



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-4

УДК 575.174.4

Современная геномика в изучении проблем адаптации человека к климату в высоких широтах Сибири¹

Л.П. Осипова^{1,2} , Д.В. Личман^{1,2} , Б. Холлмарк³ , Т.М. Карафет³ ,
П.С. Сиз⁴ , Дж.С. Уоткинс³ , М.Ф. Хаммер^{3,4} 

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

пр. Ак. Лаврентьева, д. 10, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, д. 2, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация

³ Аризонский университет,

пр. Евклида, д. 811, г. Тусон, 85721, Соединенные Штаты Америки

⁴ Вашингтонский университет,

пр. Бруклин, д. 4333, г. Сиэтл, 359505, Соединенные Штаты Америки

Автор для переписки: Л.П. Осипова (ludos77@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Коренные жители Сибири живут в экстремально суровых природных условиях на Земле, испытывая на себе длительное воздействие холода, сильных колебаний продолжительности светового дня и довольно ограниченного рациона питания. Очевидно, что успешное освоение человеком столь сложных для проживания территорий связано не только с культурной, но и с генетической адаптацией. Однако конкретные механизмы генетического приспособления к холодному климату, а также к диете с высоким содержанием животных жиров до сих пор остаются мало изученными. **Цель исследования:** Поиск маркеров полигенного отбора к климатическому стрессу в высоких северных широтах и пищевому рациону, основанному на богатой животными жирами пище. **Материалы и методы:** Исследование состояло из трёх этапов. На первом этапе в популяциях нганасан Таймыра (N=21) и якутов Республики Саха (N=21) выполнены отборочное полноэкзомное сканирование и полногеномный анализ однонуклеотидных замен (SNP). На втором этапе в «хвостах» эмпирических распределений выявлены гены-кандидаты, связанные с биологическими процессами и фенотипами, имеющими отношение к адаптации в циркумполярных группах. На третьем этапе лучшие кандидаты генотипированы в дополнительных популяциях Сибири, чтобы определить пространственное








¹ Информация, представленная в этой статье, была частично доложена на конференции: "Медицинская геномика: междисциплинарные аспекты" (Санкт-Петербург, 26-29 марта 2019 г.), посвященной памяти заслуженного деятеля наук, профессора Ю.Б.Юрова.

распределение частот аллелей и их ассоциации с климатическими переменными. **Результаты:** Были выявлены гены-кандидаты, из которых наибольший интерес представили гены *PLA2G2A*, *PLIN1*, *ANGPTL8*, вовлечённые в липидный метаболизм и связанные с бурой жировой тканью. В этих генах обнаружены несинонимичные замены, распространённость которых в северных популяциях указывает на вероятное воздействие естественного отбора. **Заключение:** Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что коренные популяции Сибири генетически адаптировались к жёсткой среде обитания путем отбора по нескольким генам, имеющим отношение к метаболизму жиров.

Ключевые слова: генетика популяций; естественный отбор; холодный климат; липидный обмен; гены *PLA2G2A*, *PLIN1*, *ANGPTL8*; однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Осипова ЛП, Личман ДВ, Холлмарк Б, и др. Современная геномика в изучении проблем адаптации человека к климату в высоких широтах Сибири. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(3):323-337. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-4

Modern genomics in studying the problems of human adaptation to climate in north Siberia

Ludmila P. Osipova^{1,2} , Daria V. Lichman^{1,2} , Brian Hallmark³ ,
Tatiana M. Karafet³ , Ping Hsun Hsieh⁴ , Joseph C. Watkins³ ,
Michael F. Hammer^{3,4} 

¹ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 10 Lavrentyev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

² Novosibirsk State University,

2 Pirogov St., Novosibirsk, 630090, Russia

³ University of Arizona,

811 Euclid Ave., Tucson, 85721, USA

⁴ University of Washington,

4333 Brooklyn Ave., Seattle, 359505, USA

Corresponding author: Ludmila P. Osipova (ludos77@yandex.ru)

Abstract

Background: Indigenous people of north Siberia live in some of the harshest natural conditions on Earth, experiencing prolonged exposure to cold, large fluctuations in the length of daylight, and a limited diet. It is obvious that the successful occupation of such extremely difficult territories is connected not only with cultural but also with genetic adaptation. However, specific mechanisms of genetic adaptation to the cold climate and animal fat-rich diet still remain poorly understood. **The aim of the study:** To explore markers of polygenic selection for fat-rich diet and climate stress in the high northern latitudes. **Materials and methods:** The study consisted of three

stages. At the first stage, we performed selection scans on whole exome and genome-wide single nucleotide polymorphism array data from the populations of Nganasans (N=21) and Yakuts (N=21). At the second stage, in the tails of empirical distributions, candidate genes associated with biological processes and phenotypes related to adaptation in circumpolar groups were revealed. At the third stage, the best candidates were genotyped in additional Siberian populations to determine the spatial distribution of allele frequencies and their associations with climatic variables. **Results:** We have identified several candidate genes, the most relevant being *PLA2G2A*, *PLIN1*, and *ANGPTL8* genes involved in lipid metabolism and related to brown adipose tissue. Missense mutations in these genes exhibit spatial patterns consistent with selection for cold climate and/or diet. **Conclusion:** The results support the hypothesis that indigenous populations in Siberia have genetically adapted to harsh environments by selection on multiple genes related mostly to fat metabolism.

Keywords: population genetics; natural selection; cold climate; lipid metabolism; single nucleotide polymorphism; *PLA2G2A*, *PLIN1*, and *ANGPTL8* genes

For citation: Osipova LP, Lichman DV, Hallmark B, et al. Modern genomics in studying the problems of human adaptation to climate in north Siberia. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(3):323-337. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-4

Введение. Одной из самых больших проблем, с которой столкнулись люди современного типа, мигрируя на север Евразии, был более холодный климат. Это давление отбора было особенно сильным в Сибири, где температуры минус 40°C не являются редкостью, а иногда доходят и до -70°. Постоянный многомесячный холод приводит к увеличенной потребности в калориях, при этом пищевые ресурсы довольно ограничены и не постоянны. В отличие от северной Европы, Сибирь большей частью была свободной от ледников в течение последнего ледникового периода, и археологические находки показывают, что люди распространились по всей северной Сибири (72° с.ш.) не менее 45 тысяч лет назад [1-3].

Сегодня в этом большом регионе проживает ~ 31 коренная этническая группа, а культурные, генетические и лингвистические исследования показывают, что они имеют долгую и сложную историю [4, 5]. Поэтому у них имелся значительный период времени для локальных адаптаций, предшествующих, например, началу отбора на устойчивость к лактозе у европейцев [6, 7].

Было проведено несколько генетических исследований по определению генов-кандидатов, подвергшихся отбору в условиях холодного климата или особой диеты в циркумполярных популяциях. Хэнкок и соавт. [8] обнаружили доказательства отбора, влияющего на гены митохондриального разобщающего белка, *UCP1* и *UCP3*, которые имеют важное значение для несократительного термогенеза в бурой жировой ткани и скелетных мышцах, соответственно [9, 10]. Сканирование выборки популяционных образцов из центральной и восточной Сибири обнаружило сильный сигнал в гене *CPT1A*, кодирующем карнитин-пальмитоилтрансферазу 1А [11, 12], которая необходима для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для окисления [13].

Имеются также данные по гренландским инуитам (родственным эскимосам Чукотки), свидетельствующие об отборе, действующем на кластер генов *FADS* (*FADS1/2/3*), который кодирует белки, участвующие в синтезе полиненасыщенных жирных кислот [14], а также на локус вокруг генов *TBX15* и *WARS2* [15], которые

участвуют в несократительной терморегуляции [16].

В дополнение к этим отдельным генам-кандидатам, в 2017 г. обнаружены доказательства полигенной адаптации у нганасан и якутов, указывающей на отбор, действующий на многие биологические пути, включая цикл кальнексина, метаболизм жирных кислот, а также переваривание и усвоение белка [17]. Хотя до настоящего времени не было исследований народов Сибири, связывающих фенотипические различия с каким-либо из этих генов, эти результаты указывают на участие липидного обмена и генов, связанных с несократительным термогенезом и бурой жировой тканью, в качестве перспективных кандидатов.

Исследования физиологии и здоровья коренных сибирских групп (например, эвенков, бурят, селькупов, нганасан) выявили низкий уровень липидов в сыворотке крови [18, 19], высокую базальную скорость метаболизма и высокий уровень гормона щитовидной железы тироксина [20, 21].

Целью исследования. Поиск маркеров полигенного отбора к климатическому стрессу в высоких северных широтах и к пищевому рациону, основанному на богатой животными жирами пище.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование является результатом долголетнего международного сотрудничества между Лабораторией геномного анализа, отдел биотехнологии Аризонского университета, г. Тусон, штат Аризона, США (Майкл Хаммер, Т.М. Карафет) и лабораторией популяционной этногенетики ИЦиГ СО РАН по изучению генетического разнообразия в сибирских популяциях человека, а с 2013года- по изучению генетических основ адаптации к климатическому стрессу в коренных популяциях Сибири.

Биологический материал был собран в экспедиционных исследованиях в 2000 году в Республике Саха (Якутия) и на полуострове Таймыр под руководством к.б.н. Осиновой Л.П. с участием к.б.н. Карафет Т.М. у практически здоровых лиц-добровольцев с использованием «Информированного согласия».

Для выявления генов, вовлеченных в процесс локальной адаптации у коренных сибиряков, был использован многоступенчатый подход.

На I этапе в популяциях Сибири выполнены отборочное полноэкзомное сканирование и полногеномный анализ однонуклеотидных замен (SNP).

На II этапе в «хвостах» эмпирических распределений выявлены гены-кандидаты, связанные с биологическими процессами и фенотипами, имеющими отношение к адаптации в циркумполярных группах.

На III этапе лучшие кандидаты генотипированы в дополнительных популяциях, чтобы определить пространственное распределение частот аллелей и их ассоциации с климатическими переменными. Протестировано 382 индивидов, в том числе 297 коренных сибиряков из 17 разных этнических групп.

Основная выборка для полноэкзомного секвенирования была представлена образцами из двух популяций: нганасан ($n = 21$, покрытие = 6X) Таймыра, которые являются самой северной аборигенной группой в Евразии, и якутов ($n = 21$, покрытие = 4X) Республики Саха, региона Сибири с самыми низкими зимними температурами и одной из самых больших разниц летней и зимней температур в мире. Дополнительно были проанализированы данные анализа SNP высокой плотности Affymetrix, полученные на 307 представителях сибирских популяций и других. На рисунке показано положение на карте сибирских популяций, включенных в это исследование.

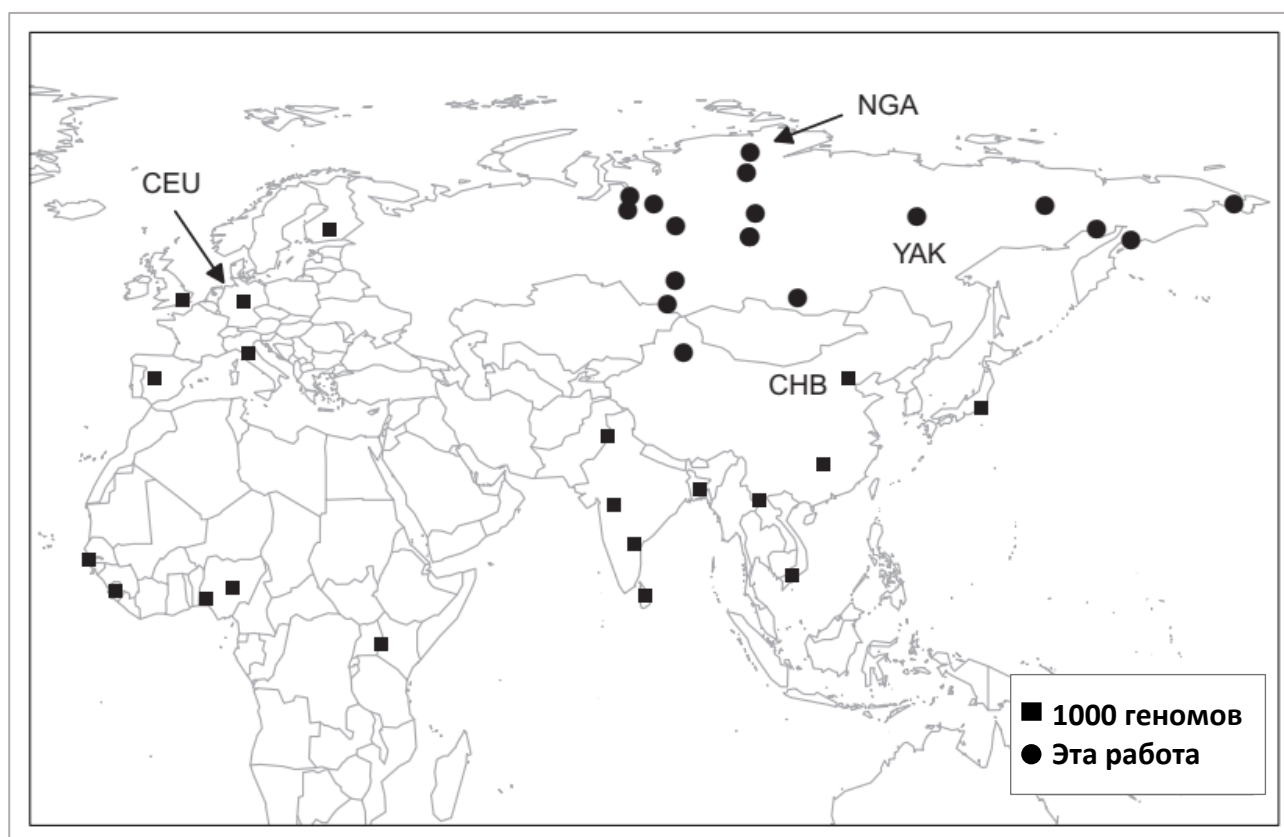


Рис. Карта расположения изученных популяций. NGA – нганасаны, YAK – якуты
Fig. Map of the sample locations used in this study. NGA – Nganasans, YAK – Yakuts

Результаты и их обсуждение. В результате работы были обнаружены три гена с разными вариантами, чьи функциональные характеристики, географическое распределение и геномные паттерны наиболее «экономично» объясняются локальной адаптацией к сибирской среде. Примечательно, что все три гена малы. *PLA2G2A* и *ANGPTL8* составляют всего ~ 5 КБ, а *PLINI* составляет ~ 15 КБ.

***PLA2G2A*–фосфолипаза A2, группа IIa.** В этом гене найдена редкая несинонимичная замена G>A (rs11573162) в гене *PLA2G2A*, который кодирует секреторную фосфолипазу A2-IIa (sPLA2IIa). Производный аллель А практически отсутствует за пределами Азии. В образцах проекта «1000 геномов» максимум частоты этого аллеля (7%) наблюдается у китайцев Хан, а средняя частота составляет 1%. Однако в наших сибирских выборках наибольшая частота обнаружена у лесных ненцев (48%) и у коряков (45%), причем в обеих этих популяциях более 80% людей имеют

один или несколько аллелей А. Гомозигот AA за пределами Сибири обнаружено не было, при этом с максимальной частотой (23%) гомозиготы AA встречены у тундровых ненцев.

***PLINI*–Перилипин 1.** Найдена несинонимичная замена G>C (rs6496589) в гене *PLINI*. Этот ген кодирует белок перилипин 1, главный регулятор липолиза и липогенеза в адипоцитах [22]. Для предкового аллеля G этого сайта ранее была показана связь с более низким уровнем липидов в сыворотке [23, 24]. Интересно, что предковый аллель имеет очень низкую частоту в Африке и Европе. В выборке проекта «1000 геномов» наибольшая частота аллеля G в популяциях Азии обнаружена у японцев (31%). В наших выборках якутов и нганасан частота аллеля G составила 45% и 55% соответственно, причем более 60% людей в обеих популяциях имеют по крайней мере один предковый аллель G.

Интересно, что самая высокая частота аллеля G (64%) найдена в панамских

популяциях, говорящих на языках чибча и чокана, и у 87% людей в выборке из этой популяции имеется хотя бы один аллель G. Относительно высокие частоты были также обнаружены у майя и сапотеканцев из южной Мексики.

ANGPTL8–ангиопоэтиноподобный белок 8. Обнаружена несинонимичная замена C>T (rs2278426) в гене *ANGPTL8*, частота которой возрастает в Сибири. Этот ген также имеет названия *C19orf80* и *RIFL* и кодирует ангиопоэтин-подобный белок 8, который также известен в литературе как липазин и бетатрофин. Для производного аллеля T в этом сайте в нескольких исследованиях была показана связь с более низким сывороточным холестерином [25, 26]. В наших выборках частота аллеля T достигает самых высоких значений у юкагиров (72%), эвенков (63%) и нганасан (60%). Примечательно, что 60% юкагиров являются гомозиготами TT, а 90% образцов из выборки коряков являются носителями по крайней мере одного T-аллеля. Аллель T также встречается с умеренной частотой в популяциях западной Африки.

Многие известные примеры естественного отбора в организме человека предполагают «селективные зачистки» (selective sweeps), но другие исследования показали, что такие «зачистки» были относительно редки в человеческой эволюции, и что преобладали другие режимы отбора [27, 28]. В случае адаптации к климату, Хэнкок и др. [8, 29, 30] предоставили доказательства того, что этот процесс в первую очередь обусловлен небольшими изменениями частоты аллелей множества генов, но неизвестно, сколько генов вовлечено и насколько малы могут быть изменения частоты аллелей.

У нганасан и якутов в 2017 году были обнаружены доказательства селекции, действующей на множественные группы генов, в том числе на метаболизм жирных кислот [17], но мы не выявили конкретные гены, управляющие этими сигналами. В настоящем исследовании тщательный анализ и аннотация вариантов с более низкими значениями PBS выявили три новых

гена-кандидата, которые не обладали наивысшими сигналами и не были обнаружены предыдущим поиском полигенной селекции. Только *PLA2G2A* присутствует в одном из семи наборов значимых генов, полученных в предшествующей работе, и это не был ген, вносящий основной вклад [17]. Данное исследование было ограничено прежде всего кодирующими участками, так что, возможно, существуют более сильные сигналы в регионах, не охваченных экзомным секвенированием, хотя таковые не были обнаружены в массиве SNP из некодирующих областей. Что касается экзома, то мы не нашли никаких сильных сигналов отбора. Вместе с нашей предыдущей работой, эти данные согласуются с моделью локальной адаптации, при которой отбор действует одновременно, с различными коэффициентами, на варианты в нескольких функционально связанных генах. Однако в дальнейшем необходима работа по определению деталей этих процессов.

Полученные результаты показывают, как небольшие или средние изменения в частотах аллелей нескольких генов могут кооперативно привести к более быстрой дифференциации, чем это может быть достигнуто по одному локусу. В то время как эволюционная теория предсказывает фиксацию полезных аллелей, этот процесс может занимать очень много времени при реалистичных коэффициентах отбора и демографических сценариях [31]. Вместо этого, увеличение частот полезных аллелей в нескольких биологически родственных генах может происходить параллельно, что приведет к более быстрой дифференциации и адаптации. Вероятно также, что отбор часто происходит на основе ранее нейтральной "застывшей" вариации. В настоящем исследовании показано, что предковый аллель для rs6496589 (*PLIN1*) оказался под действием положительной селекции. Для rs22788426 (*ANGPTL8*) кандидатом на отбор является производный аллель, но он встречается в Африке с низкой частотой, что наводит на мысль о том, что эта замена возникла задолго до начала

действия отбора. Только rs115773162 (*PLA2G2A*) согласуется с селекцией новой мутации, так как производный аллель географически ограничен Центральной/Восточной Азией и Сибирью.

Ассоциации с уровнями липидов в сыворотке. Все три гена-кандидата играют важную роль в метаболизме липидов, и однонуклеотидные замены в этих генах связаны с уровнями липидов в сыворотке и другими фенотипически релевантными состояниями. Эти ассоциации различаются в зависимости от этнической принадлежности, и как диета, так и метаболическое состояние (например, ожирение) играют роль в модулировании их эффектов.

Известно, что *PLIN1* экспрессируется в жировой ткани и кодируемый им белок, перилипипин 1, находится на поверхности липидных капель и функционирует в качестве основного регулятора как липолиза, так и липогенеза [32, 33]. Учитывая эту роль, неудивительно, что в ряде исследований были обнаружены связи между полиморфизмом *PLIN1* и ожирением, увеличением веса и гипертонией [34], что входит в понятие «метаболический синдром». Для *PLIN1* обнаружено, что генотипы rs6496589, CG и GG тесно связаны с риском центрального ожирения у взрослых китайцев, и анализы *in vitro* показали различия в накоплении липидных капель между генотипами GG и CC, причем гомозиготы GG показывают больше мелких капель [24]. Генотип GG также был связан с более низким уровнем циркулирующих свободных жирных кислот у корейцев после умеренной потери веса [23]. И стоит напомнить, что 37% нганасан являются гомозиготами GG.

Ген *ANGPTL8* (~ 5kb) играет важную роль в метаболизме липидов, и новые исследования показывают, что он работает совместно с двумя близкородственными генами *ANGPTL3* и *ANGPTL4* для регуляции и адекватного распределения триглицеридов в различных тканях и различных физиологических условиях, включая голодание, физические упражнения и воздействие холода [35, 36]. Он также активиру-

ется гормоном щитовидной железы и, по-видимому, играет роль в метаболизме глюкозы [37-39]. Ранее было показано, что генотипы по *ANGPTL8*, rs2278426, были связаны с липопротеинами как низкой плотности (ЛПНП), так и высокой плотности (ЛПВП) у латиноамериканцев и афроамериканцев, причем у гомозигот TT уровень ЛПНП был ниже на 15% [25]. Го и соавт. [26] также обнаружили связь между генотипами в этом локусе и уровнями липидов в сыворотке у женщин Хан в Китае, причем у генотипов СТ или ТТ уровни холестерина, ЛПНП и ApoB были значительно ниже. Напомним, что частота аллеля T увеличивается в Сибири, а юкагиры, эвены и нганасаны имеют частоты аллеля выше 0,6.

Фермент, кодируемый геном *PLA2G2A*, секреторная фосфолипаза А 2, группа IIА (sPLA2-IIА), непосредственно влияет на уровень циркулирующих липидов путем гидролиза сложноэфирной связи фосфолипидов с образованием свободных жирных кислот и лизофосфолипидов [40]. Этот белок хорошо известен своей ролью и прогностической ценностью при атеросклерозе и сердечно-сосудистых заболеваниях [41, 42], а более высокие уровни sPLA2-IIа в крови связаны с множественными негативными метаболическими и сердечно-сосудистыми сценариями. В том числе с более высоким уровнем холестерина, аполипопротеина В, ЛПНП и более мелких частиц ЛПНП [43]. Неудивительно, что варианты этого гена также связаны с метаболическим синдромом, ожирением и диабетом 2 типа [44, 45].

Таким образом, исследования сибирских популяций выявили три возможных типа физиологических адаптаций к среде их обитания: повышенный базальный метаболический уровень, очень низкий уровень липидов в сыворотке и высокий уровень гормонов щитовидной железы [19]. Проведённое исследование позволяет дать генетическое объяснение, особенно для низких уровней липидов в сыворотке. Интересно, что нганасаны имеют самые низкие сывороточные уровни липидов среди

всех исследованных сибирских групп, включая низкий уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов [19]. В этом исследовании нгана саны также имеют наибольшее количество отобранных аллелей на человека по сравнению с другими популяциями. Другие сибирские народы также имеют низкий уровень липидов в сыворотке и разделяют эти полиморфизмы.

К сожалению, в настоящее время нет параллельных одномоментных фенотипических данных для каждого образца ДНК у конкретного индивида, необходимых для определения более точных отношений между генотипами и фенотипами, но результаты выполненной работы дают несколько конкретных гипотез для будущих работ.

Роль бурой жировой ткани. Несократительный термогенез в бурой жировой ткани (БЖТ) или индуцибельной жировой ткани бежевого цвета обеспечивает объединяющую биологическую функцию, которая помогает объяснить как наблюдаемые фенотипические различия у сибирских популяций, так и адаптивную роль для трёх обнаруженных генов-кандидатов. Накопленные данные указывают на то, что адаптация к холодному климату и диете сопряжена, и БЖТ обеспечивает связь между ними, так как несократительный термогенез требует постоянного запаса жирных кислот и глюкозы для производства тепла [9]. Следовательно, если БЖТ постоянно активна, как это может быть при сильном холоде, то необходим эффективный механизм для хранения и мобилизации топлива в адипоцитах. Хотя взаимодействие между активированной БЖТ и уровнем липидов в сыворотке до сих пор остается не совсем ясным, исследования показали более низкий уровень общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, но более высокий уровень ЛПВП у пациентов с активной БЖТ [46, 47]. Кроме того, как холодное воздействие, так и действие гормона щитовидной железы активируют БЖТ. К сожалению, данные о БЖТ в сибирских популяциях в настоящее время

отсутствуют, – но если у сибиряков есть дополнительная или более активная БЖТ, это может объяснить их повышенную базальную скорость метаболизма. На молекулярном уровне данные указывают на прямое участие всех трех генов-кандидатов в функционировании БЖТ.

Было обнаружено, что перилипипин 1 необходим для липолиза, индуцированного норадреналином, в БЖТ мышей [48], а избыточная экспрессия вызывает появление у белых адипоцитов БЖТ-подобного фенотипа [49], что свидетельствует о «потемнении» белой жировой ткани и может также играть роль в адаптивном ответе на холод в сибирских популяциях. *ANGPTL8* высоко экспрессируется в БЖТ и активируется как воздействием холода [50], так и гормоном щитовидной железы [37]. А для *PLA2G2A* Kuefneretal. [51] недавно представили доказательства того, что этот ген необходим для активации митохондриального разобщения в БЖТ.

К сожалению, тесная связь между адаптацией к холоду и диетой подтверждается недавним увеличением метаболических нарушений среди циркумпольных групп, которые отошли от традиционных диет и образа жизни [52, 53]. Аборигенные сибирские популяции особенно уязвимы к таким изменениям питания, так как аллели, которые когда-то были полезны в холодном климате, теперь являются генетическими факторами риска. Можно ожидать, что будущие исследования по выяснению молекулярных механизмов адаптации к диете и холоду обеспечат дополнительное понимание генетической архитектуры метаболизма и этиологии метаболических нарушений у человека.

Заключение. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что коренные народности Сибири генетически адаптировались к жёсткой среде обитания путем отбора по нескольким генам, имеющим отношение к метаболизму жиров.

Информация о финансировании

Работа была поддержана грантом РФФ № 19-15-00219.

Financial support

Authors was supported by RSF, according to the research project No. 19-15-00219 (grant No. 19-15-00219).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Kuzmin YV, Keates SG. Siberia and neighboring regions in the Last Glacial Maximum: did people occupy northern Eurasia at that time? *Journal of Anthropological Archaeology*. 2018;10(1):111-24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12520-016-0342-z>
2. Pitulko VV, Tikhonov AN, Pavlova EY, et al. Paleoanthropology: Early human presence in the Arctic: Evidence from 45,000-year-old mammoth remains. *Science*. 2016;351(6270):260-3. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad0554>
3. Pitulko V, Pavlova E, Nikolskiy P. Revising the archaeological record of the Upper Pleistocene Arctic Siberia: Human dispersal and adaptations in MIS 3 and 2. *Quaternary Science Reviews*. 2017;165:127-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2017.04.004>
4. Karafet TM, Osipova LP, Gubina MA, et al. High levels of Y-chromosome differentiation among native Siberian populations and the genetic signature of a boreal hunter-gatherer way of life. *Human Biology*. 2002;74(6):761-89. DOI: <https://doi.org/10.1353/hub.2003.0006>
5. Pugach I, Matveev R, Spitsyn V, et al. The Complex Admixture History and Recent Southern Origins of Siberian Populations. *Molecular Biology and Evolution*. 2016;33(7):1777-95. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msw055>
6. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*. 2007;39(1):31-40. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1946>
7. Antelope CX, Marnetto D, Casey F, et al. Leveraging multiple populations across time helps define accurate models of human evolution: A reanalysis of the lactase persistence adaptation. *Human Biology*. 2017;89(1):81-97. DOI: <https://doi.org/10.13110/humanbiology.89.1.05>
8. Hancock AM, Witonsky DB, Ehler E, et al. Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(Suppl 2):8924-30. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0914625107>
9. Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*. 2004;84(1):277-359. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
10. De Marchi U, Castelbou C, Demaurex N. Uncoupling protein 3 (UCP3) modulates the activity of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA) by decreasing mitochondrial ATP Production. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(37):32533-41. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.216044>
11. Cardona A, Pagani L, Antao T, et al. Genome-Wide Analysis of Cold Adaptation in Indigenous Siberian Populations [Internet]. *PLoS One*. 2014 [cited 2019 Nov 20];9(5):e98076. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098076>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098076>
12. Clemente FJ, Cardona A, Inchley CE, et al. A Selective Sweep on a Deleterious Mutation in CPT1A in Arctic Populations. *American Journal of Human Genetics*. 2014;95(5):584-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.09.016>
13. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: Biochemical, molecular and medical aspects. *Molecular Aspects of Medicine*. 2004;25(5-6):495-520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.004>
14. Glaser C, Heinrich J, Koletzko B. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. *Metabolism*. 2010;59(7):993-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.022>
15. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*. 2015;349(6254):1343-7. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aab2319>
16. Gburcik V, Cawthorn WP, Nedergaard J, et al. An essential role for *tbx15* in the differentiation of brown and 'brite' but not white adipocytes. *American Journal of Physiology* –

- Endocrinology and Metabolism. 2012;303(8):E1053-60. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00104.2012>.
17. Hsieh PH, Hallmark B, Watkins J, et al. Exome sequencing provides evidence of polygenic adaptation to a fat-rich animal diet in indigenous siberian populations. *Molecular Biology and Evolution*. 2017;34(11):2913-26. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msx226>
18. Отева ЭА, Масленников АБ, Николаева АА, и др. Особенности липидного состава сыворотки крови у северных селькупов. *Терапевтический архив*. 1993;65(1):21-24.
19. Leonard WR, Snodgrass JJ, Sorensen M V. Metabolic adaptation in indigenous Siberian populations. *Annual Review of Anthropology*. 2005;34(1):451-71. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.34.081804.120558>
20. Leonard WR, Sorensen MV, Galloway VA, et al. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations. *American Journal of Human Biology*. 2002;14(5):609-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.10072>
21. Snodgrass JJ, Leonard WR, Tarskaia LA, et al. Basal metabolic rate in the Yakut (Sakha) of Siberia. *American Journal of Human Biology*. 2005;17(2):155-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.20106>
22. Tansey JT, Sztalryd C, Hlavin EM, et al. The central role of perilipin A in lipid metabolism and adipocyte lipolysis. *IUBMB Life*. 2004;56(7):379-85. DOI: <https://doi.org/10.1080/15216540400009968>
23. Jang Y, Kim OY, Lee JH, et al. Genetic variation at the perilipin locus is associated with changes in serum free fatty acids and abdominal fat following mild weight loss. *International Journal of Obesity*. 2006;30(11):1601-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803312>
24. Song W, Yu H, Lin Y, et al. A functional variant in the exon 5 of PLIN1 reduces risk of central obesity by possible regulation of lipid storage. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;456(4):896-900. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.12.053>
25. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(48):19751-6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1217552109>
26. Guo T, Yin RX, Wu J, et al. Association of the angiopoietin-like protein 8 rs2278426 polymorphism and several environmental factors with serum lipid levels. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(3):3285-96. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3825>
27. Hernandez RD, Kelley JL, Elyashiv E, et al. Classic selective sweeps were rare in recent human evolution. *Science*. 2011;331(6019):920-4. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1198878>
28. Granka JM, Henn BM, Gignoux CR, et al. Limited evidence for classic selective sweeps in African populations. *Genetics*. 2012;192(3):1049-64. DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.112.144071>
29. Hancock AM, Witonsky DB, Alkorta-Aranburu G, et al. Adaptations to climate-mediated selective pressures in humans [Internet]. *PLoS Genetics*. 2011 [cited 2019 Nov 20];7(4):e1001375. URL: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1001375>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001375>
30. Hancock AM, Clark VJ, Qian Y, et al. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for UCP3 in human cold resistance. *Molecular Biology and Evolution*. 2011;28(1):601-14. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msq228>
31. Vitti JJ, Grossman SR, Sabeti PC. Detecting Natural Selection in Genomic Data. *Annual Review of Genetics*. 2013;47(1):97-120. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-111212-133526>
32. Konige M, Wang H, Sztalryd C. Role of adipose specific lipid droplet proteins in maintaining whole body energy homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(3):393-401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.007>
33. Sun Z, Gong J, Wu H, et al. Perilipin1 promotes unilocular lipid droplet formation through the activation of Fsp27 in adipocytes. *Nature Communications*. 2013;4:1594. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms2581>
34. Smith CE, Ordovás JM. Update on perilipin polymorphisms and obesity. *Nutrition Reviews*. 2012;70(10):611-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00515.x>
35. Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(3):249-56. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000290>
36. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a

- molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biology*. 2016;6(4):150272. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.150272>
37. Tseng YH, Ke PY, Liao CJ, et al. Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism. *Autophagy*. 2014;10(1):20-31. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.26126>
38. Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, et al. Emerging regulation and function of betatrophin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(12):23640-57. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms151223640>
39. Siddiqi A, Cirillo E, Tareen SHK, et al. Visualizing the regulatory role of Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) in glucose and lipid metabolic pathways. *Genomics*. 2017;109(5-6):408-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2017.06.006>
40. Burke JE, Dennis EA. Phospholipase A 2 structure/function, mechanism, and signaling. *Journal of Lipid Research*. 2009;50(Suppl):S237-42. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R800033-JLR200>
41. Ivandic B, Castellani LW, Wang XP, et al. Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIa phospholipase A2. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19(5):1284-90. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.5.1284>
42. Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K, et al. Circulating levels of secretory type II phospholipase A 2 predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;100(12):1280-4. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.12.1280>
43. Paradis ME, Hogue MO, Mauger JF, et al. Visceral adipose tissue accumulation, secretory phospholipase A 2-IIA and atherogenicity of LDL. *International Journal of Obesity*. 2006;30(11):1615-22. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803315>
44. Iyer A, Lim J, Poudyal H, et al. An inhibitor of phospholipase A 2 group IIA modulates adipocyte signaling and protects against diet-induced metabolic syndrome in rats. *Diabetes*. 2012;61(9):2320-9. DOI: <https://doi.org/10.2337/db11-1179>
45. Monroy-Muñoz IE, Angeles-Martinez J, Posadas-Sánchez R, et al. PLA2G2A polymorphisms are associated with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Results from the genetics of atherosclerotic disease Mexican study. *Immunobiology*. 2017;222(10):967-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.08.014>
46. Ozguven S, Ones T, Yilmaz Y, et al. The role of active brown adipose tissue in human metabolism. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;43(2):355-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3166-7>
47. Shao X, Yang W, Shao X, et al. The role of active brown adipose tissue (aBAT) in lipid metabolism in healthy Chinese adults [Internet]. *Lipids in Health and Disease*. 2016 [cited 2019 Nov 20];15(1):138. URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-016-0310-8>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0310-8>
48. Souza SC, Christoffolete MA, Ribeiro MO, et al. Perilipin regulates the thermogenic actions of norepinephrine in brown adipose tissue. *Journal of Lipid Research*. 2007;48(6):1273-9. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M700047-JLR200>
49. Sawada T, Miyoshi H, Shimada K, et al. Perilipin overexpression in white adipose tissue induces a brown fat-like phenotype [Internet]. *PLoS One*. 2010 [cited 2019 Nov 20];5(11):e14006. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014006>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014006>
50. Fu Z, Yao F, Abou-Samra AB, et al. Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiopoietin-like protein family. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;430(3):1126-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.12.025>
51. Kuefner MS, Pham K, Redd JR, et al. Secretory phospholipase A2 group IIA modulates insulin sensitivity and metabolism. *Journal of Lipid Research*. 2017;58(9):1822-33. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M076141>
52. Snodgrass JJ, Leonard WR, Tarskaia LA, et al. Total energy expenditure in the Yakut (Sakha) of Siberia as measured by the doubly labeled water method. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;84(4):798-806. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.798>
53. Snodgrass JJ. Health of Indigenous Circumpolar Populations. *Annual Review of Anthropology*. 2013;42(1):69-87. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-anthro-092412-155517>

References

1. Kuzmin YV, Keates SG. Siberia and neighboring regions in the Last Glacial Maximum: did people occupy northern Eurasia at that time? *Journal of Anthropological Archaeology*. 2018;10(1):111-24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12520-016-0342-z>
2. Pitulko VV, Tikhonov AN, Pavlova EY, et al. Paleoanthropology: Early human presence in the Arctic: Evidence from 45,000-year-old mammoth remains. *Science*. 2016;351(6270):260-3. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad0554>
3. Pitulko V, Pavlova E, Nikolskiy P. Revising the archaeological record of the Upper Pleistocene Arctic Siberia: Human dispersal and adaptations in MIS 3 and 2. *Quaternary Science Reviews*. 2017;165:127-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2017.04.004>
4. Karafet TM, Osipova LP, Gubina MA, et al. High levels of Y-chromosome differentiation among native Siberian populations and the genetic signature of a boreal hunter-gatherer way of life. *Human Biology*. 2002;74(6):761-89. DOI: <https://doi.org/10.1353/hub.2003.0006>
5. Pugach I, Matveev R, Spitsyn V, et al. The Complex Admixture History and Recent Southern Origins of Siberian Populations. *Molecular Biology and Evolution*. 2016;33(7):1777-95. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msw055>
6. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*. 2007;39(1):31-40. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1946>
7. Antelope CX, Marnetto D, Casey F, et al. Leveraging multiple populations across time helps define accurate models of human evolution: A reanalysis of the lactase persistence adaptation. *Human Biology*. 2017;89(1):81-97. DOI: <https://doi.org/10.13110/humanbiology.89.1.05>
8. Hancock AM, Witonsky DB, Ehler E, et al. Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(Suppl 2):8924-30. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0914625107>
9. Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*. 2004;84(1):277-359. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
10. De Marchi U, Castebou C, Demareux N. Uncoupling protein 3 (UCP3) modulates the activity of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA) by decreasing mitochondrial ATP Production. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(37):32533-41. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.216044>
11. Cardona A, Pagani L, Antao T, et al. Genome-Wide Analysis of Cold Adaptation in Indigenous Siberian Populations [Internet]. *PLoS One*. 2014 [cited 2019 Nov 20];9(5):e98076. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098076>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098076>
12. Clemente FJ, Cardona A, Inchley CE, et al. A Selective Sweep on a Deleterious Mutation in CPT1A in Arctic Populations. *American Journal of Human Genetics*. 2014;95(5):584-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.09.016>
13. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: Biochemical, molecular and medical aspects. *Molecular Aspects of Medicine*. 2004;25(5-6):495-520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.004>
14. Glaser C, Heinrich J, Koletzko B. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. *Metabolism*. 2010;59(7):993-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.022>
15. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*. 2015;349(6254):1343-7. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aab2319>
16. Gburcik V, Cawthorn WP, Nedergaard J, et al. An essential role for *tbx15* in the differentiation of brown and 'brite' but not white adipocytes. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. 2012;303(8):E1053-60. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00104.2012>
17. Hsieh PH, Hallmark B, Watkins J, et al. Exome sequencing provides evidence of polygenic adaptation to a fat-rich animal diet in indigenous siberian populations. *Molecular Biology and Evolution*. 2017;34(11):2913-26. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msx226>
18. Oteva EA, Maslennikov AB, Nikolaeva AA, et al. The characteristics of the blood serum lipid composition in northern

- Selkups. *Terapevticheskij arkhiv*. 1993;65(1):21-4. Russian.
19. Leonard WR, Snodgrass JJ, Sorensen M V. Metabolic adaptation in indigenous Siberian populations. *Annual Review of Anthropology*. 2005;34(1):451-71. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.34.081804.120558>
20. Leonard WR, Sorensen MV, Galloway VA, et al. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations. *American Journal of Human Biology*. 2002;14(5):609-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.10072>
21. Snodgrass JJ, Leonard WR, Tarskaia LA, et al. Basal metabolic rate in the Yakut (Sakha) of Siberia. *American Journal of Human Biology*. 2005;17(2):155-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.20106>
22. Tansey JT, Sztalryd C, Hlavin EM, et al. The central role of perilipin A in lipid metabolism and adipocyte lipolysis. *IUBMB Life*. 2004;56(7):379-85. DOI: <https://doi.org/10.1080/15216540400009968>
23. Jang Y, Kim OY, Lee JH, et al. Genetic variation at the perilipin locus is associated with changes in serum free fatty acids and abdominal fat following mild weight loss. *International Journal of Obesity*. 2006;30(11):1601-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803312>
24. Song W, Yu H, Lin Y, et al. A functional variant in the exon 5 of PLIN1 reduces risk of central obesity by possible regulation of lipid storage. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;456(4):896-900. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.12.053>
25. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(48):19751-6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1217552109>
26. Guo T, Yin RX, Wu J, et al. Association of the angiopoietin-like protein 8 rs2278426 polymorphism and several environmental factors with serum lipid levels. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(3):3285-96. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3825>
27. Hernandez RD, Kelley JL, Elyashiv E, et al. Classic selective sweeps were rare in recent human evolution. *Science*. 2011;331(6019):920-4. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1198878>
28. Granka JM, Henn BM, Gignoux CR, et al. Limited evidence for classic selective sweeps in African populations. *Genetics*. 2012;192(3):1049-64. DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.112.144071>
29. Hancock AM, Witonsky DB, Alkorta-Aranburu G, et al. Adaptations to climate-mediated selective pressures in humans [Internet]. *PLoS Genetics*. 2011 [cited 2019 Nov 20];7(4):e1001375. Available from: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1001375>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001375>
30. Hancock AM, Clark VJ, Qian Y, et al. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for UCP3 in human cold resistance. *Molecular Biology and Evolution*. 2011;28(1):601-14. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msq228>
31. Vitti JJ, Grossman SR, Sabeti PC. Detecting Natural Selection in Genomic Data. *Annual Review of Genetics*. 2013;47(1):97-120. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-111212-133526>
32. Konige M, Wang H, Sztalryd C. Role of adipose specific lipid droplet proteins in maintaining whole body energy homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(3):393-401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.007>
33. Sun Z, Gong J, Wu H, et al. Perilipin1 promotes unilocular lipid droplet formation through the activation of Fsp27 in adipocytes. *Nature Communications*. 2013;4:1594. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms2581>
34. Smith CE, Ordovás JM. Update on perilipin polymorphisms and obesity. *Nutrition Reviews*. 2012;70(10):611-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00515.x>
35. Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(3):249-56. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000290>
36. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biology*. 2016;6(4):150272. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.150272>
37. Tseng YH, Ke PY, Liao CJ, et al. Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism. *Autophagy*.

- 2014;10(1):20-31. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.26126>
38. Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, et al. Emerging regulation and function of betatrophin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(12):23640-57. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms151223640>
39. Siddiqa A, Cirillo E, Tareen SHK, et al. Visualizing the regulatory role of Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) in glucose and lipid metabolic pathways. *Genomics*. 2017;109(5-6):408-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2017.06.006>
40. Burke JE, Dennis EA. Phospholipase A 2 structure/function, mechanism, and signaling. *Journal of Lipid Research*. 2009;50(Suppl):S237-42. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R800033-JLR200>
41. Ivandic B, Castellani LW, Wang XP, et al. Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIa phospholipase A2. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19(5):1284-90. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.5.1284>
42. Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K, et al. Circulating levels of secretory type II phospholipase A 2 predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;100(12):1280-4. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.12.1280>
43. Paradis ME, Hogue MO, Mauger JF, et al. Visceral adipose tissue accumulation, secretory phospholipase A 2-IIA and atherogenicity of LDL. *International Journal of Obesity*. 2006;30(11):1615-22. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803315>
44. Iyer A, Lim J, Poudyal H, et al. An inhibitor of phospholipase A 2 group IIA modulates adipocyte signaling and protects against diet-induced metabolic syndrome in rats. *Diabetes*. 2012;61(9):2320-9. DOI: <https://doi.org/10.2337/db11-1179>
45. Monroy-Muñoz IE, Angeles-Martinez J, Posadas-Sánchez R, et al. PLA2G2A polymorphisms are associated with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Results from the genetics of atherosclerotic disease Mexican study. *Immunobiology*. 2017;222(10):967-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.08.014>
46. Ozguven S, Ones T, Yilmaz Y, et al. The role of active brown adipose tissue in human metabolism. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;43(2):355-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3166-7>
47. Shao X, Yang W, Shao X, et al. The role of active brown adipose tissue (aBAT) in lipid metabolism in healthy Chinese adults [Internet]. *Lipids in Health and Disease*. 2016 [cited 2019 Nov 20];15(1):138. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-016-0310-8>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0310-8>
48. Souza SC, Christoffolete MA, Ribeiro MO, et al. Perilipin regulates the thermogenic actions of norepinephrine in brown adipose tissue. *Journal of Lipid Research*. 2007;48(6):1273-9. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M700047-JLR200>
49. Sawada T, Miyoshi H, Shimada K, et al. Perilipin overexpression in white adipose tissue induces a brown fat-like phenotype [Internet]. *PLoS One*. 2010 [cited 2019 Nov 20];5(11):e14006. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014006>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014006>
50. Fu Z, Yao F, Abou-Samra AB, et al. Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiopoietin-like protein family. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;430(3):1126-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.12.025>
51. Kuefner MS, Pham K, Redd JR, et al. Secretory phospholipase A2 group IIA modulates insulin sensitivity and metabolism. *Journal of Lipid Research*. 2017;58(9):1822-33. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M076141>
52. Snodgrass JJ, Leonard WR, Tarskaia LA, et al. Total energy expenditure in the Yakut (Sakha) of Siberia as measured by the doubly labeled water method. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;84(4):798-806. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.798>
53. Snodgrass JJ. Health of Indigenous Circumpolar Populations. *Annual Review of Anthropology*. 2013;42(1):69-87. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-anthro-092412-155517>

Статья поступила в редакцию 09 декабря 2019 г.
Поступила после доработки 08 февраля 2020 г.
Принята к печати 20 марта 2020 г.

Received 9 December 2019

Revised 8 February 2020
Accepted 20 March 2020

Информация об авторах

Людмила Павловна Осипова, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией популяционной этногенетики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ведущий научный сотрудник лаборатории компьютерной геномики ФГАОУ «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,

E-mail: ludos77@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7602-1156.

Дарья Вениаминовна Личман, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной этногенетики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», научный сотрудник лаборатории компьютерной геномики ФГАОУ «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», E-mail: daria.lichman@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6405-3318.

Брайан Холлмарк, PhD, статистик-консультант междисциплинарной программы по статистике, Аризонский университет, E-mail: bhallmark@statlab.bio5.org, ORCID: 0000-0001-9295-7228.

Татьяна Михайловна Карафет, PhD, научный сотрудник исследовательских лабораторий Аризоны, отдел биотехнологии, Аризонский университет, E-mail: tkarafet@email.arizona.edu, ORCID: 0000-0003-2956-9221.

Пэн Сан Сиз, PhD, постдокторант отдела геномных наук, Вашингтонский университет, E-mail: hsiehph@u.washington.edu, ORCID: 0000-0001-8294-6227.

Джозеф С. Уоткинс, PhD, профессор междисциплинарной программы по статистике, Аризонский университет, E-mail: jwatkins@math.arizona.edu, ORCID: 0000-0006-1237-5349.

Майкл Ф. Хаммер, PhD, профессор, научный сотрудник исследовательских лабораторий Аризоны, отдел биотехнологии, директор Генетического центра (UAGC), Аризонский университет, исследователь отдела геномных

наук, Вашингтонский университет, E-mail: mfh@email.arizona.edu, ORCID: 0000-0001-2936-3114.

Information about the authors

Ludmila P. Osipova, Cand. Sci. (Biology), Head of the Population Ethnogenetic Laboratory, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher of the Computer Genomic Laboratory, Novosibirsk State University, E-mail: ludos77@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7602-1156.

Daria V. Lichman, Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Population Ethnogenetic Laboratory, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Researcher of the Computer Genomic Laboratory, Novosibirsk State University, E-mail: daria.lichman@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6405-3318.

Brian Hallmark, PhD, Consulting statistician at the Interdisciplinary Program in Statistics, University of Arizona, E-mail: bhallmark@statlab.bio5.org, ORCID: 0000-0001-9295-7228.

Tatiana M. Karafet, PhD, Research Scientist at the Arizona Research Laboratories, Division of Biotechnology, University of Arizona, E-mail: tkarafet@email.arizona.edu, ORCID: 0000-0003-2956-9221.

Ping Hsun Hsieh, PhD, Postdoctoral Fellow at the Department of Genome Sciences, University of Washington, E-mail: hsiehph@u.washington.edu, ORCID: 0000-0001-8294-6227.

Joseph C. Watkins, PhD, Professor of the Interdisciplinary Program in Statistics, University of Arizona, E-mail: jwatkins@math.arizona.edu, ORCID: 0000-0006-1237-5349.

Michael F. Hammer, PhD, Professor, Research Scientist at the Arizona Research Laboratories, Division of Biotechnology, Director of the University of Arizona Genetics Core (UAGC), University of Arizona, Researcher at the Department of Genome Sciences, University of Washington, E-mail: mfh@email.arizona.edu, ORCID: 0000-0001-2936-3114.