

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ И УГЛЕВОДОВ У АРКТИЧЕСКИХ НАРОДОВ

Обзор

© 2024 Б.А. Малярчук

Институт биологических проблем Севера
Дальневосточного отделения Российской академии наук,
685000 Магадан, Россия; электронная почта: malyarchuk@ibpn.ru

Поступила в редакцию 27.03.2024

После доработки 16.05.2024

Принята к публикации 11.06.2024

Длительная, на протяжении нескольких тысячелетий, адаптация предков коренных народов Крайнего Севера Азии и Америки к экстремальным природно-климатическим условиям Арктики привела к изменениям генов, контролирующих различные метаболические процессы. Однако основная часть генетической вариативности у эскимосов и палеоазиатов (чукчей и коряков) связана с адаптацией к традиционной «арктической» диете, богатой липидами и белками, но крайне скудной в отношении растительных углеводов. Результаты популяционно-генетических исследований показали, что у эскимосов и палеоазиатских народов распространены специфические варианты полиморфизма в генах, связанных с метаболизмом липидов (гены *CPT1A*, *FADS1*, *FADS2* и *CYB5R2*) и углеводов (гены *AMY1*, *AMY2A* и *SI*). При отходе от традиционной диеты эти варианты полиморфизма приводят к метаболическим нарушениям. Специфические для американских эскимосов варианты полиморфизма в генах, связанных с метаболизмом глюкозы (гены *TBC1D* и *ADCY*), значительно повышают риск развития диабета 2-го типа. Все эти обстоятельства указывают на необходимость проведения широкомасштабного генетического тестирования коренного населения Крайнего Севера и изучения биохимических и физиологических последствий генетически детерминированных изменений активности ферментов метаболизма липидов и углеводов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адаптация человека, Арктика, гены липидного обмена, гены углеводного обмена.

DOI: 10.31857/S0320972524070032 EDN: WNMRSY

ВВЕДЕНИЕ

Современные люди, *Homo sapiens*, довольно быстро в эволюционном масштабе – менее чем за 70 тыс. лет – заселили практически всю планету, проделав огромный путь из Африки на все остальные континенты и адаптируясь при этом к жаре, холоду, различной высоте проживания и множеству встреченных на пути болезнетворных микроорганизмов. По всей видимости, основной причиной, предоставившей преимущества нашим предкам перед более ранними архаичными популяциями людей, включая неандертальцев и денисовцев, стал быстрый рост численности и высокий уровень генетической гетерогенности популяций сапиенсов. Об этом свидетельствуют

результаты палеогеномных исследований, проведенных за последние 15 лет [1]. Полученные данные продемонстрировали широкие способности генома адаптироваться к специфическим вызовам природной среды или климата, с которыми сталкивалось человечество [2]. А накопление разнообразных генетических вариантов в крупных популяциях, в том числе благодаря эпизодам смешения с неандертальцами и денисовцами на ранних этапах эволюции *H. sapiens*, способствовало повышению устойчивости этих групп к климатическим или экологическим воздействиям, а также открывало путь к дальнейшей экспансии популяций людей [1, 3].

Следствием одного из наиболее жестких природных экспериментов стало появление культур

арктических морских охотников [4–7]. Помимо испытания экстремальными условиями Крайнего Севера, им пришлось адаптироваться к весьма скудным пищевым ресурсам, предоставляемым Арктикой. Традиционная диета морских зверобоев основывалась на потреблении главным образом мяса и жира морских млекопитающих (тюленей, моржей и китов) и рыбы, богатых полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). При этом аборигены Крайнего Севера испытывали большой дефицит растительных углеводов. С течением времени, однако, в генофонде предков морских охотников произошли изменения, связанные с адаптацией к крайне неблагоприятным условиям природной среды Арктики. Между тем археологи предполагают, что арктическая зона была освоена охотниками и рыбаками, уже адаптированными к употреблению морской пищи [5]. Считается, что морские адаптации, проявляющиеся в специфике образа жизни и экономики групп людей, возникли примерно 9 тыс. лет назад в климатически умеренной и высокопродуктивной северо-восточной части Тихого океана, и только примерно 5 тыс. лет назад (и наиболее интенсивно примерно 3,5 тыс. лет назад) они распространились на севере – на побережье и островах Охотского, Берингова и Чукотского морей [5, 7].

АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ В АРКТИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Одним из первых обнаруженных генетических вариантов, свидетельствующих об адаптации предков морских охотников к условиям Арктики, является «арктическая» мутация в гене *CPT1A*, кодирующем печёночную изоформу карнитин-пальмитоилтрансферазы типа 1A, которая катализирует перенос ацильной группы с молекулы ацил-СоА на молекулу карнитина [8, 9]. Ацилкарнитины затем переносятся через внутреннюю мембрану митохондрий для осуществления β -окисления. Появление «арктической» мутации обусловлено нуклеотидной заменой G → A в локусе rs80356779 (аминокислотная замена Pro479Leu) гена *CPT1A* [8]. С наибольшими частотами (50–70%) этот вариант полиморфизма распространён в популяциях эскимосов, чукчей, коряков и других народов Охотоморского региона, хозяйственный уклад которых связан с морским зверобойным промыслом [10, 11]. С низкими частотами (1–10%) вариант rs80356779-A был выявлен у эвенков Якутии, долган и нганасан Таймыра, нивхов и нанайцев, что может объясняться миграциями морских охотников на протяжении последних 3 тыс. лет [12–14] (рисунок).

Палеогеномные исследования, проведённые в широком диапазоне времени (от палеолита до средневековья), показали, что «арктическая» мутация в гене *CPT1A* появилась у палеоэскимосов археологической культуры Саккак (Гренландия) примерно 4 тыс. лет назад и немного позже у представителей токаревской культуры (Северное Приохотье, примерно 3 тыс. лет назад), и у древних жителей поселения Эквен (Чукотка, примерно 2 тыс. лет назад) [4, 15]. В то же время вариант rs80356779-A был зарегистрирован и на юге Приохотья – у носителей культуры позднего дзёмона (Хоккайдо, 3,5–3,8 тыс. лет назад), которые также активно охотились на морских животных [16]. Предпринятый с помощью филогенетического анализа поиск предковых гаплотипов показал, что вариант rs80356779-A появился на основе гаплотипа, несущего замену rs3794020-T в гене *CPT1A* [10]. Этот предковый вариант полиморфизма наблюдается в основном в популяциях Восточной Азии – у японцев (30%), корейцев (31%), вьетнамцев (37%). Таким образом, «арктическая» мутация возникла на основе восточноазиатского по происхождению гаплотипа, но достигла высоких частот только в самых северных популяциях, что связано, по всей видимости, с преимуществами, которые она давала своим носителям.

Предполагается, что поддержанию высокой частоты варианта rs80356779-A гена *CPT1A* в популяциях эскимосов на протяжении многих поколений способствовал естественный отбор, связанный, скорее всего, с адаптацией как к традиционной «арктической» диете, богатой омега-3 ПНЖК, так и к холоду (таблица 1) [9, 10, 17, 18]. Исследования ферментативной активности карнитин-пальмитоилтрансферазы 1A, проведённые *in vitro* в культивируемых фибробластах, показали, что аминокислотная замена P479L приводит к снижению каталитической активности фермента, что вполне оправданно в условиях избытка омега-3 ПНЖК [8, 9]. Предполагается, что носители мутации P479L в большей степени защищены от чрезмерно высоких уровней окисления жирных кислот и кетогенеза в условиях хронической «кетогенной диеты» [9, 10]. Между тем более широкий анализ результатов биохимических, метаболических и физиологических исследований показал, что отбор варианта 479Leu у предков эскимосов мог быть связан с большим числом метаболических адаптаций [18]. В первую очередь это относится к возможности экономии глюкозы в условиях низкоуглеводной диеты и её перенаправлению на синтез гликогена в печени. Кроме этого, вполне вероятно, что из-за замены Pro479Leu увеличивается производство ацилкарнитинов, которые играют важную роль в метаболизме бурой жировой ткани [19], и тем самым снижается потребе-

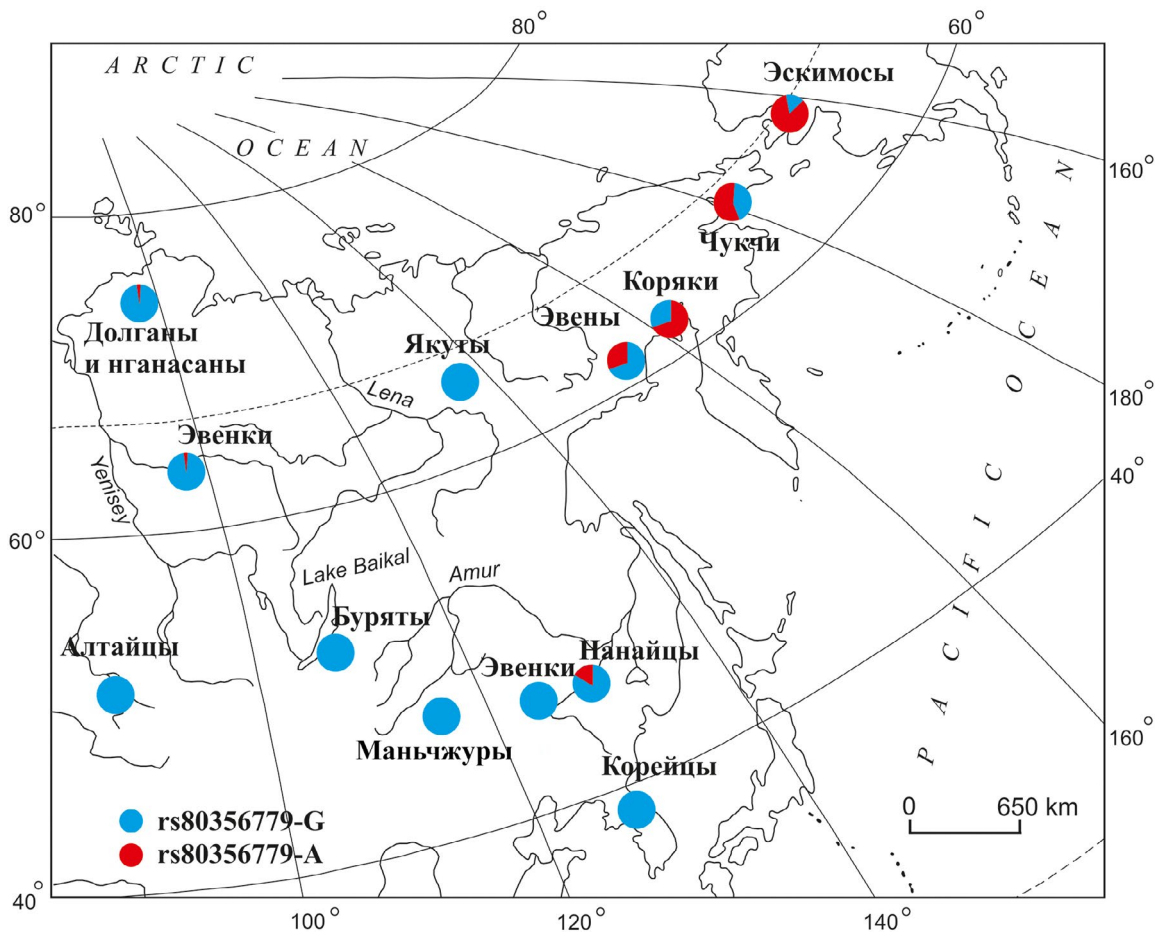


Рис. 1. Распространённость вариантов полиморфизма локуса rs80356779 гена *CPT1A* в популяциях Восточной Сибири и Аляски. Данные приводятся по работам Малярчук и соавт., Smolnikova et al. и Li et al. [11–13]

Таблица 1. Гипотезы о селективном преимуществе «арктической» мутации в гене *CPT1A* (вариант rs80356779-A)

Гипотеза	Значимые факторы	Литературный источник
Защита от избыточного образования кетонов	высокое потребление ПНЖК, низкое потребление углеводов	[9, 10]
Снижение метаболических эффектов высокобелковой диеты	низкое потребление углеводов и высокое потребление белка	[9]
Адаптация к холоду из-за изменений метаболизма бурой жировой ткани	холод, высокое потребление ПНЖК	[10]
Экономия глюкозы в условиях низкоуглеводной диеты	низкое потребление углеводов, высокое потребление белка, холод	[18]

ние глюкозы бурой жировой тканью. Отмечалось также, что эскимосы-носители замены Pro479Leu характеризуются меньшим ростом, что способствует снижению теплопотерь и имеет адаптивное значение в условиях холода [20]. Всё это, по всей видимости, свидетельствует о том, что формирование арктических народов сопровождалось сопряжёнными процессами адаптации к диете и экстремальным факторам среды. Такая стратегия

позволила выработать оптимальные механизмы терморегуляции и липидного обмена в суровых условиях Арктики и Субарктики. С медико-генетической точки зрения вариант 479Leu приводит к врождённому дефициту карнитин-пальмитоилтрансферазы типа 1A – аутосомно-рецессивному заболеванию, которое сопряжено у детей-эскимосов с высоким риском младенческой смертности, гипокетонной гипогликемией,

более тяжёлым протеканием инфекционных заболеваний респираторного тракта и предрасполагает к ожирению и диабету 2-го типа [9, 21, 22]. Последнее особенно актуально при переходе аборигенов Арктики на «европейскую» высокоуглеводную диету [21]. Вместе с тем имеются сведения о том, что «арктический» вариант гена *CPT1A* может обладать и протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, так как у эскимосов Гренландии и Аляски носительство варианта 479Leu ассоциируется с более высокими уровнями холестерина высокой плотности и апо-липопротеина A1 [23, 24].

О перестройках в функционировании генов метаболизма жирных кислот свидетельствуют результаты исследований и других генов арктических народов. Так, у канадских эскимосов обнаружен повышенный мутационный груз в генах карнитин-ацилтрансфераз, что, по мнению авторов исследования, связано с генетической адаптацией к диете и холодному климату [25]. Аналогично несинонимичные замены, приводящие к карнитин-ацилтрансферазному дефициту (дополнительно к rs80356779 гена *CPT1A*), были выявлены у эскимосов, чукчей и коряков Северо-Восточной Сибири в локусах rs763273578 гена *CPT1C*, кодирующего мозговую изоформу карнитин-пальмитоилтрансферазы, и rs1588456303 гена *CRAT*, кодирующего карнитин-ацетилтрансферазу [26]. У указанных северных народов также были обнаружены несинонимичные замены (с высокими индексами патогенности) в генах, ответственных за расщепление триглицеридов – гене *ABHD6*, кодирующем моноацилглицерол-липазу, и гене *GK2*, кодирующем глицеролкиназу 2 [26].

В исследовании эскимосов Аляски впервые была выявлена ассоциация вариантов полиморфизма в генах *CPT1A*, *FADS1* и *FADS2* с более высоким уровнем дельта-5-десатураз жирных кислот в плазме и эритроцитах [27]. Генетические исследования показали, что в популяциях человека распространены два основных гаплотипа, определяемых вариантами полиморфизма в генах *FADS1* и *FADS2*, кодирующих десатуразы жирных кислот, которые катализируют образование двойных связей в ацильных цепях [28]. Эти гаплотипы значительно различаются по уровню экспрессии и кодируют ферменты с пониженной (гаплотип А) и повышенной (гаплотип D) десатуразной активностью. Популяционно-генетические исследования продемонстрировали, что гаплотип А чаще всего встречается среди коренного населения Сибири и Арктики и у американских индейцев [29, 30]. Согласно палеогеномным данным, распространение менее активного в плане десатурации жирных кислот гаплотипа А началось ещё со времён заселения Евразии и Америки верхнепалеолити-

ческими людьми, потреблявшими пищу, богатую липидами и белками [31]. Увеличение частоты более активного гаплотипа D в некоторых регионах мира (Европе, Южной Азии) предположительно связано с появлением и распространением в неолитическое время технологий сельского хозяйства, что потребовало с большей скоростью синтезировать ПНЖК из липидов растений [32]. Установлено, что частота гаплотипа D в Европе увеличилась от менее 10% 10 тыс. лет тому назад до 60–75% в настоящее время [29] и продолжает расти на 0,009% в год по результатам анализа данных UK Biobank [33]. Предположительно, рост частоты гаплотипа D у европейцев объясняется репродуктивным успехом, связанным с увеличением коэффициента рождаемости у носителей этого гаплотипа.

Высокая распространённость менее активного гаплотипа А *FADS*-генов в арктических популяциях (почти до фиксации, как у гренландских эскимосов – 98%), очевидно, также обусловлена избытком липидов животного происхождения в пище аборигенов; в связи с этим отпадает необходимость дополнительного синтеза ПНЖК [34]. У коряков Северо-Восточной Сибири обнаружена низкая частота (5,6%) 22 п.н.-инсерции в гене *FADS2* (локус rs66698963), благодаря которой повышается уровень экспрессии гена *FADS1* [35]. Для сравнения на юго-востоке Сибири у бурят частота этой инсерции почти на порядок выше (45,3%) [35]. Аналогично существенные различия между коренным населением северо-востока (12,5%) и юга (1,5%) Сибири выявлены и по варианту rs115724324-G гена *FFAR4*, кодирующего рецептор длинноцепочечных жирных кислот [36]. Этот рецептор играет ключевую роль в связывании жирных кислот и контроле энергетического баланса [37]. Кроме этого, у коряков и эскимосов (с частотой ~10%) выявлен уникальный вариант полиморфизма в локусе rs159088662 гена *CYB5R2*, кодирующего NADH-цитохром b5 редуктазу [35]. Стоп-кодон в этом локусе терминирует синтез фермента, который обеспечивает передачу электронов к десатуразам, кодируемым *FADS*-генами. Терминация синтеза NADH-цитохром b5 редуктазы, очевидно, способна привести к недостатку этого фермента и, как следствие, к ещё большему снижению активности десатураз жирных кислот у коренного населения Крайнего Севера.

АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ В АРКТИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Особенности «арктической» диеты не только повлияли на метаболизм липидов, но и суще-

ственно преобразили аллельный спектр ферментов углеводного обмена у северных аборигенов, что связано с дефицитом растительных углеводов в условиях Арктики. Например, в генотипах эскимосов, чукчей и коряков обнаружена максимальная среди других изученных народов мира частота делеции целого гена панкреатической амилазы *AMY2A* (52%), которая необходима для расщепления крахмала, а также минимальное число копий этого гена в сочетании с пониженной копийностью гена амилазы слюны *AMY1* [38]. У 30% северных аборигенов ген панкреатической амилазы *AMY2A* вообще отсутствует, что приводит к панкреатической недостаточности [38].

Следствием долговременной адаптации к дефициту дисахаридов можно объяснить появление и высокую распространённость среди коренного населения Арктики делеции динуклеотида AG в локусе rs781470490 гена сахаразы-изомальтазы (ген *SI*). С наибольшими частотами аллель rs781470490-delAG зарегистрирован у эскимосов Гренландии и Канады (17–20%) [39, 40] и несколько реже в популяциях Чукотки и Северного Приохотья – у чукчей (14,3%), коряков (7,3%) и эвенов (3,5%) [41]. Анализ популяционно-генетических данных, включая результаты палеогеномных исследований, показал, что этот вариант полиморфизма гена *SI*, вероятнее всего, появился у предков эскимосов примерно 1,2–2,0 тыс. лет назад благодаря специфике образа жизни и питания, а его распространение связано с экспансией неоескимосской культуры Туле [42].

Динуклеотидная делеция в локусе rs781470490 гена *SI* приводит к сдвигу рамки считывания кодона 92 (вариант Gly92Leufs*8), что является причиной преждевременной терминации синтеза сахаразы-изомальтазы [39]. В результате у фермента отсутствуют две каталитические субъединицы (сахаразная и изомальтазная), а у носителей такого генетического варианта развивается аутосомно-рецессивное заболевание – врождённая недостаточность сахаразы-изомальтазы (CSID) [43]. Установлено, что у гомозигот по варианту rs781470490-delAG кодируемый фермент становится функционально неактивным, а у гетерозигот, частота которых высока в арктических популяциях, ферментативная активность в отношении гидролиза сахарозы понижается на 65% и более [44]. Предполагается, что негативное влияние на ферментативную функцию оказывает укороченный мутантный вариант, который тем не менее является транспортно-компетентным, локализуется на поверхности клетки и активно взаимодействует с сахарозой-изомальтазой дикого типа. Таким образом, у гетерозиготных носителей варианта rs781470490-delAG также могут наблюдаться симптомы CSID [44].

Тем не менее исследования эскимосов Гренландии показали, что взрослые гомозиготные носители варианта rs781470490-delAG имеют заметно более здоровый метаболический профиль, чем контрольная группа: они характеризуются более низкими значениями индекса массы тела, содержания жировой ткани, уровня триглицеридов в сыворотке крови натощак и остаточного холестерина [40, 45]. Исследования гомозиготных носителей-эскимосов показали, что эти эффекты обусловлены не столько снижением потребления сахарозы, сколько повышением уровня циркулирующего ацетата в плазме крови. Полученные результаты были подтверждены экспериментами на мышцах с нокаутированным геном *SI*, которые в ответ на приём сахарозы демонстрировали значительно более высокий уровень ацетата и сниженный уровень глюкозы в крови. Предполагается, что такой благоприятный метаболический эффект связан с усилением бактериальной ферментации непереваренных углеводов, избежавших расщепления в тонком кишечнике из-за потери ферментативной активности сахаразы-изомальтазы [40]. В свою очередь, усиление бактериальной ферментации углеводов может привести и к более высокому уровню циркулирующего ацетата у гомозигот по варианту rs781470490-delAG [40, 45]. Как известно, ацетат, как и пропионат, бутират и другие короткоцепочечные жирные кислоты, являются важнейшими метаболитами микробиоты кишечника, обеспечивающими противовоспалительное, иммунорегуляторное, противодиабетическое, гепато- и нейропротективное действие [46].

Долговременный дефицит растительных углеводов в «арктической» диете привёл к появлению в популяциях аборигенов Крайнего Севера вариантов генетического полиморфизма, связанных с гомеостазом глюкозы. Наиболее яркий к настоящему времени пример – это нуклеотидная замена G → A в локусе rs61736969 гена *TBC1D4*, обнаруженная с частотой 13–17% у эскимосов Гренландии, Канады и Аляски [47, 48]. У коренного населения Сибири эта мутация пока не выявлена. Ген *TBC1D4* кодирует белок AS160, необходимый для транслокации транспортера глюкозы GLUT4 на плазматическую мембрану клеток [49]. Замена rs61736969-A приводит к стоп-кодону в гене *TBC1D4* и, как следствие, к синтезу укороченной изоформы белка [47]. Показано, что у гомозиготных носителей этой мутации существенно снижается уровень GLUT4 в мышцах и, соответственно, уменьшается стимулированное инсулином поглощение глюкозы в мышцах. Всё это вызывает постпрандиальную гипергликемию, нарушение толерантности к глюкозе и обуславливает высокий риск развития диабета 2-го типа [47].

По всей видимости, вариант rs61736969-A гена *TBC1D4* появился среди эскимосов в результате ослабления естественного отбора, вызванного дефицитом углеводных субстратов в традиционной диете. Однако в настоящее время, когда неуклонно растёт потребление пищи, богатой углеводами, носителям варианта rs61736969-A трудно справиться с высокими концентрациями глюкозы в крови, что, естественно, отражается на их метаболическом здоровье.

Только у эскимосов Гренландии с частотой 3,1% была обнаружена мутация в акцепторном сайте сплайсинга гена *ADCY3* (локус rs1331776405), кодирующего аденилатциклазу 3, которая катализирует синтез cAMP из АТФ и играет важную роль в регуляции адипогенеза и гомеостаза глюкозы [50]. Нуклеотидная замена С → Т в этом локусе приводит к нарушению сплайсинга и снижению уровня экспрессии гена *ADCY3*. У гомозиготных носителей мутации наблюдались нарушения индекса массы тела и метаболизма глюкозы, почти у половины из них – диабет 2-го типа. У больных диабетом гренландских эскимосов также обнаружены дополнительные варианты полиморфизма (например, в генах *ITGA1* [51], *HNF1A* [52]). Хотя биохимические процессы, обусловленные снижением экспрессии гена *ADCY3* у эскимосов, мало изучены, фенотипические проявления мутации показывают, что она представляет собой ещё один пример генетических изменений, произошедших в результате адаптации популяций человека к экстремальным условиям природной среды, в том числе дефициту растительных углеводов в пище.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом необходимо отметить, что длительное (на протяжении не менее 3,5 тыс. лет) воздействие крайне экстремальных условий Арктики на предков эскимосо-алеутских и палеоазиатских народов привело к целому ряду адаптивных изменений в их генофондах. Коренные жители Сибири демонстрируют значительное повышение скорости метаболизма, особенно в зимнее время, что связано с изменениями в функционировании эндокринной системы и бурой жировой ткани, а также в метаболизме липидов [53, 54]. У эскимосов и других коренных народов Сибири наблюдаются низкие уровни липидов в крови, что связано с распространением у них специфических

вариантов полиморфизма генов липидного обмена – не только *CPT1A*, *FADS1*, *FADS2* и *CYB5R2* (как у народов арктического побережья), но и других генов: *PLA2G2A* (фосфолипазы А2), *PLIN1* (перилипина 1), *ANGPTL8* (ангиопоэтиноподобного белка 8), мутации в которых были выявлены у народов Центральной Сибири (у нганасан и якутов) [55]. Вместе с тем долговременный дефицит углеводов в «арктической» диете аборигенов Крайнего Севера, вероятнее всего, стал причиной ослабления отрицательного отбора, отсекающего мутации, приводящие к нарушениям в функционировании ферментов метаболизма углеводов. В результате в популяциях предков арктических народов стали распространяться мутации в генах, кодирующих ферменты, метаболизирующие крахмал и дисахариды (гены *AMY1*, *AMY2A*, *SD*), а также варианты полиморфизма в генах, связанных с метаболизмом глюкозы (гены *TBC1D*, *ADCY*). Высокой распространённости индивидов, которые не могут усваивать те или иные углеводы, мог способствовать дрейф генов, эффекты которого намного сильнее проявляются в малочисленных изолированных популяциях, к каковым относятся коренные народы Арктики [10].

По всей видимости, адаптивные изменения в генах метаболизма липидов и углеводов стали проблемой для здоровья коренного населения циркумарктического региона лишь в наше время, что связано с изменениями питания – отходом от традиционной «арктической» диеты к «западной» диете, богатой углеводами и бедной омега-3 ПНЖК. Поэтому в современных условиях крайне важным представляется проведение широкомасштабного генетического тестирования коренного населения Крайнего Севера и изучение биохимических и физиологических последствий генетически детерминированных изменений активности ферментов метаболизма липидов и углеводов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-24-00264).

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bennett, E. A., and Fu, Q. (2024) Ancient genomes and the evolutionary path of modern humans, *Cell*, **187**, 1042-1046, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.047>.

2. Irving-Pease, E. K., Refoyo-Martínez, A., Barrie, W., Ingason, A., Pearson, A., Fischer, A., Sjögren, K. G., Halgren, A. S., Macleod, R., Demeter, F., Henriksen, R. A., Vimala, T., McColl, H., Vaughn, A. H., Speidel, L., Stern, A. J., Scorrano, G., Ramsøe, A., Schork, A. J., Rosengren, A., Zhao, L., Kristiansen, K., Iversen, A. K. N., Fugger, L., Sudmant, P. H., Lawson, D. J., Durbin, R., Korneliussen, T., Werge, T., Allentoft, M. E., Sikora, M., Nielsen, R., Racimo, F., and Willerslev, E. (2024) The selection landscape and genetic legacy of ancient Eurasians, *Nature*, **625**, 312-320, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06705-1>.
3. Zeberg, H., Jakobsson, M., and Pääbo, S. (2024) The genetic changes that shaped Neandertals, Denisovans, and modern humans, *Cell*, **187**, 1047-1058, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.029>.
4. Rasmussen, M., Li, Y., Lindgreen, S., Pedersen, J. S., Albrechtsen, A., Moltke, I., Metspalu, M., Metspalu, E., Kivisild, T., Gupta, R., Bertalan, M., Nielsen, K., Gilbert, M. T., Wang, Y., Raghavan, M., Campos, P. F., Kamp, H. M., Wilson, A. S., Gledhill, A., Tridico, S., Bunce, M., Lorenzen, E. D., Binladen, J., Guo, X., Zhao, J., Zhang, X., Zhang, H., Li, Z., Chen, M., Orlando, L., Kristiansen, K., Bak, M., Tommerup, N., Bendixen, C., Pierre, T. L., Grønnow, B., Meldgaard, M., Andreassen, C., Fedorova, S. A., Osipova, L. P., Higham, T. F., Ramsey, C. B., Hansen, T. V., Nielsen, F. C., Crawford, M. H., Brunak, S., Sicheritz-Pontén, T., Villems, R., Nielsen, R., Krogh, A., Wang, J., and Willerslev, E. (2010) Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo, *Nature*, **463**, 757-762, <https://doi.org/10.1038/nature08835>.
5. Fitzhugh, B. (2016) in *Oxford Handbook of the Prehistoric Arctic* (Friesen, T. M., and Mason, O. K., eds), Oxford University Press, Oxford, pp. 253-278, <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199766956.013.20>.
6. Grebenyuk, P. S., Fedorchenko, A. Y., Dyakonov, V. M., Lebedintsev, A. I., and Malyarchuk, B. A. (2022) in *Humans in the Siberian Landscapes* (Bocharnikov, V. N., and Steblyanskaya, A. N., eds), Springer, Cham, pp. 89-133, https://doi.org/10.1007/978-3-030-90061-8_4.
7. Fitzhugh, B. (2022) in *Maritime Prehistory of Northeast Asia. The Archaeology of Asia-Pacific Navigation* (Cassidy, J., Ponkratova, I., and Fitzhugh, B., eds), Springer, Singapore, pp. 349-378, https://doi.org/10.1007/978-981-19-1118-7_15.
8. Brown, N. F., Mullur, R. S., Subramanian, I., Esser, V., Bennett, M. J., Saudubray, J. M., Feigenbaum, A. S., Kobari, J. A., Macleod, P. M., McGarry, J. D., and Cohen, J. C. (2001) Molecular characterization of L-CPT I deficiency in six patients: insights into function of the native enzyme, *J. Lipid Res.*, **42**, 1134-1142, [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)31604-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)31604-7).
9. Greenberg, C. R., Dilling, L. A., Thompson, G. R., Seargeant, L. E., Haworth, J. C., Phillips, S., Chan, A., Vallance, H. D., Waters, P. J., Sinclair, G., Lillquist, Y., Wanders, R. J., and Olpin, S. E. (2009) The paradox of the carnitine palmitoyltransferase type Ia P479L variant in Canadian Aboriginal populations, *Mol. Gen. Metab.*, **96**, 201-207, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.12.018>.
10. Clemente, F. J., Cardona, A., Inchley, C. E., Peter, B. M., Jacobs, G., Pagani, L., Lawson, D. J., Antão, T., Vicente, M., Mitt, M., DeGiorgio, M., Faltyskova, Z., Xue, Y., Ayub, Q., Szpak, M., Mägi, R., Eriksson, A., Manica, A., Raghavan, M., Rasmussen, M., Rasmussen, S., Willerslev, E., Vidal-Puig, A., Tyler-Smith, C., Villems, R., Nielsen, R., Metspalu, M., Malyarchuk, B., Derenko, M., and Kivisild, T. (2014) A selective sweep on a deleterious mutation in the *CPT1A* gene in Arctic populations, *Am. J. Hum. Genet.*, **95**, 584-589, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.09.016>.
11. Мальярчук Б. А., Деренко М. В., Денисова Г. А., Литвинов А. Н. (2016) Распространенность арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири, *Вавиловский журнал генетики и селекции*, **20**, 571-575, <https://doi.org/10.18699/VJ16.130>.
12. Smolnikova, M. V., Tereshchenko, S. Y., and Freidin, M. B. (2015) 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, *Mol. Genet. Metabol.*, **114**, 341, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.12.308>.
13. Li, Q., Dong, K., Xu, L., Jia, X., Wu, J., Sun, W., Zhang, X., and Fu, S. (2018) The distribution of three candidate cold-resistant SNPs in six minorities in North China, *BMC Genomics*, **19**, 134, <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4524-1>.
14. Мальярчук Б. А. (2020) Генетические маркеры о распространении древних морских охотников в Приохотье, *Вавиловский журнал генетики и селекции*, **24**, 539-544, <https://doi.org/10.18699/VJ20.646>.
15. Sikora, M., Pitulko, V., Sousa, V., Allentoft, M. E., Vinner, L., Rasmussen, S., Margaryan, A., de Barros Damgaard, P., de la Fuente Castro, C., Renaud, G., Yang, M., Fu, Q., Dupanloup, I., Giampoudakis, K., Nogues, D. B., Rahbek, C., Kroonen, G., Peyrot, M., McColl, H., Vasilyev, S., Veselovskaya, E., Gerasimova, M., Pavlova, E., Chasnyk, V., Nikolskiy, P., Gromov, A. V., Khartanovic, V. I., Moiseev, V., Grebenyuk, P., Fedorchenko, A., Lebedintsev, A., Slobodin, S. B., Malyarchuk, B., Martiniano, R., Meldgaard, M., Arppe, L., Palo, J., Sundell, T., Mannermaa, K., Putkonen, M., Alexandersen, V., Primeau, C., Baimukhanov, N., Malhi, R., Sjögren, K.-G., Kristiansen, K., Wessman, A., Sajantila, A., Lahr, M. M., Durbin, R., Nielsen, R., Meltzer, D., Excoffier, L., and Willerslev, E. (2019) The population history of northeastern Siberia since the Pleistocene, *Nature*, **570**, 182-188, <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1279-z>.

16. Kanzawa-Kiriyama, H., Jinam, T. A., Kawai, Y., Sato, T., Hosomichi, K., Tajima, A., Adachi, N., Matsumura, H., Kryukov, K., Saitou, N., and Shinoda, K. (2019) Late Jomon male and female genome sequences from the Funadomari site in Hokkaido, Japan, *Anthropol. Sci.*, **127**, 83-108, <https://doi.org/10.1537/ase.190415>.
17. Senftleber, N., Jørgensen, M. E., Jørsboe, E., Imamura, F., Forouhi, N. G., Larsen, C. L., Bjerregaard, P., Hansen, T., and Albrechtsen, A. (2020) Genetic study of the Arctic *CPT1A* variant suggests that its effect on fatty acid levels is modulated by traditional Inuit diet, *Eur. J. Hum. Genet.*, **28**, 1592-1601, <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0674-0>.
18. Hale, N. (2020) Inuit metabolism revisited: what drove the selective sweep of *CPT1a* L479? *Mol. Gen. Metab.*, **129**, 255-271, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.010>.
19. Simcox, J., Geoghegan, G., Maschek, J. A., Bensard, C. L., Pasquali, M., Miao, R., Lee, S., Jiang, L., Huck, I., Kershaw, E. E., Donato, A. J., Apte, U., Longo, N., Rutter, J., Schreiber, R., Zechner, R., Cox, J., and Villanueva, C. J. (2017) Global analysis of plasma lipids identifies liver-derived acylcarnitines as a fuel source for brown fat thermogenesis, *Cell Metab.*, **26**, 509-522, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.006>.
20. Skotte, L., Koch, A., Yakimov, V., Zhou, S., Søborg, B., Andersson, M., Michelsen, S. W., Navne, J. E., Mistry, J. M., Dion, P. A., Pedersen, M. L., Børresen, M. L., Rouleau, G. A., Geller, F., Melbye, M., and Feenstra, B. (2017) *CPT1A* missense mutation associated with fatty acid metabolism and reduced height in Greenlanders, *Circ. Cardiovasc. Genet.*, **10**, e001618, <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001618>.
21. Gessner, B. D., Gillingham, M. B., Birch, S., Wood, T., and Koeller, D. M. (2010) Evidence for an association between infant mortality and a carnitine palmitoyltransferase 1A genetic variant, *Pediatrics*, **126**, 945-951, <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0687>.
22. Sinclair, G., Collins, S., Arbour, L., and Vallance, H. (2019) The p.P479L variant in *CPT1A* is associated with infectious disease in a BC First Nation, *Paediatr. Child Health*, **24**, e111-e115, <https://doi.org/10.1093/pch/pxy106>.
23. Rajakumar, C., Ban, M. R., Cao, H., Young, T. K., Bjerregaard, P., and Hegele, R. A. (2009) Carnitine palmitoyltransferase IA polymorphism P479L is common in Greenland Inuit and is associated with elevated plasma apolipoprotein A-I, *J. Lipid Res.*, **50**, 1223-1228, <https://doi.org/10.1194/jlr.P900001-JLR200>.
24. Lemas, D. J., Wiener, H. W., O'Brien, D. M., Hopkins, S., Stanhope, K. L., Havel, P. J., Allison, D. B., Fernandez, J. R., Tiwari, H. K., and Boyer, B. B. (2012) Genetic polymorphisms in carnitine palmitoyltransferase 1A gene are associated with variation in body composition and fasting lipid traits in Yup'ik Eskimos, *J. Lipid Res.*, **53**, 175-184, <https://doi.org/10.1194/jlr.P018952>.
25. Zhou, S., Xiong, L., Xie, P., Ambalavanan, A., Bourassa, C. V., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., Turcotte Gauthier, M., Henrion, E., Diallo, O., Dion, P. A., and Rouleau, G. A. (2015) Increased missense mutation burden of fatty acid metabolism related genes in Nunavik Inuit population, *PLoS One*, **10**, e0128255, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128255>.
26. Мальярчук Б. А., Деренко М. В. (2017) Полиморфизм генов карнитин-ацилтрансфераз у коренного населения Сибири, *Экологическая генетика*, **15**, 13-18, <https://doi.org/10.17816/ecogen15413-18>.
27. Voruganti, V. S., Higgins, P. B., Ebbesson, S. O., Kennish, J., Göring, H. H., Haack, K., Laston, S., Drigalenko, E., Wenger, C. R., Harris, W. S., Fabsitz, R. R., Devereux, R. B., Maccluer, J. W., Curran, J. E., Carless, M. A., Johnson, M. P., Moses, E. K., Blangero, J., Umans, J. G., Howard, B. V., Cole, S. A., and Comuzzie, A. G. (2012) Variants in *CPT1A*, *FADS1*, and *FADS2* are associated with higher levels of estimated plasma and erythrocyte delta-5 desaturases in Alaskan Eskimos, *Front. Genet.*, **3**, 86, <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00086>.
28. Ameur, A., Enroth, S., Johansson, A., Zaboli, G., Igl, W., Johansson, A. C., Rivas, M. A., Daly, M. J., Schmitz, G., Hicks, A. A., Meitinger, T., Feuk, L., van Duijn, C., Oostra, B., Pramstaller, P. P., Rudan, I., Wright, A. F., Wilson, J. F., Campbell, H., and Gyllenstein, U. (2012) Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids, *Am. J. Hum. Genet.*, **90**, 809-820, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.014>.
29. Amorim, C. E., Nunes, K., Meyer, D., Comas, D., Bortolini, M. C., Salzano, F. M., and Hünemeier, T. (2017) Genetic signature of natural selection in first Americans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 2195-2199, <https://doi.org/10.1073/pnas.1620541114>.
30. Malyarchuk, B. A., Derenko, M. V., Denisova, G. A., Litvinov, A. N., and Dambueva, I. K. (2024) *FADS* gene polymorphism and the history of the formation of the indigenous populations of Siberia, *Russ. J. Genet.*, **60**, 199-209, <https://doi.org/10.1134/S1022795424020091>.
31. Mathieson, I. (2020) Limited evidence for selection at the *FADS* locus in Native American populations, *Mol. Biol. Evol.*, **37**, 2029-2033, <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa064>.
32. Mathieson, I., Lazaridis, I., Rohland, N., Mallick, S., Patterson, N., Roodenberg, S. A., Harney, E., Stewardson, K., Fernandes, D., Novak, M., Sirak, K., Gamba, C., Jones, E. R., Llamas, B., Dryomov, S., Pickrell, J., Arsuaga, J. L., de Castro, J. M., Carbonell, E., Gerritsen, F., Khokhlov, A., Kuznetsov, P., Lozano, M., Meller, H., Mochalov, O., Moiseyev, V., Guerra, M. A., Roodenberg, J., Vergès, J. M., Krause, J., Cooper, A., Alt, K. W., Brown, D., Anthony, D.,

- Lalueza-Fox, C., Haak, W., Pinhasi, R., and Reich, D. (2015) Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians, *Nature*, **528**, 499-503, <https://doi.org/10.1038/nature16152>.
33. Mathieson, I., Day, F. R., Barban, N., Tropf, F. C., Brazel, D. M., eQTLGen Consortium, BIOS Consortium, Vaez, A., van Zuydam, N., Bitarello, B. D., Gardner, E. J., Akimova, E. T., Azad, A., Bergmann, S., Bielak, L. F., Boomsma, D. I., Bosak, K., Brumat, M., Buring, J. E., Cesarini, D., et al. (2023) Genome-wide analysis identifies genetic effects on reproductive success and ongoing natural selection at the FADS locus, *Nat. Hum. Behav.*, **7**, 790-801, <https://doi.org/10.1038/s41562-023-01528-6>.
 34. Fumagalli, M., Moltke, I., Grarup, N., Racimo, F., Bjerregaard, P., Jørgensen, M. E., Korneliussen, T. S., Gerbault, P., Skotte, L., Linneberg, A., Christensen, C., Brandslund, I., Jørgensen, T., Huerta-Sánchez, E., Schmidt, E. B., Pedersen, O., Hansen, T., Albrechtsen, A., and Nielsen, R. (2015) Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation, *Science*, **349**, 1343-1347, <https://doi.org/10.1126/science.aab2319>.
 35. Malyarchuk, B. A., Derenko, M. V., and Denisova, G. A. (2021) Adaptive changes in fatty acid desaturation genes in indigenous populations of Northeast Siberia, *Russ. J. Genet.*, **57**, 1461-1466, <https://doi.org/10.1134/S1022795421120103>.
 36. Малярчук Б.А. (2018) Полиморфизм гена *FFAR4*, кодирующего рецептор длинноцепочечных жирных кислот, у коренного населения Сибири, *Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН*, **4**, 108-112.
 37. Ichimura, A., Hirasawa, A., Poulain-Godefroy, O., Bonnefond, A., Hara, T., Yengo, L., Kimura, I., Leloire, A., Liu, N., Iida, K., Choquet, H., Besnard, P., Lecoeur, C., Vivequin, S., Ayukawa, K., Takeuchi, M., Ozawa, K., Tauber, M., Maffei, C., Morandi, A., Buzzetti, R., Elliott, P., Pouta, A., Jarvelin, M.-R., Körner, A., Kiess, W., Pigeyre, M., Caiazzo, R., Van Hul, W., Van Gaal, L., Horber, F., Balkau, B., Lévy-Marchal, K., Rouskas, K., Kouvatsi, A., Hebebrand, J., Hinney, A., Scherag, A., Pattou, F., Meyre, D., Koshimizu, T., Wolowczuk, I., Tsujimoto, G., and Froguel, P. (2012) Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human, *Nature*, **483**, 350-354, <https://doi.org/10.1038/nature10798>.
 38. Inchley, C. E., Larbey, C. D., Shwan, N. A., Pagani, L., Saag, L., Antão, T., Jacobs, G., Hudjashov, G., Metspalu, E., Mitt, M., Eichstaedt, C. A., Malyarchuk, B., Derenko, M., Wee, J., Abdullah, S., Ricaut, F. X., Mormina, M., Mägi, R., Vilems, R., Metspalu, M., Jones, M. K., Armour, J. A., and Kivisild, T. (2016) Selective sweep on human amylase genes postdates the split with Neanderthals, *Sci. Rep.*, **6**, 37198, <https://doi.org/10.1038/srep37198>.
 39. Marcadier, J. L., Boland, M., Scott, C. R., Issa, K., Wu, Z., McIntyre, A. D., Hegele, R. A., Geraghty, M. T., and Lines, M. A. (2015) Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation, *Can. Med. Assoc. J.*, **187**, 102-107, <https://doi.org/10.1503/cmaj.140657>.
 40. Andersen, M. K., Skotte, L., Jørsboe, E., Polito, R., Stæger, F. F., Aldiss, P., Hanghøj, K., Waples, R. K., Santander, C. G., Grarup, N., Dahl-Petersen, I. K., Diaz, L. J., Overvad, M., Senftleber, N. K., Søborg, B., Larsen, C. V. L., Lemoine, C., Pedersen, O., Feenstra, B., Bjerregaard, P., Melbye, M., Jørgensen, M. E., Færgeman, N. J., Koch, A., Moritz, T., Gillum, M. P., Moltke, I., Hansen, T., and Albrechtsen, A. (2022) Loss of sucrase-isomaltase function increases acetate levels and improves metabolic health in Greenlandic cohorts, *Gastroenterology*, **162**, 1171-1182.e3, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.236>.
 41. Malyarchuk, B. A., Derenko, M. V., and Denisova, G. A. (2017) The frequency of inactive sucrase-isomaltase variant in indigenous populations of Northeast Asia, *Russ. J. Genet.*, **53**, 1052-1054, <https://doi.org/10.1134/S1022795417090095>.
 42. Козлов А. И., Малярчук Б. А., Лавряшина М. Б., Вершубская Г. Г. (2023) Нарушения усвоения сахарозы подтверждают своеобразие генетической истории эскимосов, *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*, **2**, 82-91, <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2023.2.082-091>.
 43. Husein, D. M., Rizk, S., and Naim, H. Y. (2020) Differential effects of sucrase-isomaltase mutants on its trafficking and function in irritable bowel syndrome: similarities to congenital sucrase-isomaltase deficiency, *Nutrients*, **13**, 9, <https://doi.org/10.3390/nu13010009>.
 44. Tannous, S., and Naim, H. Y. (2024) Impaired digestive function of sucrase-isomaltase in a complex with the Greenlandic sucrase-isomaltase variant, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1870**, 166947, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166947>.
 45. Senftleber, N. K., Ramne, S., Moltke, I., Jørgensen, M. E., Albrechtsen, A., Hansen, T., and Andersen, M. K. (2023) Genetic loss of sucrase-isomaltase function: mechanisms, implications, and future perspectives, *Appl. Clin. Genet.*, **16**, 31-39, <https://doi.org/10.2147/TACG.S401712>.
 46. Xiong, R. G., Zhou, D. D., Wu, S. X., Huang, S. Y., Saimaiti, A., Yang, Z. J., Shang, A., Zhao, C. N., Gan, R. Y., and Li, H. B. (2022) Health benefits and side effects of short-chain fatty acids, *Foods*, **11**, 2863, <https://doi.org/10.3390/foods11182863>.
 47. Moltke, I., Grarup, N., Jørgensen, M. E., Bjerregaard, P., Treebak, J. T., Fumagalli, M., Korneliussen, T. S., Andersen, M. A., Nielsen, T. S., Krarup, N. T., Gjesing, A. P., Zierath, J. R., Linneberg, A., Wu, X., Sun, G., Jin, X., Al-Aama, J., Wang, J., Borch-Johnsen, K., Pedersen, O., Nielsen, R., Albrechtsen, A., and Hansen, T. (2014)

- A common Greenlandic *TBC1D4* variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes, *Nature*, **512**, 190-193, <https://doi.org/10.1038/nature13425>.
48. Manousaki, D., Kent, J. W., Jr, Haack, K., Zhou, S., Xie, P., Greenwood, C. M., Brassard, P., Newman, D. E., Cole, S., Umans, J. G., Rouleau, G., Comuzzie, A. G., and Richards, J. B. (2016) Toward precision medicine: *TBC1D4* disruption is common among the Inuit and leads to underdiagnosis of type 2 diabetes, *Diabetes Care*, **39**, 1889-1895, <https://doi.org/10.2337/dc16-0769>.
49. Sano, H., Kane, S., Sano, E., Miinea, C. P., Asara, J. M., Lane, W. S., Garner, C. W., and Lienhard, G. E. (2003) Insulin-stimulated phosphorylation of a Rab GTPase-activating protein regulates GLUT4 translocation, *J. Biol. Chem.*, **278**, 14599-14602, <https://doi.org/10.1074/jbc.C300063200>.
50. Grarup, N., Moltke, I., Andersen, M. K., Dalby, M., Vitting-Seerup, K., Kern, T., Mahendran, Y., Jørsboe, E., Larsen, C. V. L., Dahl-Petersen, I. K., Gilly, A., Suveges, D., Dedoussis, G., Zeggini, E., Pedersen, O., Andersson, R., Bjerregaard, P., Jørgensen, M. E., Albrechtsen, A., and Hansen, T. (2018) Loss-of-function variants in *ADCY3* increase risk of obesity and type 2 diabetes, *Nat. Genet.*, **50**, 172-174, <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0022-7>.
51. Grarup, N., Moltke, I., Andersen, M. K., Bjerregaard, P., Larsen, C. V. L., Dahl-Petersen, I. K., Jørsboe, E., Tiwari, H. K., Hopkins, S. E., Wiener, H. W., Boyer, B. B., Linneberg, A., Pedersen, O., Jørgensen, M. E., Albrechtsen, A., and Hansen, T. (2018) Identification of novel high-impact recessively inherited type 2 diabetes risk variants in the Greenlandic population, *Diabetologia*, **61**, 2005-2015, <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4659-2>.
52. Thuesen, A. C. B., Stæger, F. F., Kaci, A., Solheim, M. H., Aukrust, I., Jørsboe, E., Santander, C. G., Andersen, M. K., Li, Z., Gilly, A., Stinson, S. E., Gjesing, A. P., Bjerregaard, P., Pedersen, M. L., Larsen, C. V. L., Grarup, N., Jørgensen, M. E., Zeggini, E., Bjørkhaug, L., Njølstad, P. R., Albrechtsen, A., Moltke, I., and Hansen, T. (2022) A novel splice-affecting *HNF1A* variant with large population impact on diabetes in Greenland, *Lancet Reg. Health Eur.*, **24**, 100529, <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100529>.
53. Осипова Л. П., Личман Д. В., Холлмарк Б., Карафет Т. М., Сиз П. С., Уоткинс Д. С., Хаммер М. Ф. (2020) Современная геномика в изучении проблем адаптации человека к климату в высоких широтах Сибири, *Научные результаты биомедицинских исследований*, **6**, 323-337, <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-4>.
54. Leonard, W. R. (2024) Pearl Memorial Lecture. Humans at the extremes: Exploring human adaptation to ecological and social stressors, *Am. J. Hum. Biol.*, **36**, e24010, <https://doi.org/10.1002/ajhb.24010>.
55. Hallmark, B., Karafet, T. M., Hsieh, P., Osipova, L. P., Watkins, J. C., and Hammer, M. F. (2019) Genomic evidence of local adaptation to climate and diet in indigenous Siberians, *Mol. Biol. Evol.*, **36**, 315-327, <https://doi.org/10.1093/molbev/msy211>.

GENETIC FEATURES OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN ARCTIC PEOPLES

Review

B. A. Malyarchuk

*Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences,
685000 Magadan, Russia; e-mail: malyarchuk@ibpn.ru*

The long-term, over several millennia, adaptation of the ancestors of the indigenous peoples of the Far North of Asia and America to the extreme natural and climatic environments of the Arctic resulted in changes in genes controlling various metabolic processes. However, most of the genetic variability in Eskimos and Paleoasians (Chukchis and Koryaks) is related to adaptation to the traditional "Arctic" diet, which is rich in lipids and proteins but extremely poor in plant carbohydrates. The results of population genetic studies have shown that specific polymorphism variants in genes related to lipid metabolism (*CPT1A*, *FADS1*, *FADS2*, and *CYB5R2* genes) and carbohydrate metabolism (*AMY1*, *AMY2A*, and *SI* genes) are common in Eskimos and Paleoasian peoples. When deviating from the traditional diet, these polymorphism variants lead to metabolic disorders. American Eskimo-specific polymorphism variants in genes related to glucose metabolism (*TBC1D* and *ADCY* genes) significantly increase the risk of developing type 2 diabetes. All these circumstances indicate the need for large-scale genetic testing of indigenous populations of the Far North and the need to study the biochemical and physiological consequences of genetically determined changes in the activity of enzymes of lipid and carbohydrate metabolism.

Keywords: human adaptation, Arctic, lipid metabolism genes, carbohydrate metabolism genes