

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *GC*, КОДИРУЮЩЕГО ВИТАМИН D-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК, У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ

© Б.А. Малярчук

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологических проблем Севера» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан

Для цитирования: Малярчук Б.А. Полиморфизм гена *GC*, кодирующего витамин D-связывающий белок, у коренного населения Сибири // Экологическая генетика. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 243–250. <https://doi.org/10.17816/ecogen18634>.

Поступила: 12.12.2019

Одобрена: 13.04.2020

Принята: 23.06.2020

✿ Проведен анализ нуклеотидных последовательностей экзонов и прилегающих к ним некодирующих участков гена *GC* у 108 представителей различных этнических групп коренного населения Сибири. Полиморфизм обнаружен в четырех нуклеотидных позициях: несинонимичные замены в локусах rs4588 и rs7041, синонимичная замена в локусе rs4752 и замена в некодирующей области в локусе rs3733359. Выявлено семь гаплотипов гена *GC*. Из них 4 гаплотипа кодируют изоформу Gc1F, 2 гаплотипа — изоформу Gc1S и 1 гаплотип — изоформу Gc2. Обнаружены межрегиональные различия по распределению вариантов гена *GC*: на северо-востоке и в центральной части Сибири наблюдается самая высокая распространенность вариантов Gc1F и Gc1F/Gc1F, а на юге и западе Сибири чаще всего распространены варианты Gc2, Gc1S/Gc2 и Gc2/Gc2. По всей видимости, в случае гена *GC* ген-средовые взаимодействия направлены на формирование баланса между активностью витамин D-связывающего белка и уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови.

✿ **Ключевые слова:** генетический полиморфизм; витамин D-связывающий белок; ген *GC*; популяции человека; Сибирь.

POLYMORPHISM OF *GC* GENE, ENCODING VITAMIN D BINDING PROTEIN, IN ABORIGINAL POPULATIONS OF SIBERIA

© B.A. Malyarchuk

Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

Cite this article as: Malyarchuk B.A. Polymorphism of *GC* gene, encoding vitamin D binding protein, in aboriginal populations of Siberia. *Ecological genetics*. 2020;18(2):243-250. <https://doi.org/10.17816/ecogen18634>.

Received: 12.12.2019

Revised: 13.04.2020

Accepted: 23.06.2020

✿ The analysis of the nucleotide sequences of exons and adjacent non-coding regions of the *GC* gene in 108 representatives of various ethnic groups of aboriginal population of Siberia was carried out. Polymorphism was found in four nucleotide positions: non-synonymous substitutions at the rs4588 and rs7041 loci, a synonymous substitution at the rs4752 locus, and a replacement in the non-coding region at the rs3733359 locus. Seven haplotypes of the *GC* gene were identified. Of these, 4 haplotypes encode the Gc1F isoform, 2 haplotypes encode the Gc1S isoform, and 1 haplotype encodes the Gc2 isoform. Between-regional differences were found in the distribution of variants of the *GC* gene: in the northeast and in the central part of Siberia, the highest prevalence of the Gc1F and Gc1F/Gc1F variants is observed, and in the south and west of Siberia, the Gc2, Gc1S/Gc2 and Gc2/Gc2 variants are most common. In the case of the *GC* gene, gene-environment interactions are apparently aimed at creating a balance between the activity of vitamin D-binding protein and the level of 25-hydroxyvitamin D in the blood serum.

✿ **Keywords:** genetic polymorphism; vitamin D binding protein; gene *GC*; human populations; Siberia.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D имеет важнейшее значение в функционировании организма, поскольку участвует в процессах обмена кальция и фосфора, транспорта кальция в костную ткань, иммуномодуляции и регуляции энергетического метаболизма клетки. По-

ступление витамина D в организм осуществляется двумя путями: холекальциферол D₃ синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения, а эргокальциферол D₂ поступает в организм только с пищей. Поскольку на территории Северной Евразии (севернее 35° с. ш.) уровень

ультрафиолетового излучения недостаточен для круглогодичного синтеза холекальциферола D_3 в коже, то большое значение приобретает экзогенное потребление человеком витамина D [1]. Транспортная форма витамина D ($25(OH)D$, кальцидиол) синтезируется в печени, а затем в почках превращается в активную гормональную форму витамина D ($1,25(OH)_2D$, кальцитриол). Кальцитриол далее участвует в активации рецепторов витамина D (VDR), которые, в свою очередь, задействованы в процессах регуляции транскрипции различных генов [2].

Основным переносчиком витамина D_3 и его производных является витамин D-связывающий белок (DBP), относящийся к Gc-глобулинам крови (Group-specific component) [3]. Этот полифункциональный гликопротеин состоит из трех структурных доменов, отвечающих за связывание с витамином D и жирными кислотами, актином, а также с клеточной мембраной нейтрофилов [4]. Белок DBP кодируется расположенным на хромосоме 4 геном *GC*, представленном 13 экзонами [5]. Установлено, что гликопротеин DBP представляет собой смесь модифицированных полипептидов, степень гликозилирования которых определяется генотипом [5]. Описаны три основных изоформы DBP: Gc1F, Gc1S и Gc2. Белковые варианты Gc1F и Gc1S, характеризующиеся аминокислотной заменой D432E, могут быть превращены в активный белок GcMAF — макрофаг-активирующий фактор, который играет большую роль в развитии антиракового ответа, при некоторых вирусных и нейродегенеративных заболеваниях [6, 7]. Между тем, вариант Gc2 не может быть превращен в GcMAF, поскольку в нем отсутствует основной сайт O-связанного гликозилирования сахаридов из-за аминокислотной замены T436K. В связи с этим генотипы Gc2/Gc2 ассоциируются с повышенным риском развития некоторых заболеваний [6, 7].

Исследования показали, что в распределении Gc-вариантов в популяциях человека имеются региональные особенности, которые, по всей видимости, обусловлены различиями Gc-вариантов по способности связывать $25(OH)D$. В ряде исследований было показано, что содержание Gc в плазме крови определяется генотипически: самые высокие концентрации Gc наблюдаются у носителей

аллеля Gc1F, самые низкие — у носителей аллеля Gc2 [8, 9]. Соответственно, самым высоким сродством к $25(OH)D$ характеризуются носители вариантов Gc1F и Gc1S, а самым низким — варианты Gc2. Распределение частот вариантов Gc коррелирует с экологическими и климатогеографическими факторами (интенсивность солнечной радиации, высота над уровнем моря, тип питания и др.) [10–12]. Самые высокие частоты варианта Gc1F выявлены в наиболее темнопигментированных группах населения, а самые высокие частоты Gc2 — у населения регионов с относительно низкой солнечной освещенностью [10, 13, 14]. В.А. Спицыным установлена также положительная корреляция частоты аллеля Gc2 с географической широтой, и отрицательная — с уровнем среднегодовой температуры [11].

Следует отметить, что за годы исследований иммунобиохимического полиморфизма (с использованием методов электрофореза и изоэлектрофокусирования белков) накоплены большие массивы данных о частотах вариантов Gc1 и Gc2 в популяциях Северной Евразии, включая популяции бывшего Советского Союза [15]. В последние годы базы данных генетического полиморфизма пополнились результатами полногеномных и полноэкзомных исследований, в связи с чем у исследователей имеется возможность оценить распространенность генетических вариантов локусов *rs4588* и *rs7041*, определяющих основные Gc-варианты, в популяциях человека. Между тем, в международных базах данных сведений об аллельном и гаплотипическом разнообразии гена *GC* в популяциях России пока очень мало. В настоящей работе представлены результаты анализа полиморфизма гена *GC* у коренного населения Сибири, основываясь на данных о полноэкзомном полиморфизме [16–18].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы опубликованные ранее с участием автора настоящей работы данные о полноэкзомном полиморфизме в популяциях коренного населения Северо-Восточной Сибири (эскимосы, чукчи, коряки; $n = 28$), Центральной Сибири (эвены, эвенки, якуты; $n = 32$), Южной Сибири (тувинцы, шорцы, алтайцы, буряты; $n = 28$) и Западной Сибири (кеты, ханты, манси,

селькупы, ненцы, нганасаны; $n = 20$) [16–18]. Выполнен анализ полиморфизма всех экзонов и прилегающих к ним участков интронов гена *GC*, расположенного на хромосоме 4 между позициями 72607410 и 72669758. Нумерация нуклеотидов приводится согласно референтной последовательности генома человека GRCh37.p13 (hg19).

Для выявления гаплотипов из генотипов гена *GC* с неизвестной гаметной фазой применяли алгоритм ELB пакета программ Arlequin 3.01 [19]. Статистическую значимость различий частот аллелей и генотипов анализируемых локусов гена *GC* в сравниваемых группах определяли с помощью точного критерия Фишера. Степень межпопуляционной дифференциации по частотам вариантов гена *GC* оценивали с помощью значений F_{ST} (Arlequin 3.01).

Для сравнительного анализа использовали информацию о частотах вариантов популяционного полиморфизма гена *GC*, находящуюся в базах данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), 1000 Genomes (<https://www.internationalgenome.org/>), gnomAD и ExAC (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), ALFRED (<https://alfred.med.yale.edu>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ нуклеотидных последовательностей экзонов и прилегающих к ним некодирующих участков гена *GC* у 108 представителей различных этнических групп коренного населения Сибири показал наличие полиморфизма в 4 нуклеотидных позициях (табл. 1). В экзонах обнаружено три замены (несинонимичные замены в локусах rs4588 и rs7041 и синонимичная замена в локусе rs4752) и одна замена выявлена в некодирующей области

(rs3733359). Как видно из распределения частот аллелей гена *GC* в региональных выборках Сибири (табл. 2), вариант rs4588-Т значимо реже встречается на северо-востоке и в центральной части Сибири, чем на юге и западе Сибири ($p < 0,003$, точный тест Фишера) и в других восточноазиатских популяциях, и также редок, как и в африканских популяциях. Аллель rs4752-G с самой высокой частотой обнаружен в центрально-сибирской выборке (у эвенов, эвенков и якутов), а на юге и западе Сибири его частота значимо ниже ($p < 0,0004$). По сведениям базы данных ALFRED, в Восточной Азии наиболее высокие частоты аллеля rs4752-G характерны для якутов (32 и 47,6 % в разных выборках). Аллель rs3733359-A чаще всего наблюдался на северо-востоке Сибири (32,1 %) и реже всего в западносибирской выборке (7,5 %) (табл. 2). По данным базы ALFRED, частота этого варианта у тувинцев и якутов составила 17 и 19,5 % соответственно, что находится в диапазоне частот, зарегистрированных в сибирских выборках по результатам настоящей работы.

Анализ нуклеотидных последовательностей гена *GC* позволил выявить 7 гаплотипов, характеризующихся различными сочетаниями аллелей в локусах rs4588, rs7041, rs4752 и rs3733359 (табл. 3). Как известно, комбинации вариантов полиморфизма в локусах rs4588 и rs7041 определяют основные варианты изоформ DBP: диплотипу rs4588-G/rs7041-A соответствует вариант Gc1F, rs4588-G/rs7041-C — вариант Gc1S и rs4588-T/rs7041-A — вариант Gc2. Поэтому на основании генотипических данных распределение Gc-аллелей и генотипов в исследованных

Таблица 1

Полиморфизм гена *GC* у коренного населения Сибири

№ позиции	Нуклеотидная позиция хромосомы 4	Идентификатор полиморфизма	Локализация замены	Тип нуклеотидной и аминокислотной замен
1	72618323	rs4588	Экзон	G → T, Thr436Lys
2	72618334	rs7041	Экзон	A → C, Asp432Glu
3	72622566	rs4752	Экзон	A → G, Cys318Cys
4	72649774	rs3733359	5'-utr	G → A

Примечание. Тип замены показан в направлении от предкового к производному варианту. 5'-utr — 5'-нетранслируемый участок.

Таблица 2

Распространенность аллелей гена *GC* в популяциях

Аллель	Частота аллелей, %					
	Северо-Восточная Сибирь (<i>n</i> = 28)	Центральная Сибирь (<i>n</i> = 32)	Южная Сибирь (<i>n</i> = 28)	Западная Сибирь (<i>n</i> = 20)	Восточная Азия (<i>n</i> = 1008)*	Африка (<i>n</i> = 1322)*
rs4588-T	5,4	3,1	28,6	27,5	26,1	6,7
rs7041-C	28,6	39,1	30,4	52,5	30,0	9,4
rs4752-G	32,1	46,9	16,1	12,5	7,9	29,7
rs3733359-A	32,1	17,2	25,0	7,5	40,0	27,4

Примечание. *n* — размер выборки. Приводятся частоты производных аллелей согласно данным табл. 1. *База данных dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP).

сибирских выборках реконструируется таким образом, как это показано в табл. 4. Как видно, выборки существенно различаются по частотам *Gc2*, *Gc1S/Gc2* и *Gc2/Gc2*: самые высокие частоты этих вариантов обнаружены на юге и западе Сибири. И, наоборот, самая высокая распространенность вариантов *Gc1F* и *Gc1F/Gc1F* наблюдается на северо-востоке и в центральной части Сибири. Эти результаты, в целом, соответствуют полученным ранее данным, что минимальные частоты *Gc2* характерны для населения северо-восточной части Сибири [12].

Анализ генетической дифференциации исследованных выборок населения Сибири по частотам указанных в табл. 3 гаплотипов гена *GC* показал, что выборки дифференцируются в две группы (табл. 5). Северо-восточная и центрально-сибирская выборки по значениям F_{ST} значительно отличаются от выборок из Южной и Западной Сибири ($p < 0,05$). Вклад в дифференциацию вносят не только локусы rs4588 и rs7041, но и два других локуса (rs4752 и rs3733359), указанных в табл. 3. Так, изоформа *Gc1F* кодируется четырьмя гаплотипами, но самыми частыми из них являются два гаплотипа, характеризующиеся производными аллелями в локусах rs4752 и rs3733359 (гаплотипы 1 и 4). Примечательно, что комбинация производных аллелей rs4752-G и rs3733359-A наблюдалась лишь однократно в гаплотипе 6. Для изоформы *Gc1S* в сибирских выборках наблюдаются два гаплотипа, различающиеся заменами в локусе rs3733359 (гаплотипы 2 и 7),

а *Gc2* кодируется единственным гаплотипом 5 (табл. 3).

Полиморфизм локусов rs4588 и rs7041 имеет функциональное значение, поскольку определяемые ими изоформы *Gc* характеризуются различным сродством к 25(OH)D. Между тем, в отношении локусов rs4752 и rs3733359 информации довольно мало, но известно, что оба локуса содержат замены, повышающие риск развития артрита периферических суставов и увеита у корейских пациентов с анкилозирующим спондилитом — группы заболеваний суставов и позвоночника [20]. Так, для носителей варианта rs3733359-A показано уменьшение риска периферического артрита, а у носителей варианта rs4752-G выявлен увеличенный риск увеита. Эти данные могут иметь отношение к сибирским популяциям, поскольку среди коренного населения Северо-Востока Сибири (у эскимосов, чукчей и коряков) обнаружена достаточно высокая распространенность спондилоартропатий [21].

Таким образом, проведенное исследование показало, что распределение аллелей и генотипов гена *GC* у коренного населения Сибири имеет региональный характер, что, по всей видимости, связано с особенностями метаболизма витамина D и его производных в тех или иных группах населения. Размеры исследованных выборок невелики, в связи с чем продолжение исследований полиморфизма гена *GC* на популяционном уровне имеет большие перспективы

Таблица 3

Частота гаплотипов гена *Gc* у коренного населения Сибири

№ гаплотипа*	Гаплотип	Кодируемая изоформа белка Gc	Частота гаплотипа в популяции, %			
			Северо-Восточная Сибирь (n = 28)	Центральная Сибирь (n = 32)	Южная Сибирь (n = 28)	Западная Сибирь (n = 20)
1	GAGG	Gc1F	32,0	45,4	16,0	12,5
2	GCAAG	Gc1S	28,6	35,9	28,6	52,5
3	GAAG	Gc1F	3,6	0	1,8	2,5
4	GAAA	Gc1F	30,4	10,9	23,2	5,0
5	TAAG	Gc2	5,4	3,1	28,6	25,0
6	GAGA	Gc1F	0	1,6	0	0
7	GCAA	Gc1S	0	3,1	1,8	2,5

Примечание. n — размер выборки. * Номера гаплотипов, сформированных аллельными вариантами локусов, указанных в том же порядке, как в табл. 1.

Таблица 4

Частота изоформ и генотипов белка *Gc* у коренного населения Сибири

Изоформы и генотипы Gc	Частота в популяции, %			
	Северо-Восточная Сибирь (n = 28)	Центральная Сибирь (n = 32)	Южная Сибирь (n = 28)	Западная Сибирь (n = 20)
Gc1F	66,0	57,8	41,0	20,0
Gc1S	28,6	39,1	30,4	55,0
Gc2	5,4	3,1	28,6	25,0
Gc1F/Gc1F	42,9	28,1	10,7	0
Gc1F/Gc1S	35,7	53,1	21,4	30,0
Gc1S/Gc1S	10,7	12,5	14,3	25,0
Gc1F/Gc2	10,7	6,3	39,3	10,0
Gc1S/Gc2	0	0	10,7	25,0
Gc2/Gc2	0	0	3,6	10,0

Таблица 5

Попарные различия F_{ST} по распределению гаплотипов гена *Gc* в популяциях Сибири

Популяция	1	2	3	4
1. Северо-Восточная Сибирь	0	—	—	—
2. Центральная Сибирь	0,023	0	—	—
3. Южная Сибирь	0,038*	0,098**	0	—
4. Западная Сибирь	0,111**	0,119**	0,035	0

Примечание. Уровни значимости: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

в плане изучения ген-средовых взаимодействий с учетом D-витаминного статуса коренного населения, этнической принадлежности, влияния экологических условий (уровня естественного освещения и сезонности), специфики питания [22]. О влиянии такого рода факторов на распределение вариантов полиморфизма гена *Gc* свидетельствуют полученные в настоящей работе данные о высокой распространенности гаплотипов, кодирующих Gc1F-изоформу, на Северо-Востоке Азии в условиях низкой интенсивности солнечной радиации. Кроме этого, важным фактором, способствующим дефициту витамина D, может быть сравнительно высокое содержание меланина в коже представителей арктических народов, который препятствует проникновению в кожу ультрафиолетовых лучей и затрудняет тем самым синтез витамина D₃ [23]. В какой-то мере дефицит витамина D у аборигенов Севера мог быть компенсирован особенностями традиционной диеты, включающей богатые витамином D продукты морского зверобойного промысла, рыбы и оленины, однако вклад пищевого фактора в формирование D-витаминного статуса коренных народов Сибири пока изучен мало. Представляется очень важным также расширить исследования гаплотипического разнообразия гена *Gc*, основываясь на результатах секвенирования как кодирующих, так и некодирующих участков гена. Это обусловлено тем, что отбор наиболее оптимальных вариантов гена *Gc* (не только для основных локусов rs4588 и rs7041, но и для дополнительных локусов, расположенных в интронах и регуляторных участках) в различных региональных группах человека является результатом балансирования между активностью витамин D-связывающего белка и уровнем 25(OH)D в крови [24]. Полученные в настоящей работе данные также свидетельствуют, что особенности распределения гаплотипов по четырем локусам гена *Gc* в сибирских популяциях могут иметь функциональный смысл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов А.И., Атеева Ю.А. Витамин D и особенности питания различных групп коми // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология. – 2011. – № 4. – С. 25–34. [Kozlov AI, Ateeva JuA. Vitamin D i osobennosti pitaniya razlichnykh grupp komi. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23. Antropologiya*. 2011;(4):25-34. (In Russ.)]
2. Zenata O, Vrzal R. Fine tuning of vitamin D receptor (VDR) activity by post-transcriptional and post-translational modifications. *Oncotarget*. 2017;8(21):35390-35402. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15697>.
3. Daiger SP, Schanfield MS, Cavalli-Sforza LL. Group-specific component (Gc) proteins bind vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975;72(6):2076-2080. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.6.2076>.
4. Verboven C, Rabijns A, De Maeyer M, et al. A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. *Nat Struct Biol*. 2002;9(2):131-136. <https://doi.org/10.1038/nsb754>.
5. Malik S, Fu L, Juras DJ, et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):1-22. <https://doi.org/10.3109/10408363.2012.750262>.
6. Останин А.А., Кирикович С.С., Долгова Е.В., и др. Тернистый путь макрофаг-активирующего фактора (GcMAF): от открытия к клинической практике // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2019. – Т. 23. – № 5. – С. 624–631. [Ostanin AA, Kirikovich SS, Dolgova EV, et al. A thorny pathway of macrophage activating factor (GcMAF): from bench to bedside. *Vavilov journal of genetics and breeding*. 2019;23(5):624-631. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18699/VJ19.535>.
7. Morales EM. GcMAF: a polemic or a highly promising molecule? *World Scientific News*. 2017;65:20-36.
8. Kueppers F, Harpel B. Group-specific component (Gc)'subtypes' of Gc1 by isoelectric focusing in US blacks and whites. *Hum Hered*. 1979;29(4):242-249. <https://doi.org/10.1159/000153052>.
9. Coppenhaver D, Kueppers F, Schidlow D, et al. Serum concentrations of vitamin D-binding protein (group-specific component) in cystic fibrosis. *Hum Genet*. 1981;57(4):399-403. <https://doi.org/10.1007/bf00281693>.

10. Constans J, Lefevre-Witier P, Richard P, Jaeger G. Gc (vitamin D binding protein) subtype polymorphism and variants distribution among Saharan, Middle East, and African populations. *Am J Phys Anthropol.* 1980;52(3):435-441. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330520315>.
11. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека. — М.: Изд-во МГУ, 1985. — 216 с. [Spitsyn VA. Biokhimicheskiy polimorfizm cheloveka. Moscow: Publishing house Moscow State University; 1985. 216 p. (In Russ.)]
12. Спицын В.А., Лебедева И.А., Шнейдер Ю.В., и др. Полиморфизм белков и ферментов сыворотки крови // Генофонд и геногеография народонаселения / под ред. Ю.Г. Рычкова. Т. 1. Генофонд и геногеография населения России и сопредельных стран. — СПб.: Наука, 2000. — С. 146–181. [Spitsyn VA, Lebedeva IA, Shneider YuV, et al. Polymorphism of blood serum proteins and enzymes. In: Yu.G. Rychkov, editor. Gene Pool and Genegeography of population. Vol. 1. Gene pool of population of Russia and contiguous countries. Saint Petersburg: Nauka; 2000. P. 146-181. (In Russ.)]
13. Спицын В.А., Ирисова О.В. Этнографический аспект в изучении группоспецифического компонента (Gc) // Вопросы антропологии. — 1973. — № 45. — С. 85–93. [Spitsyn VA, Irisova OV. Etnograficheskiy aspekt v izuchenii gruppospetsificheskogo komponenta (Gc). *Voprosy antropologii.* 1973;(45): 85-93. (In Russ.)]
14. Mourant AE, Tills D, Domaniewska-Sobczak K. Sunshine and the geographical distribution of the alleles of the Gc system of plasma proteins. *Hum Genet.* 1976;33(3):307–314. <https://doi.org/10.1007/bf00286857>.
15. Шнейдер Ю.В., Лебедева И.А., Петрищев В.Н., Раутиан Г.С. Системы белков и ферментов сыворотки крови // Генофонд и геногеография народонаселения / под ред. Ю.Г. Рычкова. Т. 1. Генофонд и геногеография населения России и сопредельных стран. — СПб.: Наука, 2000. — С. 512-539. [Shneider YuV, Lebedeva IA, Petrishchev VN, Rautian GS. Systems of blood proteins and enzymes. In: Rychkov YuG, editor. Gene Pool and Genegeography of population. Vol. 1. Gene pool of population of Russia and contiguous countries. Saint Petersburg: Nauka; 2000. P. 512-539. (In Russ.)]
16. Clemente FJ, Cardona A, Inchley CE, et al. A selective sweep on a deleterious mutation in the *CPT1A* gene in Arctic populations. *Am J Hum Genet.* 2014;95(5):584-589. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.09.016>.
17. Мальярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н. Распространенность арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. — 2016. — Т. 20. — № 5. — С. 571–575. [Malyarchuk BA, Derenko MV, Denisova GA, Litvinov AN. Distribution of the arctic variant of the *CPT1A* gene in indigenous populations of Siberia. *Vavilov journal of genetics and breeding.* 2016;20(5): 571-575.(In Russ.)]. <https://doi.org/10.18699/VJ16.130>.
18. Pagani L, Lawson DJ, Jagoda E, et al. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia. *Nature.* 2016;538(7624): 238-242. <https://doi.org/10.1038/nature19792>.
19. Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online.* 2005;(1):47-50. <https://doi.org/10.1177/117693430500100003>.
20. Jung KH, Kim TH, Sheen DH, et al. Associations of vitamin d binding protein gene polymorphisms with the development of peripheral arthritis and uveitis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011;38(10):2224-2229. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101244>.
21. Фефелова В.В., Хамнагадаев И.И., Поликарпов Л.С. Антиген HLA-B27 и спондилоартропатии у арктических монголоидов // Бюллетень СО РАМН. — 2010. — Т. 30. — № 6. — С. 136–139. [Fefelova VV, Khamnagadaev II, Polikarpov LS. HLA-B27 antigen and spondylarthropathies in arctic mongoloids. *Byulleten' SO RAMN.* 2010;30(6): 136-139. (In Russ.)]
22. Козлов А.И., Вершубская Г.Г. 25-гидроксивитамин D в различных группах населения Севера России // Физиология человека. — 2019. — Т. 45. — № 5. — С. 125–136. [Kozlov AI, Vershubsky GG. Systematic review on

- 25-hydroxyvitamin D levels in various populations of the Russian North. *Human Physiology*. 2019;45(5):125-136. (In Russ.]. <https://doi.org/10.1134/S0131164619050060>.
23. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. 1982;319(8263):74-76. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90214-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90214-8).
24. Mozzi A, Forni D, Cagliani R, et al. Albuminoid genes: evolving at the interface of dispensability and selection. *Genome Biol Evol*. 2014;6(11):2983-2997. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu235>.

✿ Информация об авторе

Борис Аркадьевич Малярчук — д-р биол. наук, заведующий лабораторией генетики. ИБПС ДО РАН, Магадан. E-mail: malyarchuk@ibpn.ru.

✿ Author and affiliations

Boris A. Malyarchuk — Dr. Biol. Sci., Head of Genetics Laboratory. Institute of Biological Problems of the North, Magadan, Russia. E-mail: malyarchuk@ibpn.ru.