических и метаболических процессов, таких как репарация ДНК (Fu, Lee, 2003), обмен глюкозы и холестерина (Loria-Kohen et al., 2016), синтез гормонов (Чернышева, 2013) и многих других. Современная геронтология рассматривает изменение цикла сон–бодрствование как один из ключевых механизмов старения организма, в основе которого лежат изменения циркадианных ритмов (Pagani et al., 2010; Schmidt et al., 2012). В литературе показана взаимосвязь экспрессии генов циркадного ритма с патологиями сердечно-сосудистой системы, диабетом, развитием онкологических заболеваний, старением и депрессией (Fu, Lee, 2003; Коломейчук и др., 2011; Соловьев и др., 2016; Corella et al., 2016).

Одним из генов циркадного ритма является ген *Clock*, локализованный на длинном плече 4-й хромосомы человека в сайте q12 (<http://www.genecards.org>). Наличие однонуклеотидной замены *T3111C* (rs1801260) в 3'-нетранслируемой области гена приводит к изменению экспрессии белка CLOCK, структуры мРНК, что влияет на ее стабильность и способность связываться с молекулами-регуляторами (Ozburn et al., 2016).

В популяциях мира распространенность *T3111C* аллеля имеет этническую особенность и существенно варьирует. Частота *T3111C* аллеля среди жителей восточной Азии (Китай, Корея, Япония) составляет 10.1 %, в популяциях южной Азии (Индия, Пакистан, Бангладеш) 38.3 %, у африканцев 13–20 %, у европеоидов в среднем 30.5 % (www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population). Однако в описанных исследованиях участвовали лица обоего пола, без деления на возрастные группы, что затрудняет представление о роли *T3111C* полиморфизма гена *Clock* в циркадной ритмике, в зависимости от гендерных и возрастных особенностей.

Известно, что женщины чаще, чем мужчины, страдают нарушениями сна (Zhang, Wing, 2006). И если в фертильном возрасте те или иные проблемы, связанные со сном, отмечают 15 % женщин, то в менопаузе их число возрастает, по некоторым оценкам, от 25 до 50 % (Krystal et al., 1998; Owens, Matthews, 1998). В первую очередь, это может быть следствием физиологических изменений, происходящих в организме женщин.

В Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск) проведен ряд исследований по изучению структуры нарушений сна у женщин в климактерическом периоде. Показано повышение активности процессов перекисного окисления липидов и угнетение системы антиоксидантной защиты, наиболее выраженное в постменопаузе (Kolesnikova et al., 2013). Кроме этого, выявлено, что при менопаузе нарушения сна у женщин связаны с измененной секрецией мелатонина в течение суток, однако уже в постменопаузе отмечено снижение секреции мелатонина у женщин как с нарушениями сна, так и без таковых (Мадаева и др., 2016).

Показано, что формирование и течение различных патологических состояний имеют этногенетические особенности (Баирова и др., 2013, 2014; Мадаева и др., 2013), что предполагает персонализированный подход к их коррекции и терапии. Целью настоящей работы был анализ частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *T3111C* (rs1801260) гена циркадного ритма *Clock* в двух выборках женщин климактерического возраста: русской и бурятской национальности.

Материалы и методы

Набор материала для исследования проводили в рамках экспедиционных работ в 2015–2016 гг. в Иркутской области (г. Иркутск) и Республике Бурятия (г. Улан-Удэ). В исследовании приняли участие 403 женщины климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет: европеоидная раса, этническая группа – русские ($n = 214$, средний возраст 52.74 ± 6.28 лет, индекс массы тела 27.71 ± 4.19 кг/м²) и монголоидная раса, этническая группа – буряты ($n = 189$, средний возраст 51.95 ± 5.13 лет, индекс массы тела 28.59 ± 3.01 кг/м²). Группы были сформированы с учетом генеалогического анамнеза (представители, имеющие в двух поколениях родителей одной этнической группы) и самоидентификации. Исследование проведено с информированного согласия женщин и соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия, 2013 г.).

Программа обследования женщин включала следующие методы: клиничко-анамнестические (общеклиническое и гинекологическое обследование), молекулярно-генетические и статистические. Критерии включения женщин в группу исследования: возраст 45–60 лет; концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 20 мЕд/мл; изменение ритма менструаций – олигоменорея или отсутствие менструальной функции в течение 12 мес.; параметры, выявляемые во время проведения УЗИ: несоответствие структуры и толщины эндометрия 1-й и 2-й фазе менструального цикла, М-эхо 0.5 см или меньше, истощение или отсутствие фолликулярного аппарата яичников.

Критериями исключения женщин из исследования были: применение заместительной гормональной терапии; декомпенсированные психические, неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания; обострение хронических заболеваний; наличие хронических нарушений сна в анамнезе; хирургическая менопауза; работа по сменам.

У каждого участника исследования отбирали кровь из локтевой вены в вакуумную пробирку с 3 % КЗЭДТА. Материалом для изучения полиморфного локуса *T311C* (rs1801260) служила геномная ДНК, выделенная из цельной венозной крови набором «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва), согласно инструкции производителя. Генотипирование полиморфных вариантов гена *Clock* проводили коммерческим набором производства компании «ТестГен» (г. Ульяновск) методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-прайм (ООО «ДНК-технология», г. Москва). Аллель *311C* детектировали по каналу Hex (Vic), аллель *311T* – по каналу Fam.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA, версия 6.1 (StatSoft Inc., США (правообладатель лицензии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»)). При сравнении частот генотипов использовали критерий χ^2 , при сравнении долей – критерий z . Нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий между группами отклоняли при уровне значимости 5 %.

Результаты и обсуждение

Проведено молекулярно-генетическое исследование *T311C* полиморфизма гена *Clock* у женщин климактерического возраста, представителей русской и бурятской этногрупп. В обеих выборках выявлены носители трех возможных генотипов по изученному полиморфизму (табл. 1).

Так как изученные нами выборки не являются репрезентативными выборками из популяций русских и бурят и включают только женщин старше 45 лет, равновесное соотношение частот аллелей, согласно закону Харди–Вайнберга, в данной работе не оценивалось. При сравнении частоты встречаемости генотипов *T311C* полиморфизма гена *Clock* между выборками женщин из разных этнических групп обнаружены статистически значимые различия ($\chi^2 = 13.406$; d.f. = 2; $p = 0.001$). В выборке русских женщин больше частота гетерозиготного *TC* генотипа ($\chi^2 = 8.32$; d.f. = 1; $p = 0.004$) и на 18 % меньше частота гомозиготного *TT* генотипа ($\chi^2 = 12.56$; d.f. = 1; $p = 0.0001$). При сравнении частоты аллелей между группами также наблюдаются

значимые отличия, аллель с измененной последовательностью *311C* в выборке русских встречался чаще, чем в выборке бурят: 30.4 % против 19.3 % ($z = 2.447$; $p = 0.014$). Полученные результаты согласуются с представлением о том, что распространенность генотипов и аллелей *T311C* полиморфизма гена *Clock* варьирует в различных популяциях мира (www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population) (табл. 2).

Так, в выборке русских женщин частота аллеля *311C* соответствует средневропейской, в то же время она статистически значимо больше, чем в популяциях жителей Японии ($p = 0.031$), Африки ($p = 0.009$), Южной Америки ($p = 0.004$), Китая ($p = 0.0001$) и Вьетнама ($p = 0.0001$), и меньше, чем в выборке индийцев из США ($p = 0.012$). Изученная выборка бурят по частоте аллеля *311C* ближе всего находится к японской популяции и статистически значимо отличается от популяций жителей Вьетнама ($p = 0.020$) и Китая ($p = 0.007$), где частота аллеля *311C* меньше. В изученной выборке бурят частота *311C* аллеля отличается от европейских популяций из России (Карелия) ($p = 0.017$), Великобритании ($p = 0.004$) и Финляндии ($p = 0.0001$), а также от популяций бенгальцев ($p = 0.011$), индийцев из Пакистана ($p = 0.004$) и США ($p = 0.0001$), где частота аллеля *311C* значимо больше.

Заключение

Одна из центральных задач современной сомнологии – изучение синхронизации и десинхронизации циркадных ритмов, зависящих как от внешних (экзогенных), так и внутренних (биологических) факторов. Десинхронизации биологических часов особенно подвержены женщины климактерического возраста, у которых бессонница часто является сопутствующим синдромом менопаузы. Результаты проведенного исследования выявили отличия по частоте встречаемости аллелей и генотипов по *T311C* полиморфизму гена *Clock* у женщин климактерического возраста русской и бурятской национальности. Показано, что в выборке русских женщин статистически значимо меньше частота гомозиготного *TT* генотипа и больше частота гетерозиготного *TC* генотипа и аллеля *311C*, кодирующего белок с измененной экспрессией. Частота гомозиготного *CC* генотипа в сравниваемых группах не имеет существенных отличий, хотя в русской выборке наблюдается тенденция увеличения частоты *311C* аллеля, где она на 4.3 % больше. Частота *311C* аллеля в выборке русских находится на уровне среднего значения для европейских популяций, а в выборке бурят она ближе к японской популяции, но отличается от южных азиатов (Вьетнам, Китай). Дальнейшее изучение распространен-

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфизма *T311C* гена *Clock* в изученных выборках

Выборка (n)	Генотип, n (%)			Аллель	
	<i>TT</i>	<i>TC</i>	<i>CC</i>	<i>T</i>	<i>C</i>
Русские (214)	110 (51.4)	78 (36.4)	26 (12.2)	0.696	0.304
Буряты (189)	131 (69.3)	43 (22.8)	15 (7.9)	0.807	0.193
Значимость отличий	$\chi^2 = 13.406$; d.f. = 2; $p = 0.001$			$z = 2.447$; $p = 0.014$	

Примечание. n – численность выборки.

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты С аллеля (%) T3111C полиморфизма гена *Clock* в различных популяциях мира (www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population)

Популяция (n)	Частота аллеля С	Статистическая значимость
Индийцы (штат Техас, США), (103)	45.6	$p^* = 0.012, p' = 0.0001$
Финны (Финляндия), (99)	41.9	$p^* = 0.062, p' = 0.0001$
Индийцы (Пакистан), (96)	35.9	$p^* = 0.408, p' = 0.004$
Индийцы (Великобритания), (102)	35.3	$p^* = 0.457, p' = 0.004$
Бенгальцы (Бангладеш), (86)	34.3	$p^* = 0.603, p' = 0.011$
Русские (собственные данные), (214)	30.4	$p' = 0.014$
Русские (Карелия), (224)	30,0	$p^* = 0.990, p' = 0.017$
Мексиканцы (США), (64)	28.1	$p^* = 0.844, p' = 0.192$
Иберийцы (Испания), (107)	29.4	$p^* = 0.956, p' = 0.066$
Итальянцы (Тоскана, Италия), (107)	29.0	$p^* = 0.897, p' = 0.077$
Англичане (Великобритания и Шотландия), (91)	26.9	$p^* = 0.634, p' = 0.197$
Европейцы (штат Юта, США), (99)	25.3	$p^* = 0.428, p' = 0.304$
Колумбийцы (Колумбия), (94)	24.5	$p^* = 0.358, p' = 0.392$
Африканцы (Гамбия, Западная Африка), (61)	20.5	$p^* = 0.176, p' = 0.984$
Буряты (собственные данные), (189)	19.3	$p^* = 0.014$
Японцы (Токио, Япония), (104)	18.3	$p^* = 0.031, p' = 0.958$
Африканцы (о. Барбадос), (96)	17.7	$p^* = 0.028, p' = 0.868$
Африканцы (Кения, Восточная Африка), (113)	16.4	$p^* = 0.009, p' = 0.633$
Афроамериканцы (юг США), (99)	14.6	$p^* = 0.004, p' = 0.406$
Китайцы (юг Китая), (93)	10.2	$p^* = 0.0001, p' = 0.076$
Вьетнамцы (юг Вьетнама), (99)	8.1	$p^* = 0.0001, p' = 0.020$
Китайцы (Пекин, Китай), (103)	6.8	$p^* = 0.0001, p' = 0.007$

Примечание. n – численность выборки; p^* – значимость отличий по сравнению с изученной выборкой русских; p' – значимость отличий по сравнению с изученной выборкой бурят.

ности полиморфных вариантов гена *Clock* в различных популяциях может внести вклад в понимание механизмов генетического контроля циркадных ритмов человека и возникновения нарушений сна как в целом в популяции, так и у женщин климактерического возраста.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-34-00093).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

Баирова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Первушина О.А. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;4(92):87-92.
Баирова Т.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И., Первушина О.А., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. Перекисное окисление липидов и ген митохондриальной супероксиддисмутазы 2 у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2014;158(8):141-144. DOI 10.1007/s10517-014-2717-4.

Коломейчук С.Н., Макеева И.В., Топчиева Л.В., Корнева В.А., Немова Н.Н. Связь полиморфного маркера T3111C 3' нетранслируемой области гена *CLOCK* с риском развития эссенциальной артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в русской популяции (Карелия). *Генетика*. 2011;47(10):1411-1415. DOI 10.7868/S001667581604010X.
Колчанов Н.А., Игнатъева Е.В., Подколотная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):833-850.
Мадаева И.М., Бердина О.Н., Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Абламская О.Н., Мадаев В.В., Антоненко Ф.Ф. Этнические особенности нарушений сна в Восточной Сибири. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;4(92):51-55.
Мадаева И.М., Семенова Н.В., Данусевич И.Н., Колесникова Л.И. Климактерический синдром, расстройства сна и мелатонин. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;19:86-93.
Соловьёв И.А., Добровольская Е.В., Москалев А.А. Генетический контроль циркадных ритмов и старение. *Генетика*. 2016;52(4):393-413. DOI 10.7868/S001667581604010X.
Чернышева М.П. Циркадианные осцилляторы и гормоны. *Цитология*. 2013;55(11):761-777.
Corella D., Asensio E.M., Coltell O., Sorli J.V., Estruch R., Martinez-Gonzalez M.A., Salas-Salvado J., Castaner O., Aros F., Lapetra J., Serra-Majem L., Gomes-Gracia E., Ortega-Azorin C., Fiol M., Espino J.D., Diaz-Lopez A., Fito M., Ros M., Ordovas J.M. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modu-

- lation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15(4):1-12. DOI 10.1186/s12933-015-0327-8.
- Dibner C., Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J. Intern. Med.* 2015;277(5):513-527. DOI 10.1111/joim.12347.
- Dunlap J.C. Molecular bases for circadian clocks. *Cell.* 1999;96(2):271-290.
- Fu L., Lee C.C. The circadian clock: pacemaker and tumor suppressor. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3:350-361. DOI 10.1038/nrc1072.
- Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V., Suturina L.V., Berdina O.N., Sholohov L.F., Solodova E.I. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;156(1):104-106.
- Kowalska E., Moriggi E., Bauer C., Dibner C., Brown S.A. The circadian clock starts ticking at a developmentally early stage. *J. Biol. Rhythms.* 2010;25:442-449. DOI 10.1177/0748730410385281.
- Krystal A.D., Edinger J., Wohlgemuth W., Marsh G.R. Sleep in perimenopausal and post-menopausal women. *Sleep Med. Rev.* 1998;4(2):243-253.
- Loria-Kohen V., Espinosa-Salinas I., Marcos-Pasero H., Lourenço-Nogueira T., Herranz J., Molina S., Reglero G., Ramirez de Molina A. Polymorphism in the *CLOCK* gene may influence the effect of fat intake reduction on weight loss. *Nutrition.* 2016;32(4):453-460. DOI 10.1016/j.nut.2015.10.013.
- Lowrey P.L., Shimomura K., Antoch M.P., Yamazaki S., Zemenides P.D., Ralph M.R., Menaker M., Takahashi J.S. Positional synaptic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. *Science.* 2000;288(5465):483-492.
- Owens J.F., Matthews K.A. Sleep disturbance in healthy middle-aged women. *Maturitas.* 1998;30(1):41-50.
- Ozburn A.R., Purohit K., Parekh P.K., Kaplan G.N., Falcon E., Mukherjee S., Cates H.M., McClung C.A. Functional implications of the *CLOCK* 3111T/C single-nucleotide polymorphism. *Front. Psychiatry.* 2016;7(67):1-8. DOI 10.3389/fpsy.2016.00067.
- Pagani L., Semenova E.A., Moriggi E., Revell V.L., Hack L.M., Lockley S.W., Arendt J., Skene D.J., Meier F., Izakovic J., Wirz-Justice A., Cajochen C., Sergeeva O.J., Cheresiz S.V., Danilenko K.V., Eckert A., Brown S.A. The physiological period length of the human circadian clock in vivo is directly proportional to period in human fibroblasts. *PLoS ONE.* 2010;5(10):1-17. DOI 10.1371/journal.pone.0013376.
- Schmidt C., Peigneux P., Cajochen C. Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Front. Neurol.* 2012;3(118):1-11. DOI 10.3389/fneur.2012.00118.
- Zhang B., Wing Y.K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep.* 2006;29(1):85-93.
<http://www.genecards.org>
http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population