



ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ КАРНИТИН-АЦИЛТРАНСФЕРАЗ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ

© Б.А. Малярчук, М.В. Деренко

ФГБУН «Институт биологических проблем Севера» Дальневосточного отделения РАН, Магадан

Для цитирования: Малярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм генов карнитин-ацилтрансфераз у коренного населения Сибири // Экологическая генетика. – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 13–18. doi: 10.17816/ecogen15413-18.

Поступила в редакцию: 11.10.2017

Принята к печати: 22.11.2017

✿ Полиморфизм экзонов служит богатым источником информации о структуре и функционировании белков и метаболических путей. Традиционная диета коренного населения Северо-Востока Азии (эскимосов, чукчей и коряков) обогащена жирными кислотами, что предполагает наличие у северных аборигенов адаптивных перестроек системы метаболизма липидов. Карнитин-ацилтрансферазы являются важнейшей группой ферментов, метаболизирующих жирные кислоты. Для исследования адаптивных изменений генов, кодирующих карнитин-ацилтрансферазы, нами проведен скрининг полиморфизма в экзонах генов *CPT1A*, *CPT1B*, *CPT1C*, *CPT2*, *CRAT* и *CROT* в различных популяциях коренного населения Сибири. В экзонах пяти генов (за исключением *CROT*) выявлено 16 несинонимичных замен. Из них три замены обнаружены с высокими частотами в популяциях Северо-Восточной Азии (у эскимосов, чукчей и коряков): в локусах rs80356779 гена *CPT1A* (замена P479L) и rs763273578 гена *CPT1C* (T740A), а также новый вариант полиморфизма в позиции 131866581 хромосомы 9 гена *CRAT* (S99F). Анализ экзонов показал, что среди коренного населения Северо-Востока Азии распространены новые несинонимичные замены с высокими индексами патогенности, появившиеся в генах энергетического метаболизма и липидного обмена (гены *GK2*, *ABHD6*, *NCOA2*, *OSPL3*, *LRP10*, *TTN*, *PTTG2*). Предполагается, что новые варианты несинонимичного полиморфизма возникли в результате адаптации коренного населения к экстремальным условиям природной среды и специфической «арктической» диете аборигенов Крайнего Севера.

✿ **Ключевые слова:** экзом; популяции человека; гены карнитин-ацилтрансфераз; адаптивная эволюция; Сибирь.

POLYMORPHISM OF THE GENES ENCODING FOR THE CARNITINE ACYLTRANSFERASES IN NATIVE POPULATIONS OF SIBERIA

© B.A. Malyarchuk, M.V. Derenko

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

For citation: Malyarchuk BA, Derenko MV. Polymorphism of the genes encoding for the carnitine acyltransferases in native populations of Siberia. *Ecological genetics*. 2017;15(4):13-18. doi: 10.17816/ecogen15413-18.

Received: 11.10.2017

Accepted: 22.11.2017

✿ **Background.** Exome polymorphism is a rich source of information on the structure and function of proteins and metabolic pathways. The traditional diet of native populations of Northeast Asia (Eskimos, Chukchi and Koryaks) is enriched with fatty acids, which presupposes the existence of adaptive rearrangements of the lipid metabolism system among northern aborigines. Carnitine acyltransferases are the most important group of enzymes that metabolize fatty acids. **Materials and methods.** To study adaptive changes in the genes encoding for the carnitine acyltransferases, we performed a screening of polymorphisms in the exons of *CPT1A*, *CPT1B*, *CPT1C*, *CPT2*, *CRAT*, and *CROT* genes in various populations of native inhabitants of Siberia. **Results.** In exons of five genes (with the exception of *CROT*), 16 non-synonymous substitutions were identified. Of these, three substitutions were detected at high frequencies in populations of Northeast Asia (in Eskimos, Chukchi and Koryaks): at the loci rs80356779 of the *CPT1A* gene (replacement of P479L) and rs763273578 of the *CPT1C* gene (T740A), as well as a new polymorphism at position 131866581 of chromosome 9 at the *CRAT* gene (S99F). Exome analysis showed that among native populations of Northeast Asia, new non-synonymous substitutions with high pathogenicity indices appeared in the genes of energy metabolism and lipid exchange (genes *GK2*, *ABHD6*, *NCOA2*, *OSPL3*, *LRP10*, *TTN*, and *PTTG2*). **Conclusion.** It is assumed that new variants of non-synonymous polymorphism arose as a result of genetic adaptation of native peoples to the extremely cold climate and a specific “Arctic” diet of aborigines of the Far North.

✿ **Keywords:** exome; human populations; carnitine acyltransferases; adaptive evolution; Siberia.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционные диеты коренных народов Сибири содержат много жира и мало углеводов. Окисление жирных кислот является важнейшим инструментом для получе-

ния энергии из жирной пищи. В метаболизме жирных кислот участвуют несколько семейств генов, включая семейство карнитин-ацилтрансфераз. Оно представлено шестью генами, кодирующими три типа ферментов: карнитин-пальмитойлтрансферазы (CPT-I и CPT-II),

кодируемые генами *CPT1A*, *CPT1B*, *CPT1C* и *CPT2*; карнитин-ацетилтрансферазу (CrAT), кодируемую геном *CRAT*; карнитин-октаноилтрансферазу (CrOT), кодируемую геном *CROT* [1]. Фермент CPT-I превращает длинноцепочечные молекулы жирных кислот в соответствующие ацилкарнитины, которые транспортируются через внутреннюю мембрану митохондрий для бета-окисления. Фермент CPT-II отвечает за инверсию этого процесса. CrOT и CrAT катализируют обратимый перенос жирнокислотных групп между коферментом А (КоА) и карнитином и тем самым определяют величину соотношения ацил-КоА/КоА [2].

Гены, кодирующие карнитин-ацилтрансферазы (учитывая их важную роль в метаболизме липидов и энергетике клетки), могли находиться под действием естественного отбора и претерпеть эволюционные изменения, особенно в популяциях коренного населения Крайнего Севера, вынужденного адаптироваться к экстремальным условиям жизни и особенностям питания. Поэтому в настоящем исследовании нами впервые проведен скрининг мутаций в экзонах генов карнитин-ацилтрансфераз в различных популяциях коренного населения Сибири.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экзомное секвенирование

Секвенирование экзонов и прилегающих нетранслируемых участков генов проводили с помощью системы Agilent SureSelectXT Human All Exon V5+UTRs (Agilent Technologies) на платформе HiSeq 1500 (Illumina, США) для шести неродственных представителей коренного населения Сибири (три коряка, два эвена и один эвенк). В качестве референтной последовательности использовали геномную сборку GRCh37.p13. Аннотацию вариантов полиморфизма производили с помощью сервера SeattleSeq Annotation.

Статистический анализ

В сравнительном анализе использованы данные о полноэкзомном полиморфизме у 25 неродственных

представителей коренного населения Северо-Восточной Азии: 4 эскимоса, 5 чукчей и 16 коряков [3]. Проанализированы также полные экзоны коренного населения других регионов Сибири: Центральной Сибири (8 эвенов, 13 эвенков, 8 якутов), Южной Сибири (3 тувинца, 2 шорца, 6 алтайцев, 17 бурят, 6 монголов) и Западной Сибири (3 кета, 3 ханта, 3 манси, 3 селькупа, 6 ненцев, 2 нганасана) [4]. Всего проанализировано 114 экзонов коренного населения Сибири.

Для оценки патогенности вариантов полиморфизма использовали программу PolyPhen-2, позволяющую оценивать влияние аминокислотных замен на изменения физико-химических свойств белков [5]. Радикальными считались аминокислотные замены с индексами PolyPhen-2 более 0,99.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из шести исследованных генов полиморфизм в экзонах был выявлен в пяти генах (*CPT1A*, *CPT1B*, *CPT1C*, *CPT2* и *CRAT*) (табл. 1, 2). В гене *CROT* полиморфизм отсутствовал. В гене *CPT1A* в выборках коренного населения Сибири обнаружено 11 вариантов полиморфизма, отмеченных более чем у одного человека, и из них 4 — в экзонах. В гене *CPT1B* выявлено 12 замен, из них 5 — в экзонах. В гене *CPT1C* обнаружено 10 замен, из них 1 — в экзонах. В гене *CPT2* все 3 замены выявлены только в экзонах. В гене *CRAT* обнаружено 5 замен, из них 3 — в экзонах. Среди синонимичных замен распространенность только трех вариантов ограничена исключительно популяциями Северо-Восточной Азии (эскимосами, чукчами и коряками). Это локусы rs80356779 гена *CPT1A* (замена P479L), rs763273578 гена *CPT1C* (T740A) и новый вариант полиморфизма, обнаруженный в гене *CRAT* в позиции 131866581 хромосомы 9. Эта нуклеотидная замена приводит к аминокислотной замене S → F в позиции 99 карнитин-ацетилтрансферазы CrAT. Использование PolyPhen-2-программы, предсказывающей характер изменений структуры и функции белка, произошедших

Таблица 1

Характеристика генов карнитин-ацилтрансфераз Characteristic of the carnitine acyltransferases genes

Ген	Фермент	Геномная локализация (число изоформ)	Количество экзонов
<i>CPT1A</i>	Карнитин-пальмитоилтрансфераза I (CPT-I), печеночный	chr11: 68522088–68609399 (2)	20
<i>CPT1B</i>	CPT-I, мышечный	chr22: 51007290–51017096 (4)	21
<i>CPT1C</i>	CPT-I, мозговой	chr19: 50194365–50216988 (2)	20
<i>CPT2</i>	Карнитин-пальмитоилтрансфераза II (CPT-II)	chr1: 53662101–53679869 (1)	5
<i>CRAT</i>	Карнитин-ацетилтрансфераза (CrAT)	chr9: 131857073–131873070 (1)	15
<i>CROT</i>	Карнитин-октаноилтрансфераза (CrOT)	chr7: 86974951–86989425 (3)	18

Таблица 2

Полиморфные локусы экзонов и прилегающих интронных последовательностей генов карнитин-ацилтрансфераз в популяциях Сибири

Polymorphic loci of exons and adjacent intronic sequences of the carnitine acyltransferases genes in Siberian populations

Ген	Полиморфные локусы	
	Экзоны	Прилегающие интроны
<i>CPT1A</i>	rs80356779 (P479L), rs2228502 (F417F), rs2229737 (E321E), rs2229738 (A275T)	rs146937052, rs11228340, rs2278908, rs545441003, rs22780907, rs531240052, rs574929166
<i>CPT1B</i>	rs470117 (E531K), rs8142477 (S427C), rs2269383 (G320D), rs17848457 (D268D), rs3213445 (I66V)	rs15195, rs7238, rs17848472, rs17848473, rs117635543, rs17848459, rs131758
<i>CPT1C</i>	rs763273578 (T740A)	rs1075453, rs115254624, rs892149, rs116967749, rs11881828 , rs72626236 , rs12462023, rs72626237 , rs200917939
<i>CPT2</i>	rs2229291 (F352C), rs1799821 (V368I), rs1799822 (M647V)	
<i>CRAT</i>	rs17459086 (A603P), rs2228304 (S118S), новый (9: 131866581) (S99F)	rs2229419, rs3780691

Примечание. Полу жирным отмечены несинонимичные замены. В скобках приводятся аминокислотные замены. Сцепленные полиморфные варианты (в строках) подчеркнуты. Для сцепленных вариантов по локусам rs470117, rs8142477 и rs3213445 гена *CPT1B* выявлены гаплотипы CCC и TGT; по локусам rs11881828, rs72626236 и rs72626237 гена *CPT1C* — гаплотипы GAG и AGA; по локусам rs17459086 и rs3780691 гена *CRAT* — гаплотипы GC и CT. Сведения приводятся по работе [6]

вследствие замен аминокислот, показало, что замена S99F может быть классифицирована как патогенная (ее индекс равен 0,994).

Заметим, что эта же мутация была обнаружена ранее у канадских эскимосов [6]. Но если у канадских эскимосов частота замены S99F составила всего 2 %, то у коряков ее частота — 42 %, у чукчей — 30 % и у эвенков — 7,1 %. Однако к этим оценкам нужно относиться пока осторожно, так как исследованные выборки коренного населения Сибири невелики.

К числу патогенных вариантов полиморфизма (с индексом PolyPhen-2, равным 1,0) относится «арктический» вариант гена *CPT1A* (замена в локусе rs80356779). Этот вариант чаще всего выявляется в популяциях Северо-Восточной Азии: 66 % — у коряков, 56 % — у чукчей и 30 % — у эвенов [7]. В единичных случаях этот вариант гена был обнаружен у эвенков Центральной Сибири (частота 1 %) [7], долган и нганасан Таймыра (частота — 0,9 %) [8]. В популяциях эскимосов Аляски, Канады и Гренландии частота «арктического» варианта составляет более 70 % [6, 9, 10]. Предполагается, что этот вариант полиморфизма возник у предков эскимосов в результате адаптации к диете, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами [3, 7]. Фермент *CPT1A* является одним из ключевых элементов транспорта жирных кислот в митохондриальный матрикс для их последующего бета-окисления. Появление «арктического» варианта гена *CPT1A* приводит к понижению активности этого фермента, что можно рассматривать в качестве приспособительной реакции коренного населения Крайнего Севера к традиционной диете [11]. По-

ниженная активность *CPT1A*, по-видимому, защищает от сверхпродукции кетоновых тел. У эскимосов высокая частота «арктического» варианта гена *CPT1A* ассоциируется также с повышенным содержанием липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина A1 в плазме крови и уменьшением степени ожирения [9, 10]. Однако среди гомозиготных носителей «арктического» варианта выявляются случаи заболеваний, связанных с дефицитом фермента *CPT1A* и, как следствие, с гипокетонной гипогликемией и синдромом внезапной детской смерти [11].

Третий вариант несинонимичного полиморфизма — замена в локусе rs763273578 гена *CPT1C* (T740A) — обнаружен только у чукчей и коряков (с частотой 20 и 10,5 % соответственно) и не может быть отнесен к категории патогенных вариантов (индекс PolyPhen-2 равен 0,003). Этот вариант полиморфизма не был выявлен у канадских эскимосов (согласно [6]), но, по данным базы экзомного полиморфизма ExAC (<http://exac.broadinstitute.org>), он имеется у финнов (частота — 0,03 %) и у населения Восточной Азии (частота — 0,01 %). О функциональных последствиях этой мутации пока ничего не известно.

В работе Zhou et al. [6] отмечалось, что у канадских эскимосов, как и в восточноазиатских популяциях в целом, некоторые варианты генов карнитин-ацилтрансфераз сцеплены, поскольку находятся в гапблоках. Так, эти авторы обнаружили, что локусы rs470117, rs8142477 и rs3213445 гена *CPT1B* расположены в гапблоке длиной 8 тыс. п. н.; локусы rs2229291 и rs1799821 гена *CPT2* находятся в гапблоке длиной 1 тыс. п. н. Как видно из табл. 2, в популяциях коренного населения

Сибири также имеется гаплоглок в гене *CPT1B*. Кроме этого, в гене *CPT1C* наблюдается сцепление между вариантами полиморфизма в расположенных на небольшом расстоянии друг от друга (77 п. н.) локусах rs11881828, rs72626236 и rs72626237. В гене *CRAT* полностью сцеплены варианты полиморфизма в локусах rs17459086 и rs3780691, расположенных на расстоянии примерно 13 тыс. п. н. друг от друга, что указывает на наличие в этом гене протяженного гаплоглока.

Исследование показало, что нельзя утверждать, что у коренного населения Северо-Востока Азии (у эскимосов, чукчей, коряков), традиционно потребляющего жирную пищу, наблюдается повышенный груз несинонимичных замен в генах метаболизма жирных кислот, как это сделали, например, Zhou et al. [6] в исследовании канадских эскимосов. Нами зарегистрированы, как отмечалось выше, только три мутации в локусах rs80356779 гена *CPT1A*, rs763273578 гена *CPT1C* и в новом полиморфном локусе гена *CRAT* (аминокислотная замена S99F). Замена S99F интересна тем, что она находится в сайте сплайсинга и предположительно может приводить к повреждению кодируемого фермента CgAT и, соответственно, к карнитин-ацетилтрансферазному дефициту [6]. Известно, что у мышей CgAT является модулятором глюкозного гомеостаза и метаболической гибкости [12]. Однако связано ли появление этой мутации с метаболическими изменениями у коренного населения Крайнего Севера, пока неясно. Эта мутация распространена в основном среди коряков, эскимосов и чукчей, у которых наблюдается также дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы I вследствие «арктической» замены в гене *CPT1A*. Вполне возможно, что первоначально мутация в гене *CRAT* возникла среди носителей «арктической» мутации в гене *CPT1A*, так как в восьми из десяти случаев наблюдается ассоциация указанных полиморфизмов в генах *CRAT* и *CPT1A*. По всей видимости, и у эскимосов из работы Zhou et al. [6] присутствовала такая же ассоциация, поскольку частота «арктического» варианта гена *CPT1A* у эскимосов из этого исследования составляет 95,5 %.

Ранее предполагалось, что распространенность некоторых гаплотипов генов карнитин-ацетилтрансфераз может иметь адаптивное значение для канадских эскимосов [6]. Так, в отношении присутствующего у эскимосов гаплотипа, основанного на вариантах полиморфизма в локусах rs470117, rs8142477 и rs3213445 гена *CPT1B*, было высказано предположение о его причастности к регуляции сна в условиях полярной ночи [6]. Эта гипотеза возникла вследствие того, что у японцев была выявлена ассоциация варианта полиморфизма в локусе rs5770917, расположенном на указанном выше гаплотипе, и ассоциация варианта полиморфизма и нарколепсии [13]. В отношении несинонимичных замен в локусах rs2229291 (F352C) и rs1799821 (V368I) гена *CPT2* высказывалось предположение об их связи с энергетическим метабо-

лизмом [6, 14]. Кроме этого, замена F352C была обнаружена ранее в эскимосской семье, характеризующейся дефицитом карнитин-пальмитоилтрансферазы II [11]. Однако указанные варианты полиморфизма (и для гена *CPT1B*, и для гена *CPT2*) распространены во многих сибирских популяциях, и поэтому, по всей видимости, нельзя утверждать, что они имеют особую селективную ценность на Крайнем Северо-Востоке Азии.

Проведенное исследование показывает, что экзотный полиморфизм является богатым источником информации об адаптивных изменениях генофондов популяций, особенно тех из них, которые длительное время проживают в суровых климатических условиях Крайнего Севера. Особенности традиционной диеты эскимосов, чукчей и коряков наложили отпечаток на структуру генов, связанных с метаболизмом жирных кислот, в изобилии присутствующих в жире ластоногих и китов. Исследование генов карнитин-ацетилтрансфераз у коренного населения Сибири подтверждает эту идею. В связи с долговременной адаптацией эскимосов, чукчей и коряков к климату Крайнего Севера и «арктической» диете интересно также, что в экзомах представителей этих народов возникли новые варианты полиморфизма в различных генах, отвечающих за энергетический метаболизм и липидный обмен. Помимо отмеченного выше варианта S99F гена *CRAT*, нами обнаружен еще ряд несинонимичных замен, отсутствующих в базах данных о геномном полиморфизме (dbSNP, 1000 Genomes Browser, ExAC), но довольно часто встречающихся у представителей коренного населения Северо-Востока Азии. Это новые варианты экзотного полиморфизма в генах *GK2*, *ABHD6*, *NCOA2*, *OSPL3*, *LRP10*, *TTN*, *PTTG2* (табл. 3). Кодируемые этими генами ферменты связаны с метаболизмом липидов и термогенезом. Так, моноацилглицерол-липаза (ген *ABHD6*), содержащаяся в эпителиальных клетках тонкого кишечника, участвует в деградации триацилглицерола и расщепляет 2-моноацилглицерол на глицерин и жирную кислоту. Однако известно, что повреждения этого фермента могут привести к усилению канцерогенеза, особенно при потреблении пищи, обогащенной жирными кислотами [15]. Глицеролкиназа 2 (ген *GK2*) осуществляет фосфорилирование образовавшегося вследствие липолиза глицерина до глицерол-3-фосфата, используя энергию АТФ. Оксистеролсвязывающий белок (ген *OSBPL3*) участвует не только в метаболизме липидов клетки и транспорте стеролов, но и в различных клеточных процессах, требующих «липидных сигналов» [16]. Например, известно, что оксистеролсвязывающий белок взаимодействует с виментиновыми промежуточными филаментами, участвуя тем самым в формировании актинового цитоскелета [17].

Таким образом, новые варианты экзотного полиморфизма, обнаруженные у коренного населения Северо-Восточной Азии, могут быть задействованы в различных

Таблица 3

Новые варианты несинонимичных замен в генах липидного и энергетического обмена, выявленные только среди коренного населения Северо-Восточной Азии

Novel variants of non-synonymous substitutions in genes of lipid and energetic exchange, revealed only among aboriginal peoples of North-East Asia

Хр	Ген	Позиция	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Индекс патогенности	Распространенность в Северо-Восточной Азии
4	<i>GK2</i>	80328082	C → G	D425H	1,0	Чукчи (3), коряки (5)
3	<i>ABHD6</i>	58279323	A → G	D282G	1,0	Коряки (6), эскимосы (1)
7	<i>OSBPL3</i>	24902883	T → A	E269V	0,999	Коряки (6)
2	<i>TTN</i>	179463553	G → A	R18962W	1,0	Эскимосы (1), чукчи (1), коряки (5)
14	<i>LRP10</i>	23346015	G → T	E514D	0,993	Чукчи (1), коряки (2)
8	<i>NCOA2</i>	71068306	T → C	K765R	1,0	Коряки (2)
4	<i>PTTG2</i>	37962545	C → T	P164S	1,0	Коряки (2)

Примечание. Хр — хромосома. Индекс патогенности приводится согласно результатам анализа с помощью программы PolyPhen-2. В скобках указано количество индивидуумов, у которых выявлены новые варианты несинонимичных замен. Общее число обследованных представителей коренного населения Северо-Восточной Азии составило 28 человек: 4 эскимоса, 5 чукчей и 19 коряков

генных сетях, не только связанных с метаболизмом жирных кислот. Поэтому проведенная работа мотивирует исследователей на дальнейшие поиски биохимических и физиологических аспектов фенотипических проявлений геномных мутаций в зависимости от условий внешней среды и от рационов питания коренного населения Крайнего Севера.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований президиума РАН «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации». Авторы благодарны докторам Т. Кивисилд (Т. Kivisild) и Ф. Клементе (F. Clemente) (Кембриджский университет, Англия) за помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

- Jogl G, Hsiao YS, Tong L. Structure and function of carnitine acyltransferases. *Annals of New York Academy of Sciences*. 2004;1033:17-29. doi: 10.1196/annals.1320.002.
- Van der Leij FR, Huijckman NC, Boomsma C, et al. Genomics of the human carnitine acyltransferase genes. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2000;71:139-53. doi: 10.1006/mgme.2000.3055.
- Clemente FJ, Cardona A, Inchley CE, et al. A selective sweep on a deleterious mutation in the *CPT1A* gene in Arctic populations. *American Journal of Human Genetics*. 2014;95(5):584-589. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.09.016.
- Pagani L, Lawson DJ, Jagoda E, et al. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia. *Nature*. 2016;538:238-242. doi: 10.1038/nature19792.
- Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics*. 2013;7, Unit 7.20. doi: 10.1002/0471142905.hg0720s76.
- Zhou S, Xiong L, Xie P, et al. Increased missense mutation burden of fatty acid metabolism related genes in Nunavik Inuit population. *PLoS ONE*. 2015;10: e0128255. doi: 10.1371/journal.pone.0128255.
- Малярчук 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. — № 20. — 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):571-575. (In Russ.)]. doi: 10.18699/VJ16.130.
- Smolnikova MV, Tereshchenko SY, Freidin MB. The “Arctic variant” specific mutation P479L in *CPT1A* gene predisposing to carnitine palmitoyltransferase-1A deficiency in two Russian far north aboriginal populations: A retrospective genotyping of newborn screening cards. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;114:341. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.12.308.
- Lemas DJ, Wiener HW, O'Brien DM, et al. Genetic polymorphisms in carnitine palmitoyltransferase 1A gene are associated with variation in body composition and fasting lipid traits in Yup'ik Eskimos. *Journal of Lipid Research*. 2012;53:175-184. doi: 10.1194/jlr.P018952.
- Rajakumar C, Ban MR, Cao H, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1A polymorphism P479L is common in Greenland Inuit and is associated with elevated

- plasma apolipoprotein A-I. *Journal of Lipid Research*. 2009;50:1223-1228. doi: 10.1194/jlr.P900001-JLR200.
11. Greenberg CR, Dilling LA, Thompson GR, et al. The paradox of the carnitine palmitoyltransferase type Ia P479L variant in Canadian Aboriginal populations. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;96:201-207. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.12.018.
 12. Muoio DM, Noland RC, Kovalik JP, et al. Muscle-specific deletion of carnitine acetyltransferase compromises glucose tolerance and metabolic flexibility. *Cell Metabolism*. 2012;15:764-777. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.005.
 13. Miyagawa T, Kawashima M, Nishida N, et al. Variant between *CPT1B* and *CHKB* associated with susceptibility to narcolepsy. *Nature Genetics*. 2008;40:1324-8. doi: 10.1038/ng.231.
 14. Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, et al. Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. *FEBS Letters*. 2005;579:2040-2044. doi: 10.1016/j.febslet.2005.02.050.
 15. Nomura DK, Long JZ, Niessen S, et al. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. *Cell*. 2010;140:49-61. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.027.
 16. Weber-Boyvat M, Zhong W, Yan D, Olkkonen VM. Oxysterol-binding proteins: functions in cell regulation beyond lipid metabolism. *Biochemical Pharmacology*. 2013;86:89-95. doi: 10.1016/j.bcp.2013.02.016.
 17. Wang C, JeBailey L, Ridgway ND. Oxysterol-binding-protein (OSBP)-related protein 4 binds 25-hydroxycholesterol and interacts with vimentin intermediate filaments. *Biochemical Journal*. 2002;361:461-472. PMID: PMC1222328.

✿ Информация об авторах

Борис Аркадьевич Малярчук — д-р биол. наук, заведующий лабораторией генетики. ФГБУН «Институт биологических проблем Севера» Дальневосточного отделения РАН, Магадан. E-mail: malyarchuk@ibpn.ru.

Мирослава Васильевна Деренко — д-р биол. наук, главный научный сотрудник лаборатории генетики. ФГБУН «Институт биологических проблем Севера» Дальневосточного отделения РАН, Магадан. E-mail: mderenko@mail.ru.

✿ Information about the authors

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

Miroslava V. Derenko — Doctor Sci. Biol., Principal Researcher of Genetics Laboratory. Institute of Biological Problems of the North FEB RAS, Magadan, Russia. E-mail: mderenko@mail.ru.