



БИОЛОГИЧЕСКАЯ АНТРОПОЛОГИЯ

Козлов А.И.^{1, 2, 3)}, Вершубская Г.Г.¹⁾, Малярчук Б.А.⁴⁾, Нагорная Е.Г.⁵⁾,
Парфентьева О.И.⁶⁾, Балановская Е.В.³⁾

¹⁾ МГУ имени М.В.Ломоносова, НИИ и Музей антропологии,
ул. Моховая, д. 11, Москва, 125009, Россия;

²⁾ Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики,
Международная лаборатория исследований социальной интеграции,
ул. Мясницкая, д.11, каб.529, Москва, 101000, Россия

³⁾ Медико-генетический научный центр, 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1.

⁴⁾ ФГБУН «Институт биологических проблем Севера» ДВО РАН, 685000, Магадан, Россия

⁵⁾ Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики,
факультет географии и геоинформационных технологий,
Мясницкая ул., 20, Москва, 101000, Россия

⁶⁾ ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина ФМБА,
Лаборатория молекулярной генетики человека,
ул. Малая Пироговская, д. 1а, Москва, 119435, Россия

ВАРИАбельность ГЕНОВ РАЗОБЩАЮЩИХ БЕЛКОВ *UCP1* И *UCP3* В СВЯЗИ С КЛИМАТОМ В ПОПУЛЯЦИЯХ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Введение. Рядом исследований была показана связь работы генов, регулирующих действие разобщающих белков человека (*UCP*) с климатическими факторами. Однако внутри- и межпопуляционное разнообразие распределения аллельных частот и генотипов *UCP1* и *UCP3* на территории России изучено недостаточно. Цель работы – на материале населения северо-восточной территории России исследовать внутри- и межэтническую вариабельность генетических детерминант активности разобщающих белков *UCP1* и *UCP3* и оценить связь распределения генных частот с климатическими характеристиками локализации популяций.

Материалы и методы. Проведено генотипирование образцов биоматериалов 1698 индивидов, представляющих 22 группы населения Европейской России, Сибири и Дальнего Востока РФ. Собрана информация о комплексе географических и климатических (за период с 1940 по 2023 год) характеристик мест сбора образцов.

Результаты и обсуждение. Распределение вариантов генетических детерминант активности разобщающих белков *UCP1*, *UCP3* проявляет связь с суровостью природных условий. Построены три регрессионных модели, где зависимыми переменными являлись частоты аллелей, а предикторами – климатические характеристики. Модели статистически значимы ($p < 0,05$ во всех случаях) и объясняют 39%, 36% и 64% изменчивости частот аллелей *UCP1* (*rs6536991*, *rs1800592*) и *UCP3* (*rs1800849*) соответственно. Это подтверждает адаптивность генов *UCP* в коренном населении Северной Евразии.

Заключение. Полученные данные согласуются с материалами научных публикаций и существенно их дополняют. Мы установили, что частоты аллелей и генотипов *UCP1* (*rs6536991*, *rs1800592*) и *UCP3* (*rs1800849*) указывают на связь с географической широтой, высотой над уровнем моря и суровостью природных условий: количеством осадков, контрастностью климата, индексом «суровости климата» Бодмана. Для лучшего понимания факторов, влияющих на формирование вариабельности генов *UCP*, необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа этнических и территориальных групп.

Ключевые слова: коренное население Сибири; средовые воздействия; генетическая изменчивость; разобщающие белки; *rs6536991* (*UCP1*); *rs1800592* (*UCP1*); *rs1800849* (*UCP3*)

DOI: 10.55959/MSU2074-8132-24-3-7

Введение

Характерное для млекопитающих и человека повышение температуры тела в ответ на низкие температуры среды обитания или ситуационное охлаждение достигается разными путями. Помимо сократительного термогенеза, то есть выделения тепла за счёт работы мышц, в ряде случаев оказывается задействованным и механизм несократительного термогенеза. Он связан с активацией бурой и бежевой жировой ткани, в адипоцитах которой содержатся белки-транспортеры (uncoupling proteins – UCPs). Они обеспечивают перенос протонов через внутреннюю мембрану митохондрий, за счет чего энергия протонного градиента рассеивается с образованием дополнительного тепла [Trayhurn, 2017]. Явление несократительного термогенеза привлекает всё большее внимание специалистов, занимающихся адаптацией человека к воздействию широкого круга абиотических факторов – температуре окружающей среды, физическим нагрузкам, характеру питания и т.д. [Сонькин с соавт., 2010; Козлов с соавт., 2020; Козлов с соавт., 2023; Oliveira et al., 2016; Saito et al., 2020].

В организме млекопитающих разобщающие белки встречаются в различных тканях и органах. Название UCP1 получили белки, открытые при исследовании бурой жировой ткани (позже их обнаружили и в бежевой жировой ткани). Белок UCP3 был также выделен из митохондрий бурой жировой ткани, а затем из клеток скелетной мускулатуры. Гены, кодирующие UCP1 и UCP3, расположены соответственно в 4 и 11 хромосомах. Согласно экспериментам на лабораторных животных, при нокауте этих генов мыши хуже переносят условия, отклоняющиеся от термонейтральных. Восстановление и оверэкспрессия этих генов ассоциирована с усилением теплопродукции и основного обмена.

Предполагается, что на уровень экспрессии гена *UCP1* может влиять замена аденина на гуанин (A→G) в локусе rs6536991, расположенном в интроне 3 этого гена, но лучше изучен однонуклеотидный полиморфизм в регуляторном участке в позиции -3826A/G (rs1800592) [Esterbauer et al., 1998]. Анализ фенотипических проявлений показал, что носители предкового аллеля А в локусе rs1800592 гена *UCP1* (он обнаружен и у мартишкообразных обезьян, и у человека) характеризуются повышенной эффективностью несократительного термогенеза по сравнению с носителями эволюционно более

позднего, встречающегося только у человека, аллеля G [Oppert et al., 1994; Jia et al., 2010; Brondani et al., 2012; Nishimura et al., 2017].

Функция белка UCP3, по-видимому, не сводится к регуляции энергетического обмена. В частности, трансгенные мыши с нокаутом гена *UCP3* имеют нормальную скорость метаболизма, а экспрессия *UCP3* (и количество белка UCP3) повышается при голодании, то есть состоянии, которое должно ослаблять расход энергии [Schrauwen, Hesselink, 2002]. Кроме этого, в условиях холода установлена корреляция между уровнями экспрессии генов *UCP3* и *UCP1*, что указывает на участие UCP3 в термогенезе при наличии UCP1 в бурой жировой ткани мышцей [Hilse et al., 2016].

Можно полагать, что разобщающие белки играли важную роль в процессах адаптации человека к условиям среды внетропических регионов. Это подтверждается, в частности, свидетельствами о том, что носительство различных генотипов *UCP1* и *UCP3* в древних и близких к современности популяциях находилось под давлением отбора, в результате чего географическое распределение некоторых вариантов генов разобщающих белков проявляет ассоциации с климатическими характеристиками региона [Козлов с соавт., 2023; Hancock et al., 2011; Raghavan et al., 2015; Nishimura et al., 2017; Bhopal, 2019; Sellayah, 2019; Nikanorova et al., 2021, 2022; Watanabe et al., 2021].

При этом следует признать, что вопросы генгеографии и экологической приуроченности разобщающих белков человека скорее поставлены, чем решены.

Большая часть известных нам публикаций построена на сравнении распределений альтернативных и предковых аллелей генов *UCP* в группах, проживающих в климатически контрастных регионах. Выявленные различия в наиболее общем виде позволяют констатировать связь распределения аллельных частот и генотипов *UCP1* и *UCP3* с климатическими факторами, но актуальной задачей остаётся накопление популяционных данных, позволяющих оценить внутри- и межпопуляционное разнообразие различных этно-территориальных групп народонаселения России. Неясны уровни ассоциированности частот рассматриваемых аллелей и генотипов с отдельными климатическими характеристиками – не только температурой, но и высотой над уровнем моря, количеством осадков, интегральными показателями «суровости» климата.

Исходя из этого, цель нашего исследования: на материале населения крупного географического региона – северо-восточной территории России – исследовать внутри- и межэтническую вариабельность генетических детерминант активности разобщающих белков UCP1 и UCP3 и оценить связь распределения их генных частот с климатическими характеристиками локализации популяций.

Материалы и методы

Результаты основаны на материалах обследований 1698 представителей 19 этнических и этнотерриториальных групп населения Сибири и Дальнего Востока РФ, а также трёх популяций Европейской России (русские, коми-пермяки, коми-ижемцы), необходимых для оценки масштаба общей изменчивости.

Основная часть материала предоставлена Биобанком Северной Евразии. Образцы собраны от неродственных между собой индивидов, которые в трех поколениях (включая бабушек и дедов) относили себя к данной этнической группе и происходят из одной популяции. Сбор биологических образцов проводился на основе добровольного участия и письменного информированного согласия под контролем Этических комиссий Медико-генетического научного центра (г. Москва) и Института биологических проблем Севера ДВО РАН (ИБПС ДВО РАН) (г. Магадан).

Выделение ДНК из венозной крови проведено методом фенол-хлороформной экстракции с использованием протеиназы К. Генотипирование образцов ДНК проведено с использованием биочипа Infinium iSelect HD Custom BeadChip (Illumina, США) на платформе iScan (Illumina, США). Использовался кастомный биочип индивидуального дизайна, включивший маркеры генов UCP1 и UCP3. Значения частот аллелей rs6536991-A и rs1800592-A (UCP1), а также rs1800849-T (UCP3) рассчитаны для каждой популяции с помощью программного обеспечения PLINK. Генотипирование образцов ДНК шорцев, алтайцев, бурят, западных эвенков, эвенков, чукчей и эскимосов из коллекции ИБПС ДВО РАН проводили, как описано ранее [Cardona et al., 2014], с помощью биочипа Illumina OmniExpress Bead Chips. Фильтрация данных и проверка их качества были выполнены в PLINK. Частоты приведены с доверительным интервалом (сокращение в тексте – ДИ).

Из образцов биоматериалов из коллекции НИИ и Музея антропологии МГУ хантов, манси, ненцев и шорцев ДНК выделяли с помощью наборов GeneJet Genomic DNA Purification Kit (ThermoFisher, США). Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000C, генотипирование проводили полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе ПЦР Bio-Rad CFX96 Touch.

Привлечены также данные опубликованных результатов молекулярно-генетических исследований выборки коми-ижемцев и коми-пермяков [Козлов с соавт., 2020] и алтайцев [Роккина с соавт., 2021].

Методические отличия между проводившимся в различных лабораториях анализом образцов несущественны, поскольку и ПЦР в реальном времени, и генотипирование на биочипах являются высоко надежными технологиями. Это подтверждается и хорошей согласованностью полученных частот аллелей.

Поскольку провести типирование по рассматриваемым в настоящей публикации аллелям удалось не во всех случаях, объём выборки для каждого гена-детерминанта приводится в соответствующих разделах работы.

Климатогеографические характеристики регионов проживания групп представлены в таблице 1. Основным критерий порядкового расположения и нумерации выборок в таблице – географическая долгота центров сбора образцов. Однако, чтобы облегчить читателю ориентацию в графических материалах, в ряде случаев «географический» принцип нумерации был нарушен и близкие порядковые номера присваивались этнически родственным группам.

Локализация генетических данных производилась по координатам населенных пунктов, в которых производился сбор образцов.

Информация о высоте над уровнем моря и среднегодовой влажности получена из массива данных WorldClim 2.1 [Fick, Hijmans, 2017], значения среднемесячных температур на высоте 2 м и скорость ветра на высоте 10 м за период с 1940 по 2023 год – по материалам реанализа ERA5 [Hersbach et al., 2023]. Первичные материалы обрабатывались в программном обеспечении ArcGIS Pro. На первом этапе они трансформировались в grid-формат растровых данных, а затем значения температуры и скорости ветра присваивались соответствующим точкам с помощью инструмента Extract Values to Points (Spatial Analyst).

Таблица 1. Климато-географические характеристики регионов проживания групп
Table 1. Climatological and geographical characteristics for sample collection localities

N	Этническая группа	Географические координаты		Высота над уровнем моря, м	Осадки, мм/год	Температура воздуха, °С			Индекс Бодмана	
		°ВД	°СШ			Средне-годовая	Теплого месяца	Холодного месяца	Средне-годовой	Холодного месяца
1	Русские	34,59	57,22	201	641	4,25	18,06	-19,49	1,77	3,29
2	Коми-пермяки	54,85	59,60	138	565	1,37	18,57	-25,12	1,85	3,40
3	Коми-ижемцы	54,00	65,00	38	570	-1,51	15,53	-28,40	2,09	3,92
4	Манси	63,00	63,00	44	519	-2,17	17,33	-32,57	2,08	3,77
5	Ханты	65,00	64,00	31	527	-3,31	16,19	-34,47	2,51	4,32
6	Ненцы лесные	66,00	65,00	2	497	-4,38	14,18	-35,41	3,37	4,86
7	Ненцы ямальские	70,75	67,00	5	397	-7,05	11,38	-32,29	4,34	5,56
8	Алтайцы	84,75	51,00	1045	571	0,46	14,87	-20,90	1,83	2,99
9	Шорцы	87,50	53,50	480	689	1,71	20,01	-22,91	1,65	3,03
10	Эвенки западные	100,21	64,28	168	369	-9,33	13,54	-39,84	2,22	3,66
11	Эвенки забайкальские	118,20	56,90	713	372	-7,33	13,08	-32,09	2,06	3,67
12	Эвенки приохотские	135,30	57,40	472	469	-7,73	15,57	-32,71	2,14	3,79
13	Буряты	109,75	52,00	663	326	-2,19	16,91	-29,72	1,86	3,28
14	Монголы	102,04	47,91	1100	313	-0,37	15,34	-22,21	1,87	3,18
15	Якуты	125,00	63,00	222	277	-10,33	15,98	-36,12	2,35	4,27
16	Нанайцы	136,63	50,08	36	600	-1,02	19,50	-21,24	1,85	3,33
17	Ульчи	139,00	49,00	889	872	-2,63	15,87	-24,38	1,96	3,17
18	Нивхи	140,25	52,85	111	582	-2,14	15,87	-20,75	1,91	3,37
19	Эвены	151,17	62,30	437	356	-9,77	12,87	-32,95	2,12	3,15
20	Коряки	166,87	61,97	69	412	-7,33	10,49	-26,73	2,51	3,81
21	Эскимосы	173,00	64,50	72	651	-5,51	8,50	-24,14	2,65	3,78
22	Чукчи	176,76	65,18	9	339	-8,27	5,69	-28,96	2,99	4,84

Для оценки суровости климатических условий для самого холодного месяца года и года в целом (среднегодовой) рассчитывались значения индекса Бодмана по формуле:

$$S = (1 - 0,04T) * (1 + 0,272v),$$

где S – степень суровости погоды в баллах, T – показатель температуры в °С на высоте 2 м, а v – скорость ветра в метрах за соответствующий период [Тупов с соавт., 2023].

Расчет и последующая обработка результатов осуществлялись при помощи программы Statistica 8.0. Заключение о достоверности различий принималось на уровне значимости $p < 0,05$. Для межгрупповых сравнений частот аллелей и генотипов использовался метод χ^2 с поправкой на максимальное правдоподобие.

Результаты

Частоты аллелей и генотипов *UCP1* (rs6536991, rs1800592) и *UCP3* (rs1800849) приведены в таблице 2. В большинстве случаев различия в частотах аллелей или генотипов между локальными группами представителей одной этнической группы оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$), что позволило объединить данные и сформировать более объёмные выборки. Исключением стали группы ямальских и лесных ненцев, выборки которых достоверно ($p = 0,074$) различаются по распределению частот генотипов *UCP1* (rs1800592), а также этноареальные группы эвенков. Выборка западных эвенков отличается от забайкальских

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов *UCP1* (rs653699, rs1800592), *UCP3* (rs1800849) в выборках
 Table 2. Allele and genotype frequencies for *UCP1* (rs653699, rs1800592) and *UCP3* (rs1800849) genes in study groups

Анализируемые показатели	Частоты аллелей и генотипов																					
	<i>UCP1</i> rs653699						<i>UCP1</i> rs1800592						<i>UCP3</i> rs1800849									
	n	A	G	AA	AG	GG	n	A	G	AA	AG	GG	n	T	C	TT	TC	CC				
N Этнические группы																						
1 Русские	137	0,77	0,23	0,56	0,41	0,03	140	0,70	0,30	0,51	0,39	0,10	151	0,32	0,68	0,07	0,51	0,42				
2 Коми-пермяки	88	0,78	0,22	0,58	0,40	0,02	150	0,76	0,24	0,59	0,35	0,06	88	0,38	0,63	0,13	0,5	0,38				
3 Коми-ижемцы	--	--	--	--	--	--	69	0,81	0,19	0,67	0,29	0,04	--	--	--	--	--	--				
4 Манси	--	--	--	--	--	--	45	0,77	0,23	0,60	0,33	0,07	45	0,42	0,58	0,22	0,4	0,38				
5 Ханты	--	--	--	--	--	--	87	0,83	0,17	0,68	0,30	0,023	87	0,37	0,63	0,14	0,46	0,4				
6 Ненцы лесные	21	0,86	0,14	0,76	0,19	0,05	21	0,79	0,21	0,57	0,43	0,00	21	0,43	0,57	0,19	0,48	0,33				
7 Ненцы ямальские	--	--	--	--	--	--	108	0,82	0,18	0,70	0,23	0,07	111	0,45	0,55	0,20	0,50	0,31				
8 Алтайцы	12	0,71	0,29	0,50	0,42	0,08	110	0,65	0,35	0,48	0,33	0,19	110	0,37	0,63	0,10	0,49	0,41				
9 Шорцы	39	0,81	0,19	0,67	0,28	0,05	34	0,62	0,38	0,32	0,59	0,09	34	0,18	0,82	0,03	0,29	0,68				
10 Эвенки западные	24	0,83	0,17	0,67	0,33	0,00	--	--	--	--	--	--	13	0,38	0,62	0,08	0,62	0,31				
11 Эвенки забайкальские	50	0,66	0,34	0,46	0,40	0,14	51	0,59	0,41	0,41	0,35	0,24	51	0,46	0,54	0,29	0,33	0,37				
12 Эвенки приохотские	66	0,66	0,34	0,46	0,41	0,14	69	0,54	0,46	0,32	0,45	0,23	70	0,41	0,59	0,2	0,43	0,37				
13 Буряты	56	0,78	0,22	0,57	0,41	0,02	33	0,55	0,46	0,30	0,49	0,21	58	0,34	0,66	0,17	0,33	0,5				
14 Монголы	159	0,79	0,21	0,63	0,32	0,05	160	0,55	0,45	0,28	0,54	0,18	158	0,35	0,65	0,09	0,51	0,39				
15 Якуты	61	0,76	0,24	0,54	0,44	0,02	39	0,65	0,35	0,44	0,44	0,13	41	0,52	0,48	0,22	0,61	0,17				
16 Нанайцы	120	0,80	0,20	0,65	0,29	0,06	120	0,51	0,49	0,28	0,48	0,25	122	0,32	0,68	0,12	0,39	0,49				
17 Ульчи	25	0,82	0,18	0,68	0,28	0,04	25	0,40	0,60	0,24	0,32	0,44	25	0,16	0,84	0,04	0,24	0,72				
18 Нивхи	27	0,85	0,15	0,70	0,30	0,00	27	0,39	0,61	0,19	0,41	0,41	27	0,24	0,76	0,04	0,41	0,56				
19 Эвены	109	0,75	0,25	0,56	0,38	0,06	85	0,60	0,40	0,34	0,52	0,14	88	0,4	0,6	0,16	0,49	0,35				
20 Коряки	105	0,96	0,04	0,91	0,09	0,00	80	0,53	0,48	0,30	0,45	0,25	98	0,58	0,42	0,34	0,49	0,17				
21 Эскимосы	19	0,87	0,13	0,74	0,26	0,00	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--				
22 Чукчи	72	0,90	0,10	0,81	0,19	0,00	58	0,56	0,44	0,35	0,43	0,22	60	0,52	0,48	0,25	0,53	0,22				

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена (Rsp) частот аллелей A*UCP1 и T*UCP3 и климато-географических характеристик
Table 3. Spearman correlation coefficients (Rsp) between A*UCP1 and T*UCP3 allele frequencies and climate-geographical characteristics

Анализируемый показатель	Частота аллелей в выборках								
	UCP1 rs6536991-A			UCP1 rs1800592-A			UCP3 rs1800849-T		
	n	Rsp	p	n	Rsp	p	n	Rsp	p
Географическая широта (°СШ)	18	0,34	0,168	20	0,68	0,001	20	0,70	0,001
Высота над уровнем моря, м	18	-0,65	0,004	20	-0,44	0,053	20	-0,38	0,098
Среднегодовое количество осадков, мм	18	0,20	0,423	20	-0,05	0,835	20	-0,66	0,002
Среднегодовая температура, °С	18	-0,05	0,836	20	0,09	0,715	20	-0,70	0,001
Температура самого холодного месяца, °С	18	0,08	0,742	20	-0,43	0,058	20	-0,61	0,004
Температура самого теплого месяца, °С	18	-0,31	0,213	20	0,03	0,890	20	-0,64	0,002
Разница температур теплых и холодных месяцев	18	-0,36	0,147	20	0,48	0,034	20	0,30	0,198
Инд. Бодмана среднегодовой	18	0,44	0,066	20	0,28	0,238	20	0,74	0,001
Инд. Бодмана самого холодного месяца	18	0,36	0,145	20	0,45	0,049	20	0,74	0,001

Примечания. Высокие уровни значимости выделены: **p<0,05**; **p<0,01**
 Notes. The high levels of significance are highlighted: **p<0,05**; **p<0,01**

и дальневосточных более высокой долей носителей аллеля rs6536991-A гена *UCP1* и распределением генотипов ($p<0,05$).

В таблице 3 представлены парные ранговые корреляции Спирмена (Rsp) частот аллелей rs6536991-A и rs1800592-A гена *UCP1* и аллеля rs1800849-T гена *UCP3* с климато-географическими характеристиками регионов проживания групп.

В таблице 4 приведены значения ранговых корреляций Спирмена (Rsp) популяционных (выборочных) частот гомо- и гетерозигот по предковым аллелям rs6536991-A и rs1800592-A гена *UCP1* и по минорному аллелю rs1800849-T гена *UCP3* с климато-географическими характеристиками регионов.

Обсуждение

Наши данные (табл. 2) согласуются с материалами научных публикаций, уточняя их и распространяя на генофонд коренного населения Сибири и Дальнего Востока России.

В одной из ранних работ, посвящённых проблеме сочетанности частот аллелей генов

UCP с климато-географическими характеристиками среды обитания, отмечалось нарастание частот предкового аллеля *UCP1* -3826A с 25-30% в африканских популяциях до 85% в северных группах [Hancock et al., 2011].

В наших выборках средняя частота носительства аллелей A гена *UCP1* высока: для варианта rs6536991-A она составила 0,79 (95% ДИ 0,78-0,81), для аллеля rs1800592-A – 0,65 (95% ДИ 0,63-0,67). Включённые в наше исследование этнические группы относятся к населению северных регионов Евразии: территория их расселения с юга на север простирается от 48 до 67°СШ (табл. 1), охватывая регионы умеренной, континентальной и арктической климатических зон. Таким образом, наши данные подтверждают и существенно дополняют заключения, сделанные на основе исследования всего трёх выборок: хауса (Камерун), китайцев-хань и итальянцев [Hancock et al., 2011].

То же относится и к частотам аллеля rs1800849-T гена *UCP3*. В наших выборках их средние значения равны 0,39 (95% ДИ 0,37-0,40). Это близко к опубликованным оценкам для

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена (Rsp) частот генотипов AA+AG (UCP1) и TT+TC (UCP3) и климато-географических характеристик
Table 4. Spearman correlation coefficients (Rsp) between genotype AA+AG (UCP1) and TT+TC (UCP3) frequencies, and climatogeographical characteristics

Анализируемый показатель	Частоты генотипов								
	AA+AG UCP1 rs6536991			AA+AG UCP1 rs1800592			TT+TC UCP3 rs1800849		
	n	Rsp	P	n	Rsp	p	n	Rsp	p
Географическая широта (°СШ)	18	0,44	0,068	20	0,61	0,004	20	0,75	0,001
Высота над уровнем моря, м	18	-0,53	0,023	20	-0,43	0,061	20	-0,41	0,076
Среднегодовое количество осадков, мм	18	-0,09	0,720	20	-0,04	0,853	20	-0,68	0,001
Среднегодовая температура, °С	18	-0,21	0,413	20	0,18	0,454	20	-0,75	0,001
Температура самого холодного месяца, °С	18	-0,04	0,879	20	-0,41	0,071	20	-0,64	0,002
Температура самого теплого месяца, °С	18	-0,23	0,367	20	0,15	0,525	20	-0,66	0,001
Разница температур теплых и холодных месяцев	18	-0,22	0,385	20	0,51	0,021	20	0,31	0,179
Инд. Бодмана среднегодовой	18	0,40	0,105	20	0,20	0,396	20	0,75	0,001
Инд. Бодмана самого холодного месяца	18	0,41	0,089	20	0,37	0,107	20	0,69	0,001

Примечания. Высокие уровни значимости выделены: **p<0,05**; **p<0,01**
 Notes. The high levels of significance are highlighted: **p<0,05**; **p<0,01**

популяций Северо-Восточной Сибири 0,45 (95% ДИ 0,42-0,48) и превышает частоты, характерные для населения восточно-азиатских регионов, локализованных южнее территории Монголии: 0,28 (95% ДИ 0,24-0,32) [Stepanov et al., 2017; Nikanorova et al., 2022]. Отметим, что распределение аллелей в локусах rs1800592 (UCP1) и rs1800849 (UCP3) в нашей выборке якутов практически совпадает ($p>0,05$) с результатами, полученными при обследовании более объемной выборки представителей этой этнической группы [Nikanorova et al., 2021].

Как следует из таблиц 3, 4, частоты аллелей и генотипов UCP1 (rs6536991 и rs1800592) и UCP3 (rs1800849) проявляют связь с географическими и климатическими характеристиками регионов проживания обследованных групп.

Частоты аллелей и генотипов UCP1 (rs6536991, rs1800592) в наших выборках коррелируют с географической широтой, высотой над уровнем моря, среднегодовым количеством осад-

ков, контрастностью климата и значениями ветро-холодового индекса Бодмана. В целом, географическая изменчивость детерминант активности разобщающих белков UCP1 проявляет связь с показателями суровости природных условий [Hancock et al., 2011; Nishimura et al., 2017].

Корреляции частот носительства аллельных вариантов UCP3 (rs1800849) с показателями географической широты и температурного режима области локализации групп в наших выборках (табл. 3) отвечают приводимым в публикации [Hancock et al., 2011]. При этом на нашем материале проявилась достоверная связь частот аллеля rs1800849-Т гена UCP3 и включающих его генотипов со среднегодовым количеством осадков, то есть влажностным режимом (табл. 3, 4), что не показали данные А.Хэнкок с соавторами [Hancock et al., 2011].

Для оценки связанности климатических показателей с частотой аллелей генов UCP1 и UCP3 в этнотерриториальных группах проведен

регрессионный анализ. Путем анализа парных корреляций признаков были построены три регрессионных уравнения, где зависимыми (моделируемыми) переменными являлись частоты аллелей, а предикторами - климатические характеристики.

Модели для каждого из рассматриваемых аллелей имеют следующий вид:

$$F1 = 0,803041 + 0,089590 * IBY - 0,004735 * Dt \quad (1)$$

$$F2 = -0,037902 + 0,009276 * Dt - 0,071175 * IBC \quad (2)$$

$$F3 = 0,501428 + 0,000469 * BAP - 0,047418 * IBY \quad (3),$$

где

F1 – частота аллеля rs6536991-A гена *UCP1*;

F2 – частота аллеля rs1800592-A гена *UCP1*;

F3 – частоты аллеля rs1800849-T гена *UCP3*;

IBY – значения индекса Бодмана среднегодовые;

IBC – значения индекса Бодмана для самого холодного месяца;

Dt – разница средних температур самых теплого и холодного месяцев;

BAP – среднегодовое количество осадков.

Модели представляют собой линейные уравнения регрессии, построенные методом наименьших квадратов. Линейность связи переменных предикторов с частотами аллелей была визуально подтверждена диаграммами рассеяния. Остатки моделей распределены нормально, согласно тесту Шапиро-Вилка. Результаты теста Бреуша-Пэгана указывают на гомоскедастичность моделей. Значение статистики Дублина-Ватсона отражает отсутствие значимой автокорреляции остатков в моделях (1) и (3), но не в модели (2), которая может быть улучшена при накоплении данных по большему количеству групп.

Все три модели в целом статистически значимы

$$(1) F(2,15) = 4,8717, p < 0,02343;$$

$$(2) F(2,17) = 4,8578, p < 0,0214;$$

$$(3) F(2,17) = 15,092, p < 0,00017,$$

и объясняют 39%, 36% и 64% изменчивости частот аллелей соответственно.

Заслуживают внимания связи между носительством вариантов гена *UCP1* и высотой локализации группы над уровнем моря (табл. 3, 4). Корреляции абсолютной высоты с частотами аллеля rs6536991-A и генотипов AA+AG статистически значимы (соответственно, $R_{sp} = -0,647$, $p = 0,004$ и $R_{sp} = -0,531$, $p = 0,023$). Для аллеля rs1800592-A и гомозигот AA гена *UCP1* корреляции с абсолютной высотой остаются на грани

95-процентной достоверности отличий от нуля (значения соответственно $R_{sp} = -0,439$, $p = 0,053$ и $R_{sp} = -0,426$, $p = 0,061$). К этим результатам следует относиться с осторожностью: поскольку генотип rs1800592-GG гена *UCP1* сравнительно редок, вычисленные корреляции частот гомо- и гетерозиготности по аллелю rs1800592-A гена *UCP1* с показателями абсолютной высоты (как обратные GG) могут быть скорректированы при увеличении объема выборок. К тому же все обследованные нами популяции проживают в регионах с низинным (до 500 метров) или среднегорным рельефом (500-1100 м над ур.м. – табл. 1), где физиологическая реакция организма на влияние парциального давления кислорода практически не проявляется.

Тем не менее, на приведённые данные следует обратить внимание, так как в физиологическом эксперименте, пусть на материалах небольшой выборки ($n=47$), получены данные о различиях в потреблении кислорода (VO_2) носителями различных гаплотипов *UCP1* [Nishimura et al., 2017].

В целом, наши результаты отвечают современным взглядам, согласно которым нарастание активности бурой жировой ткани было адаптивным признаком для обитателей регионов с холодным климатом [Sellayah, 2019].

При этом следует обратить внимание на антропологическую и экологическую специфику включённых в наше исследование популяций. Большинство из них относятся к коренным народам Севера и Дальнего Востока, до недавнего времени практиковавшим близкие по уровню физических нагрузок и характеру питания варианты природопользования, основанные на охоте, рыболовстве и оленеводстве в высокоширотных регионах. Такой образ жизни требовал адаптации не только к суровому климату (на что указывают описанные выше корреляционные связи), но и к составу пищи и её доступности [Krupnik, 1993; Kozlov et al., 2007].

Последний момент особенно важен, поскольку ряд исследователей указывает на возможную связь проявлений несократительного термогенеза с составом пищи [Luan et al., 2001; Brondani et al., 2014; Saito et al., 2020].

Обнаружено, что после приёма жирной пищи стимулируемая охлаждением теплопродукция у гомозиготных по аллелю rs1800592-G гена *UCP1* здоровых детей возрастает меньше, чем у носителей генотипов GA и AA [Nagai et al., 2003, 2007]. Дальнейший поиск показал, что экс-

прессия генов *UCP* влияет на субстрат окисления, регулируя, в числе прочего, метаболизм свободных жирных кислот [Brondani et al., 2014; Oliveira et al., 2016]. Выявлена ассоциация генотипа, включающего аллель rs1800849-T гена *UCP3*, с содержанием общего холестерина и липопротеидов низкой плотности [Salopuro et al., 2009], снижением риска избыточного накопления триглицеридов [Musa et al., 2012]. При этом, согласно результатам, полученным в исследованиях на лабораторных животных, белок *UCP3* задействован в адаптации организма к непродолжительным голодовкам [Bezaire et al., 2001], а уровень экспрессии *UCP3* меняется в ответ на количество потребленных калорий, снижая реакцию на изменения температурных условий [Boss et al., 1998]. Эксперименты на добровольцах выявили общие механизмы регуляции адаптивного термогенеза, обусловленные как умеренной холодовой нагрузкой, так и избыточным поступлением пищи [Wijers et al., 2007].

Чередование гипокалорийных стрессов с периодами обильного поступления продуктов животного происхождения в сочетании с пониженным уровнем общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови характерно для охотников, рыболовов, оленеводов и скотоводов климатически суровых регионов Северной Азии [Krupnik, 1993; Shephard, Rode, 1996; Kozlov et al., 2007]. Согласно представленным в настоящем исследовании данным, эти популяции характеризуются также специфическим в мировом масштабе распределением аллелей и генотипов генов *UCP1* и *UCP3*. Как показано в ряде публикаций, эти гены подвергались давлению отбора, но селективные факторы остаются слабо изученными [Козлов с соавт., 2023]. Возможно, что модели питания населения экологически различных регионов могли внести вклад в межгрупповое разнообразие генетических детерминант разобщающих белков *UCP*.

Заключение

Частоты аллелей и генотипов *UCP1* (rs6536991, rs1800592) и *UCP3* (rs1800849) в популяциях Предуралья, Сибири и Дальнего Востока проявляют связь как с географическими характеристиками (географическая широта, высота над уровнем моря), так и с суровостью природных условий региона (среднегодовое количество осадков, контрастность климата, значения ветро-холодового индекса Бодмана).

Путем анализа парных корреляций признаков были построены три регрессионных уравнения (модели), где зависимыми переменными являлись частоты аллелей, а предикторами - климатические характеристики. Все три модели статистически значимы ($p < 0,05$ во всех случаях) и объясняют 39%, 36% и 64% изменчивости частот аллелей *UCP1* (rs6536991, rs1800592) и *UCP3* (rs1800849) соответственно. Выявленная зависимость частот аллелей с климатическими предикторами подтверждает адаптивность генов *UCP* в коренном населении Северной Евразии.

Дальнейшее выяснение причин межэтнических и внутриэтнических (этноареальных) различий в распределении аллелей и генотипов *UCP* требует не только увеличения числа и размера выборок, но и расширения их этнического и географического разнообразия.

Благодарности

Исследование выполнено в рамках исследовательской темы Антропология евразийских популяций (AAAA-A19-119013090163-2) НИИ и Музея антропологии МГУ (А.И. Козлов, Г.Г. Вершубская), Государственного задания для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» и Института биологических проблем Севера ДВО РАН, а также Программы фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики».

Библиография

- Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Боринская С.А. Дивергенция генетических характеристик у антропологически родственных популяций при разных типах хозяйствования // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология, 2020. № 4. С. 99–110. DOI: 10.32521/2074-8132.2020.4.099-110.
- Козлов А.И., Парфентьева О.И., Гасанов Е.В. Влияние экологических факторов на распространенность «экономных генотипов» как предикторов метаболических нарушений // Вопросы питания, 2023. Т. 92, № 6. С. 18–27. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-6-18-27.
- Роккина А.Н., Праведникова А.Э., Шидловский Ю.В., Попова Е.В., Задорожная Л.В., Хомякова И.А. Индексы подкожного и висцерального жираотложения и их связь с комплексом эндогенных и экзогенных факторов в группе взрослого населения Республики Алтай // Вестник Московского университета. Серия XVI. Биология, 2021. Т. 76, № 1. С. 33–40.
- Сонькин В.Д., Кирдин А.А., Андреев П.С., Акимов Е.Б. Гомеостатический несократительный термогенез у человека: факты и гипотезы // Физиология человека, 2010. Т. 36, № 5. С. 121–139.

Тупов С.С., Королева Е.Г., Пашков С.В. Биоклиматические показатели в региональных медико-географических исследованиях // Вестник ВГУ. Серия: География. Геоэкология. 2023. № 4. С. 98–108. DOI: 10.17308/geo/1609-0683/2023/4/98-108.

Информация об авторах

Козлов Андрей Игоревич, д.б.н.; ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com.

Вершубская Галина Григорьевна; ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; ggver@ya.ru

Малярчук Борис Аркадьевич, д.б.н.; ORCID ID: 0000-0002-0304-0652; malbor@mail.ru.

Нагорная Елена Григорьевна; ORCID ID: 0009-0009-2984-573X; egnagornaya@hse.ru.

Парфентьева Ольга Ивановна, к.б.н.; ORCID ID: 0000-0001-7895-6887; parfenteva.olga@gmail.com.

Балановская Елена Владимировна, д.б.н., профессор; ORCID ID: 0000-0002-3882-8300; balanovska@mail.ru.

Поступила в редакцию 07.06.2024,
принята к публикации 22.07.2024

Kozlov A.I.^{1,2,3}, Vershubskaya G.G.¹, Malyarchuk B.A.⁴,
Nagornaya E.G.⁵, Parfenteva O.I.⁶, Balanovska E.V.³

¹) Lomonosov Moscow State University, Anuchin Research Institute and Museum of Anthropology, Mokhovaya st., 11, Moscow, 125009, Russia

²) International Laboratory for Social Integration Studies, National Research University Higher School of Economics, Myasnitckaya st., 11, Moscow, 101000, Russia

³) Research Centre of Medical Genetics, Russia 115478, Moscow, Moskvorechje st., 1.

⁴) Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, 685000, Magadan, Russia

⁵) Faculty of Geography and Geoinformation Technology, National Research University Higher School of Economics, Myasnitckaya st., 20, Moscow, 101000, Russia

⁶) Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, 119435, Russian Federation

VARIABILITY OF *UCP1* AND *UCP3* UNCOUPLING PROTEIN GENES IN RELATION TO CLIMATE IN INDIGENOUS POPULATIONS OF SIBERIA AND THE FAR EAST

Introduction. Several studies have demonstrated a correlation between variations in genes regulating human uncoupling proteins (UCP) and environmental factors. However, information on the intra- and interpopulation diversity of allele and genotype frequencies of *UCP1* and *UCP3* within the territory of Russia remains insufficient. This study aims to investigate the intra- and inter-ethnic variability of genetic determinants of activity of uncoupling proteins *UCP1* and *UCP3*, and to evaluate genotype-environment associations in the populations residing in the northeastern region of Russia.

Materials and methods. Genotyping was conducted on a total of 1,698 biological specimens collected from individuals representing 22 population groups of European Russia, Siberia, and the Russian Far East. Geographical and climatic data spanning from 1940 to 2023 were gathered for each sample collection locality.

Results and discussion. The spatial distribution of genetic determinants affecting the activity of *UCP1* and *UCP3* uncoupling proteins demonstrates a correlation with the severity of natural conditions. Three regression models of allele frequencies were constructed using climatic characteristics as predictors. All models are statistically significant ($p < 0.05$ in all cases) and explain 39%, 36%, and 64% of the variability in *UCP1* (rs6536991, rs1800592) and *UCP3* (rs1800849) allele frequencies, respectively. These correlations revealed by the models confirm the adaptability of UCP genes in the indigenous population groups of Northern Eurasia.

Conclusion. *The results of this study are consistent with the assumptions reported in scientific literature and significantly enhance existing knowledge. We observed correlations between allele and genotype frequencies of UCP1 (rs6536991, rs1800592) and UCP3 (rs1800849) genes and geographic latitude, elevation above sea level, as well as climatic indicators such as annual average rainfall, range of surface air temperatures, and the Bodman “weather severity” index. Further investigation involving a larger number of ethnic and territorial groups is necessary to better understand the factors influencing UCP gene variability formation.*

Keywords: indigenous population of Siberia; environmental influences; genetic diversity; uncoupling protein genes; rs6536991 (*UCP1*); rs1800592 (*UCP1*); rs1800849 (*UCP3*)

DOI: 10.55959/MSU2074-8132-24-3-7

References

- Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Borinskaya S.A. Divergenciya genetiĳeskikh harakteristik u antropologičeski rodstvennyh populacij pri raznyh tipah hozyajstvovaniya [The divergence of genetic complexes in anthropologically related populations with different types of management of natural resources]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya* [Moscow University Anthropology Bulletin], 2020, 4, pp. 99–110. DOI: 10.32521/2074-8132.2020.4.099-110. (In Russ.).
- Kozlov A.I., Parfenteva O.I., Gasanov E.V. Vliyanie ekologičeskikh faktorov na rasprostranennost' «ekonomnyh genotipov» kak prediktorov metaboličeskikh narushenij [The influence of environmental factors on the prevalence of «thrifty genotypes» as predictors of metabolic disorders]. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition], 2023, 92 (6), pp. 18–27. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-6-18-27 (In Russ.).
- Rokkina A.N., Pravednikova A.E., Shidlovskii Yu.V., Popova E.V., Zadorozhnaya L.V., Khomyakova I.A. Indeksy podkozhnogo i visceral'nogo zhivotlozheniya i ih svyaz' s kompleksom endogennyh i ekzogennyh faktorov v grupe vzroslogo naseleniya Respubliki Altaj [Subcutaneous and visceral fat indices and their relationship with the complex of endogenous and exogenous factors in the group of adult population of the Altai Republic]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya* [Moscow University Biology Bulletin], 2021, 76 (1), pp. 33–40. (In Russ.).
- Son'kin V.D., Kirdin A.A., Andreev R.S., Akimov E.B. Gomeostaticheskiĳ nesokratitel'nyĳ termogenez u cheloveka: fakty i gipotezy [Homeostatic non-shivering thermogenesis in humans: facts and hypotheses]. *Fiziologiya Cheloveka* [Human Physiology], 2010, 36(5), pp. 599–614. (In Russ.).
- Tupov S.S., Koroleva E.G., Pashkov S.V. Bioklimatičeskie pokazateli v regional'nyh mediko-geografičeskikh issledovaniyah [Bioclimatic Indicators in Regional Medico-Geographical Studies]. *Vestnik Voronezskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: Geografija. Geoekologiya* [Proceedings of VSU, Series: Geography. Geoecology], 2023, 4, pp. 98–108. (In Russ.).
- Bezaire V., Hofmann W., Kramer J. K., Kozak L.P., Harper M.E. Effects of fasting on muscle mitochondrial energetics and fatty acid metabolism in Ucp3 (–/–) and wild-type mice. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, 281 (5), pp.975-982. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.281.5.E975.
- Bhopal R.S. Genetic explanations 1: the thrifty genotype and its variants. *Epidemic of Cardiovascular Disease and Diabetes: Explaining the Phenomenon in South Asians Worldwide*. Oxford, 2019; online edn. Oxford Academic, pp. 38–57. DOI: 10.1093/med/9780198833246.003.0002.
- Boss O., Samec S., Kuhne F., Bijlenga P., Assimacopoulos-Jeannet F. et al. Uncoupling protein-3 expression in rodent skeletal muscle is modulated by food intake but not by changes in environmental temperature. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (11), pp. 5–8. DOI: 10.1074/jbc.273.11.5
- Brondani L.A., Assmann T.S., de Souza B.M., Boucas A.P., Canani L.H., Crispim D. Meta-analysis reveals the association of common variants in the uncoupling protein (UCP) 1–3 genes with body mass index variability. *PLoS ONE*, 2014, 9 (5), e96411. DOI: 10.1371/journal.pone.0096411 PMID: 24804925
- Brondani L.A., Assmann T.S., Duarte G.C., Gross J.L., Canani L.H. et al. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2012, 56 (4), pp. 215–225.
- Cardona A., Pagani L., Antao T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., et al. Genome-wide analysis of cold adaption in indigenous Siberian populations. *PLoS ONE*, 2014, 9, e98076. DOI: 10.1371/journal.pone.0098076.
- Esterbauer H., Oberkofler H., Liu Y-M., Breban D., Hell E., et al. Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus. *J. Lipid Res.*, 1998, 39, pp.834–844.
- Fick S.E., Hijmans R.J. WorldClim 2: new 1km spatial resolution climate surfaces for global land areas. *Intern. J. Climatol.*, 2017, 37 (12), pp. 4302–4315. DOI: 10.1002/joc.5086.
- Hancock A.M., Clark V.J., Qian Y., Di Rienzo A. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for UCP3 in human cold resistance. *Mol. Biol. Evol.*, 2011, 28 (1), pp. 601–614.
- Hersbach H., Bell B., Berrisford P., Biavati G., Horányi A., et al. *ERA5 monthly averaged data on single levels from 1940 to present*. Copernicus Climate Change Service (C3S) Climate Data Store (CDS), 2023. DOI: 10.24381/cds.f17050d7.
- Hilse K.E., Kalinovich A.V., Rupprecht A., Smorodchenko A., Zeitz U., et al. The expression of UCP3 directly correlates to UCP1 abundance in brown adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, 1857 (1), pp. 72–78. DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.10.011.
- Jia J.J., Tian Y.B., Cao Z.H., Tao L.L., Zhang X., et al. The polymorphisms of UCP1 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Mol. Biol. Rep.*, 2010, 37 (3), pp. 1513–1522. DOI: 10.1007/s11033-009-9550-2.

- Kozlov A., Vershubsky G., Kozlova M. *Indigenous peoples of Northern Russia: Anthropology and health*. Oulu: Circumpolar Health Supplements, 2007 (1). 184 p.
- Krupnik I. *Arctic adaptations. Native whalers and reindeer herders of North Eurasia*. University Press of New England, Hanover & London, 1993. 355 p.
- Luan J.A., Wong M.Y., Day N.E., Wareham N.J. Sample size determination for studies of gene-environment interaction. *Int. J. Epidemiol.*, 2001, 30, pp. 1035–1040.
- Musa C.V., Mancini A., Alfieri A., Labruna G., Valerio G., et al. Four novel UCP3 gene variants associated with childhood obesity: effect on fatty acid oxidation and on prevention of triglyceride storage. *Intern. J. Obes.*, 2012, 36 (2), pp. 207–217. DOI: 10.1038/ijo.2011.81.
- Nagai N., Sakane N., Fujishita A., Fujiwara R., Kimura T., et al. The -3826A → G variant of the uncoupling protein-1 gene diminishes thermogenesis during acute cold exposure in healthy children. *Obes. Res. Clin. Pract.*, 2007, 1, pp. 99–107. DOI: 10.1016/j.orcp.2007.02.001.
- Nagai N., Sakane N., Ueno L.M., Hamada T., Moritani T. The -3826 A-G variant of the uncoupling protein-1 gene diminishes postprandial thermogenesis after a high fat meal in healthy boys. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 2003, 88, pp. 5661–5667.
- Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Nakhodkin S.S., Gotovtsev N.N., et al. The role of non-shivering thermogenesis genes on leptin levels regulation in residents of the coldest region of Siberia. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22 (9), p. 4657. DOI: 10.3390/ijms22094657.
- Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Gotovtsev N.N., Romanov G.P., et al. Relationships between uncoupling protein genes UCP1, UCP2 and UCP3 and irisin levels in residents of the coldest region of Siberia. *Genes*, 2022, 13 (9), p. 1612. DOI: 10.3390/genes13091612.
- Nishimura T., Katsumura T., Motoi M., Oota H., Watanuki S. Experimental evidence reveals the UCP1 genotype changes the oxygen consumption attributed to non-shivering thermogenesis in humans. *Sci. Rep.*, 2017, 7 (1), pp. 1–7. DOI: 10.1038/s41598-017-05766-3.
- Oliveira B.A., Pinhel M.A., Nicoletti C.F., Oliveira C.C., Quinhoneiro D.C., et al. UCP1 and UCP3 expression is associated with lipid and carbohydrate oxidation and body composition. *PLoS ONE*. 2016, 11 (3), e0150811. DOI: 10.1371/journal.pone.0150811.
- Oppert J.M., Vohl M.C., Chagnon M., Dionne F.T., Cassard-Doulcier A.M., et al. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1994, 18, pp. 526–531.
- Raghavan M., Steinrücken M., Harris K., Schiffels S., Rasmussen S. et al. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science*, 2015, 349 (6250), aab3884. DOI: 10.1126/science.aab3884.
- Saito M., Matsushita M., Yoneshiro T., Okamatsu-Ogura Y. Brown adipose tissue, diet-induced thermogenesis, and thermogenic food ingredients: from mice to men. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2020, 11, p. 222. DOI: 10.3389/fendo.2020.00222.
- Salopuro T., Pulkkinen L., Lindstrom J., Kolehmainen M., Tolppanen A.M., et al. Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med. Gen.*, 2009, 10 (1), pp. 1–13. DOI: 10.1186/1471-2350-10-94.
- Schrauwen P., Hesselink M. UCP2 and UCP3 in muscle controlling body metabolism. *J. Experiment. Biol.*, 2002, 205, pp. 2275–2285.
- Sellayah D. The impact of early human migration on brown adipose tissue evolution and its relevance to the modern obesity pandemic. *J. Endocrine Soc.*, 2019, 3 (2), pp. 372–386. DOI: 10.1210/je.2018-00363.
- Shephard R.J., Rode A. *The health consequences of "modernization": Evidence from circumpolar peoples*. Cambridge University Press, 1996. 306 pp.
- Stepanov V.A., Kharkov V.N., Vagaitseva K.V., Bocharova A.V., Popovich A.A., et al. Search for genetic markers of climatic adaptation in populations of North Eurasia. *Russian Journal of Genetics*, 2017, 53, pp. 1172–1183. DOI:10.1134/S1022795417110114.
- Trayhurn P. Origins and early development of the concept that brown adipose tissue thermogenesis is linked to energy balance and obesity. *Biochimie*, 2017, 134, pp. 62–70. DOI:10.1016/j.biochi.2016.09.007.
- Watanabe M., Risi R., Tafuri M.A., Silvestri V., D'Andrea D. et al. Bone density and genomic analysis unfold cold adaptation mechanisms of ancient inhabitants of Tierra del Fuego. *Sci. Rep.*, 2021, 11 (1), p. 23290. DOI: 10.1038/s41598-021-02783-1.
- Wijers SL, Saris WH, van Marken Lichtenbelt WD. Individual thermogenic responses to mild cold and overfeeding are closely related. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92 (11), pp. 4299–4305.

Information about the authors

Kozlov Andrew I., PhD, Dr.Sci.; ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com

Vershubskaya Galina, ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; ggver@ya.ru

Malyarchuk Boris A., PhD, Dr.Sci.; ORCID ID: 0000-0002-0304-0652; malbor@mail.ru

Nagornaya Elena G., ORCID ID: 0009-0009-2984-573X, egnagornaya@hse.ru.

Parfenteva Olga I., ORCID ID: 0000-0001-7895-6887; parfenteva.olga@gmail.com.

Balanovska Elena, PhD, Prof; ORCID ID: 0000-0002-3882-8300; balanovska@mail.ru

© 2024. This work is licensed under a CC BY 4.0 license