

# Распространенность арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири

Б.А. Мальярчук , М.В. Деренко, Г.А. Денисова, А.Н. Литвинов

Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

Впервые среди коренного населения Сибири (у чукчей, коряков, эвенов, эвенков, якутов, бурят и алтайцев) и Восточной Азии (корейцев) проведен популяционный скрининг «арктической» мутации G > A в локусе rs80356779 гена карнитин-о-пальмитоил-трансферазы 1A (*CPT1A*). Предполагается, что этот вариант полиморфизма возник у предков эскимосов в результате адаптации к диете, обогащенной жирными кислотами, и/или экстремальным природно-климатическим условиям Крайнего Севера. Известно также, что среди американских эскимосов – носителей гомозигот арктического варианта гена *CPT1A* – достоверно чаще выявляются случаи заболеваний, связанных с дефицитом фермента *CPT1A* и, как следствие, с гипокетонной гипогликемией и синдромом внезапной детской смерти. С другой стороны, эта мутация может быть кардиопротективной, так как ее наличие ассоциируется с повышенным содержанием липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина A1 в плазме крови. В проведенном нами исследовании высокая частота арктического варианта гена *CPT1A* обнаружена только в береговых популяциях Северо-Восточной Азии: 66 % у коряков, 56 % у чукчей и 30 % у эвенов, а также в единичном случае (частота 1 %) у эвенков Центральной Сибири. Анализ полиморфизма, выявленного с помощью высокопроизводительного секвенирования, показал, что помимо исследуемого локуса rs80356779 еще пять локусов являются информативными в плане прояснения структуры гаплотипов гена *CPT1A* (rs2278908, rs2278907, rs2924699, rs7112615 и rs2229738). Обнаружено, что гаплотип, несущий «арктическую» мутацию, возник однократно на основе гаплотипа, встречающегося в настоящее время в различных популяциях Евразии. Предполагается, что распространению «арктической» мутации в популяциях коренного населения Северо-Восточной Азии способствовали процессы расширения эскимосской культуры морского зверобойного промысла и ассимиляции эскимосов чукчами и коряками.

Ключевые слова: карнитин-о-пальмитоилтрансфераза 1A (*CPT1A*); популяции человека; Сибирь; молекулярная филогеография; адаптивная эволюция.

## КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Мальярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н. Распространенность арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(5):571-575. DOI 10.18699/VJ16.130

## HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A., Litvinov A.N. Distribution of the arctic variant of the *CPT1A* gene in indigenous populations of Siberia. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(5):571-575. DOI 10.18699/VJ16.130

УДК 575.224.22:347.173(1-925.11/16)  
Поступила в редакцию 30.03.2015 г.  
Принята к публикации 22.10.2015 г.  
© АВТОРЫ, 2016

 e-mail: malyarchuk@ibpn.ru

## Distribution of the arctic variant of the *CPT1A* gene in indigenous populations of Siberia

B.A. Malyarchuk , M.V. Derenko, G.A. Denisova, A.N. Litvinov

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

Population screening of the Arctic variant, which has arisen due to the G > A mutation at locus rs80356779 in the *CPT1A* gene, has been performed for the first time among indigenous peoples of Siberia (Chukchi, Koryaks, Evens, Evenks, Yakuts, Buryats and Altaians) and East Asia (Koreans). It is assumed that *CPT1A* Arctic variant originated from Eskimo ancestors, probably as a result of adaptation to a high-fat diet and/or to the extremely cold environment. It is also known that the homozygous Arctic variant is associated with hypoketotic hypoglycemia attributable to *CPT1A* deficiency and high infant mortality and occurs at high frequency in American Eskimo. On the other hand, the association of *CPT1A* Arctic variant with increased levels of HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 in blood plasma suggests that this mutation might have a cardioprotective role. In the present study, a high frequency of *CPT1A* Arctic variant has been found in coastal populations of Northeast Asia – in Koryaks (66 %), Chukchi (56 %) and Evens (30 %), and singularly (at a frequency of 1 %) in Evenks of Central Siberia. Five polymorphic loci relevant to the haplotypic structure of *CPT1A* gene (rs2278908, rs2278907, rs2924699, rs7112615 and rs2229738) were revealed by high-throughput DNA sequencing in addition to locus rs80356779 studied here. It was found that the Arctic variant haplotype has arisen only once on the basis of the haplotype, which is widespread in modern populations of Eurasia. We assume that the expansion of Eskimo culture of the sea mammal hunting as well as Eskimo assimilation by Chukchi and Koryaks have contributed to the spread of the *CPT1A* Arctic variant across the populations of indigenous peoples of Northeast Asia.

Key words: carnitine palmitoyltransferase 1A (*CPT1A*); human populations; Siberia; molecular phylogeography; adaptive evolution.

В исследованиях генетического полиморфизма популяций коренного населения Сибири был обнаружен целый ряд генов, предположительно вовлеченных в процесс адаптации к холоду (*THADA*, *ITPR3*, *GNGT1*, *PRKG1*, *RELN*, *CPT1A* и *LRP5*) (Cardona et al., 2014). Однако самые строгие сигналы положительного отбора были выявлены в участке размером 3 Mb на хромосоме 11 (между позициями 66 и 69 Mb) в популяциях Северо-Восточной Азии: у эскимосов, чукчей и коряков. В этом участке находятся два кандидатных гена: *CPT1A* и *LRP5*. Ген *LRP5*, кодирующий белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности, играет важную роль в процессах роста костей, метаболизма холестерина, систолического кровяного давления. Ген *CPT1A* кодирует карнитин-о-пальмитоилтрансферазу 1А – один из ключевых ферментов транспорта жирных кислот в митохондриальный матрикс для их последующего бета-окисления. Так как оба указанных гена участвуют в метаболизме липидов, A. Cardona с коллегами (2014) предположили, что отбор генетических вариантов мог быть связан с адаптацией как к холоду и другим неблагоприятным условиям Крайнего Севера, так и к традиционной диете коренных жителей этого региона. Как известно, главными продуктами питания эскимосов, а также береговых чукчей и коряков издревле были мясо и жир лаастоногих и китов. Несмотря на жирную пищу, в сыворотке крови представителей этих народов наблюдаются довольно низкие уровни холестерина и липидов, что, по-видимому, свидетельствует о том, что в эволюции коренных народов Крайнего Севера важную роль играли сопряженные процессы адаптации к диете и экстремальным факторам среды (Rajakumar et al., 2009; Lemas et al., 2012).

Более детальная информация о генетических вариантах, имеющих отношение к адаптации коренного населения к условиям Крайнего Севера, недавно была получена с помощью полногеномного секвенирования ДНК азиатских эскимосов, чукчей и коряков (Clemente et al., 2014). Анализ молекулярных данных позволил выявить 148 SNP (однонуклеотидных полиморфизмов), однако из них только один вариант прошел через многочисленные статистические фильтры – несинонимичная замена G > A в локусе rs80356779 гена *CPT1A*. Анализ генетического материала от современного и древнего населения Евразии и Америки показал, что этот вариант распространен лишь в популяциях Арктического региона, хотя сведения об изменчивости гена *CPT1A* в современных популяциях Сибири были очень фрагментарными: в работе F.J. Clemente с коллегами (2014) исследовано всего лишь 25 представителей азиатских эскимосов, чукчей и коряков. Что касается древних образцов, то, по данным этой работы, «арктическая» мутация отсутствовала в генетическом материале представителя позднего палеолита Сибири (стоянка Мальта, 24 тыс. лет назад) и представителя культуры Кловис из Западной Монтаны (12,6 тыс. лет назад) (Clemente et al., 2014). Однако «арктический» вариант был обнаружен в гетерозиготном состоянии в геноме палеоэскимоса – представителя культуры Саккак из Гренландии (4 тыс. лет назад), а также с частотой примерно 50 % у канадских и гренландских эскимосов, представляющих древнеэскимосскую культуру Дорсет

(начало I тыс. до н.э. – начало II тыс. н.э.). Таким образом, «арктическая» мутация гена *CPT1A* распространялась среди коренного населения Арктического региона как минимум на протяжении последних четырех тысячелетий, хотя результаты молекулярного датирования дают более широкий диапазон ее появления: от 6 до 23 тыс. лет (Clemente et al., 2014).

Поскольку, как уже отмечалось выше, распространенность мутации G > A в локусе rs80356779 гена *CPT1A* в различных популяциях современного коренного населения Сибири и Восточной Азии практически неизвестна, в настоящем сообщении приводятся первые результаты популяционного скрининга этого генетического варианта у чукчей, коряков, эвенов, эвенков, якутов, бурят, алтайцев и корейцев.

### Материалы и методы

Материалом для исследования служила тотальная ДНК, выделенная из биологических тканей (кровь, волоса, луковички), полученных от 416 представителей восьми этнических групп Сибири и Восточной Азии. В ходе экспедиций собраны образцы крови чукчей ( $N = 15$ ) (г. Анадырь, Чукотский автономный округ), коряков ( $N = 58$ ) и эвенов ( $N = 72$ ) (Северо-Эвенский район Магаданской области). Выборка западных эвенков ( $N = 54$ ) сформирована из населения различных поселков Эвенкийского автономного округа. В выборку якутов ( $N = 27$ ) включены жители поселков Республики Саха (Якутия). Выборку бурят ( $N = 55$ ) составили жители населенных пунктов Республики Бурятия. Выборка алтайцев ( $N = 49$ ) сформирована из представителей субэтнических групп алтайцев Республики Алтай. Выборка корейцев ( $N = 71$ ) представлена жителями разных провинций Республики Корея.

Нуклеотидную последовательность гена *CPT1A*, включающую в свой состав локус rs80356779 (полиморфизм G > A), амплифицировали с помощью пары олигонуклеотидных праймеров CPT1L (5'-AGGTGCAAAGTG AATTAGTC-3') и CPT1R (5'-CAGCACATAAGGGATAG TTT-3') или пары праймеров CPT2L (5'-GTCCTGTTTGTACTTTTACC-3') и CPT2R (5'-GGATGCCTTTAATCTA GTGA-3'). Они были подобраны с помощью анализа нуклеотидной последовательности гена *CPT1A* (под номером NC\_000011.10 в базе данных GenBank) с использованием программы Primer3 (Untergasser et al., 2012). Участки ДНК амплифицировали в течение 35 циклов в температурном режиме: 94 °C – 30 с, 50 °C – 60 с и 72 °C – 60 с. Продукты амплификации секвенировали с использованием набора для циклического секвенирования ДНК Big Dye Terminator (Applied Biosystems v. 3.1) и генетического анализатора ABI Prism 3500xL (Applied Biosystems, США). Для выравнивания и анализа нуклеотидных последовательностей использовали программы пакета MEGA5 (Tamura et al., 2011). Частоту аллелей, гетерозиготность и соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга исследовывали с помощью пакета программ Arlequin 3.01 (Excoffier et al., 2007).

Секвенирование экзонов и прилегающих нетранслируемых участков генов проводили с помощью системы Agilent SureSelectXT Human All Exon V5+UTRs (Agilent Technologies) на платформе HiSeq 1500 (Illumina, США)

для шести образцов ДНК от представителей коренного населения Сибири (три коряка, два эвена и один эвенк). В качестве референтной последовательности использовали геномную сборку GRCh37.p13. Аннотацию вариантов полиморфизма осуществляли с помощью сервера SeattleSeq Annotation. Для выявления гаплотипов из генотипов с неизвестной гаметной фазой применяли алгоритм ELB (Excoffier et al., 2003) пакета программ Arlequin 3.01.

### Результаты и обсуждение

Впервые среди коренного населения Сибири (у чукчей, коряков, эвенов, эвенков, якутов, бурят и алтайцев) и Восточной Азии (корейцев) проведен популяционный скрининг частоты нуклеотидной замены  $G > A$  в локусе rs80356779 гена *CPT1A*. Эта нуклеотидная замена приводит к аминокислотной замене пролина на лейцин в позиции 479 (вариант P479L). Аллель А обнаружен с высокой частотой в береговых популяциях Северо-Востока Азии – 66 % у коряков, 56 % у чукчей и 30 % у эвенов, а также в единичном случае (частота 1 %) у эвенков Центральной Сибири (табл. 1).

Ранее было установлено, что аллель А широко распространен среди эскимосов Северной Америки и Гренландии, однако причины отбора в пользу этого генетического варианта не были установлены, хотя предполагался адаптивный сценарий (табл. 2). Как видно из табл. 2, достоверные отклонения от равновесия Харди–Вайнберга наблюдаются только в больших выборках (более 400 человек) эскимосов Аляски и Канады ( $p < 0,05$ ), хотя во всех популяциях Арктического региона (у эскимосов, чукчей и коряков) с высокой частотой распространены аллель А и гомозиготы АА. Во всех этих популяциях уровень наблюдаемой гетерозиготности ниже ожидаемой, что указывает на возможность отклонения от равновесного распределения частот генотипов в арктических популяциях. По всей видимости, величины отклонений могут стать достоверными при расширении выборок из этих популяций. У эвенов нами также зарегистрирована довольно высокая частота аллеля А (30 %), но при низкой частоте гомозигот АА и в условиях соблюдения равновесия Харди–Вайнберга.

Ранее было установлено, что локус rs80356779 гена *CPT1A* находится под воздействием отбора с очень высоким коэффициентом селекции ( $s = 0,14$ ) (Clemente et al., 2014). Таким образом, сохранению высокой частоты аллеля А и гомозигот АА в ряде арктических популяций, несомненно, способствует направленный отбор в пользу этих генетических вариантов. Между тем появление аллеля А у эвенов и тем более единичный случай у эвенков, по всей видимости, связаны с межэтническими контактами, хотя и не исключено, что появление аллеля А у эвенка может быть связано и с независимым происхождением этого варианта полиморфизма. В случае независимого происхождения аллеля А у эвенка ожидается, что гаплотипы, основанные на нескольких SNP, фланкирующих исследуемый вариант rs80356779, у эвенков и береговых популяций Чукотки и Приохотья будут различаться.

Для проверки этого предположения нами проанализирован полиморфизм гена *CPT1A* у коряков и эвенов – носи-

телей гомозигот АА, а также у эвенка – гетерозиготы ГА. Анализ полиморфизма, выявленного с помощью высокопроизводительного секвенирования, показал, что, помимо исследуемого локуса rs80356779, еще пять полиморфных локусов являются информативными в плане прояснения структуры гаплотипов гена *CPT1A* – rs2278908, rs2278907, rs2924699, rs7112615 и rs2229738. Эти маркеры расположены в участке длиной 38418 пар нуклеотидов. Из них только rs2229738 находится в экзоне, остальные локусы относятся к интронным участкам. Для выявления как можно большего разнообразия генотипов для шести указанных маркеров нами проанализированы данные об изменчивости гена *CPT1A* в выборках коренного населения Сибири (25 человек) по результатам работы F.J. Clemente с коллегами (2014), и населения Восточной Азии (25 человек) и Европы (11 человек) по данным проекта «1 000 Genomes» (www.1000genomes.org). В итоге было выявлено 11 генотипов, из которых два были встречены в Европе, шесть – в Сибири и Восточной Азии, три – в Евразии в целом (табл. 3).

Фазирование генотипов с помощью алгоритма ELB (Excoffier et al., 2003) позволило выявить восемь гаплотипов гена *CPT1A* (см. табл. 3). Из них два гаплотипа были обнаружены как в сибирских и восточноазиатских, так и в европейских популяциях (ht2 и ht6), один гаплотип (ht1), маркированный заменой  $G > A$  в локусе rs80356779, характерен только для северо-восточноазиатских популяций, три гаплотипа были зарегистрированы в Восточной Азии и Европе (ht4, ht5 и ht8) и по одному гаплотипу – в Восточной Азии (ht7) и Европе (ht3). Очевидно, что «арктическая» мутация в гаплотипе ht1 произошла однократно на базе гаплотипа ht6. Так как генотип эвенка (№ 4 в табл. 3) представлен гаплотипами ht1 и ht2, то это свидетельствует в пользу его гибридного происхождения.

Относительно географического происхождения «арктической» мутации в гене *CPT1A* было показано, что она возникла, вероятнее всего, среди предков эскимосов (Clemente et al., 2014). Согласно этнологическим данным, эскимосы выделились из эскалеутской общности, локализованной исконно в зоне Берингова пролива, примерно в IV–II тыс. до н.э., но лишь с начала I тыс. н.э. этногенез и этническая история азиатских эскимосов тесно переплетаются с историей чукчей и коряков (Народы Северо-Востока Сибири, 2010). Предполагается, что эскимосы в далеком прошлом жили по восточному берегу Камчатки и даже на побережье Охотского моря. Главными продуктами питания эскимосов издревле были мясо и жир ластоногих и китов, и поэтому именно эскимосы были основателями культуры морского зверобойного промысла (Вдовин, 1973). Коряки же изначально формировались в континентальных условиях Севера и занимались главным образом охотой на дикого северного оленя. В середине II тыс. до н.э. в Северном Приохотье возникла токаревская культура, которая дала начало береговым корякам. Осваивая тихоокеанское побережье, коряки одну часть эскимосов ассимилировали, другую вытеснили с побережья. От эскимосов коряки усвоили основы культуры морского зверобойного промысла (Вдовин, 1973). К середине I тыс. до н.э. в северной части Охотского моря получает развитие новая древнекорякская

**Таблица 1.** Распределение частот генотипов и аллелей локуса rs80356779 гена *CPT1A* в популяциях Сибири и Восточной Азии

Популяция	N	Генотипы			Аллели		Ho	He	HWE, p
		GG	GA	AA	G	A			
Коряки	58	0,16	0,38	0,47	0,34	0,66	0,379	0,456	0,25
Чукчи	15	0,2	0,47	0,33	0,43	0,56	0,467	0,508	1,0
Эвены	72	0,5	0,42	0,08	0,7	0,3	0,417	0,416	1,0
Эвенки	54	0,98	0,02	0	0,99	0,01	0,19	0,019	1,0
Якуты	27	1,0	0	0	1,0	0	0	0	1,0
Алтайцы	49	1,0	0	0	1,0	0	0	0	1,0
Буряты	55	1,0	0	0	1,0	0	0	0	1,0
Корейцы	71	1,0	0	0	1,0	0	0	0	1,0

Примечание. Здесь и в табл. 2: N – размер выборки исследованных индивидуумов; Ho и He – наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность; HWE, p – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди – Вайнберга (достоверно при  $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Распределение частот генотипов и аллелей локуса rs80356779 гена *CPT1A* в некоторых популяциях человека, по литературным данным

Популяция	N	Генотипы			Аллели		Ho	He	HWE, p	Литературный источник
		GG	GA	AA	G	A				
Эскимосы Аляски	1075	0,04	0,25	0,71	0,17	0,83	0,253	0,279	0,004	Lemas et al., 2012
Эскимосы Канады	422	0,06	0,24	0,7	0,18	0,82	0,244	0,297	0,001	Greenberg et al., 2009
Эскимосы Гренландии	1111	0,08	0,38	0,54	0,27	0,73	0,379	0,394	0,22	Rajakumar et al., 2009
Эскимосы Канады	50	0,02	5	44	0,07	0,93	0,1	0,132	0,2	Rajakumar et al., 2009
Китайцы (Канада)	95	1,0	0	0	1,0	0	0	0	1,0	Rajakumar et al., 2009
Европейцы (Канада)	95	1,0	0	0	1,0	0	0	0	1,0	Rajakumar et al., 2009

**Таблица 3.** Генотипы и гаплотипы гена *CPT1A* в популяциях Сибири, Восточной Азии и Европы

Номер	Генотип	Номер	Гаплотип	Региональная распространенность
1	CACAAC	ht1	CACAAC	Сибирь
		ht1	CACAAC	
2	CACARC	ht1	CACAAC	Сибирь
		ht6	CACAGC	
3	CACAGC	ht6	CACAGC	Сибирь, Восточная Азия, Европа
		ht6	CACAGC	
4	YRYMRY	ht1	CACAAC	Сибирь
		ht2	TGTCGT	
5	CACAGY	ht6	CACAGC	Восточная Азия
		ht4	CACAGT	
6	YRCAGT	ht3	TGCAGT	Европа
		ht4	CACAGT	
7	YRCAGC	ht5	TGCAGC	Восточная Азия, Европа
		ht6	CACAGC	
8	CAYMGC	ht7	CATCGC	Восточная Азия
		ht6	CACAGC	
9	YRYMGY	ht6	CACAGC	Восточная Азия
		ht2	TGTCGT	
10	YRYMGC	ht8	TGTCGC	Восточная Азия, Европа
		ht6	CACAGC	
11	YRYMGT	ht2	TGTCGT	Европа
		ht4	CACAGT	

Примечание. Порядок локусов в генотипах и гаплотипах: rs2278908, rs2278907, rs2924699, rs7112615, rs80356779 и rs2229738.

культура – охотская. Эта культура имеет четкую ориентацию на морской зверобойный промысел и приморское собирательство (Васильевский, 1971). Значительная часть терминов, связанных с морским зверобойным промыслом у коряков, – эскимосского происхождения.

Чукотско-эскимосские этнические связи прослеживаются с I тыс. н. э. Береговые чукчи и эскимосы – типичные представители берингоморского типа арктической расы. Часть эскимосов была ассимилирована чукчами, так как последние были более многочисленны. Лишь часть чукчей постепенно стала совмещать сухопутную охоту с морским промыслом, и произошло это не ранее начала нашей эры (Народы Северо-Востока Сибири, 2010).

Таким образом, данные этнологии показывают, что распространению «арктической» мутации в гене *CPT1A* среди коренного населения Крайнего Севера, скорее всего, способствовали процессы ассимиляции эскимосов чукчами и коряками в связи с экспансией последних на прибрежные территории Северо-Востока Азии. В отношении эвенов следует отметить, что проникновение тунгусов на Охотское побережье относят к XV–XVI вв., поэтому появление «арктической» мутации в генофонде эвенов, по-видимому, обусловлено контактами с коряками, с которыми эвены соседствуют до сих пор.

Среди американских эскимосов – носителей «арктической» мутации в гомозиготном состоянии – выявлены случаи заболеваний, связанных с дефицитом фермента *CPT1A* и, как следствие, с гипокетонной гипогликемией и синдромом внезапной детской смерти (Greenberg et al., 2009). Поэтому вполне возможно, что полезная в прошлом мутация, позволившая населению Крайнего Севера Азии и Америки выживать в условиях углеводного голодания, стала вредной в наше время, когда наблюдается тенденция к отходу от традиционного питания. Пример «арктической» мутации в гене *CPT1A* демонстрирует, как дисбаланс в питании (т. е. при выраженном преобладании липидов и белков) первых жителей Арктики стал причиной фиксации таких генных вариантов, которые позволили смягчить проявление метаболических издержек потребления жирной пищи (например, снизить уровень кетоза) и приобрести полезные модификации сердечно-сосудистой системы. Очевидно, что такого рода генетическая система является очень сложной генной сетью, элементы которой еще предстоит реконструировать.

### Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Поисковые фундаментальные научные исследова-

ния в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

- Васильевский Р.С. Происхождение и древняя культура коряков. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1971.
- Вдовин И.С. Очерки этнической истории коряков. Л.: Наука, 1973.
- Народы Северо-Востока Сибири. Отв. ред. Е.П. Батянова, В.А. Тураев. М.: Наука, 2010.
- Cardona A., Pagani L., Antao T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., Yngvadottir B., Shwe M.T.T., Wee J., Romero I.G., Raj S., Metspalu M., Villems R., Willerslev E., Tyler-Smith C., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Kivisild T. Genome-wide analysis of cold adaption in indigenous Siberian populations. PLoS ONE. 2014;9:e98076. DOI 10.1371/journal.pone.0098076.
- 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., Kivisild T. A selective sweep on a deleterious mutation in the *CPT1A* gene in Arctic populations. Am. J. Hum. Genet. 2014;95:584-589. DOI 10.1016/j.ajhg.2014.09.016.
- Excoffier L., Laval G., Balding D. Gametic phase estimation over large genomic regions using an adaptive window approach. Hum. Genomics. 2003;1:7-19. DOI 10.1186/1479-7364-1-1-7.
- Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. Evol. Bioinform. Online. 2007;1:47-50.
- 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., Olpin S.E. Mol. Genet. Metab. 2009;96:201-207. DOI 10.1016/j.yjmgme.2008.12.018.
- 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., Boyer B.B. 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. 2012;53:175-184. DOI 10.1194/jlr.P018952.
- Rajakumar C., Ban M.R., Cao H., Young T.K., Bjerregaard P., Hegele R.A. Carnitine palmitoyltransferase IA polymorphism P479L is common in Greenland Inuit and is associated with elevated plasma apolipoprotein A-I. J. Lipid Res. 2009;50:1223-1228. DOI 10.1194/jlr.P900001-JLR200.
- Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. Mol. Biol. Evol. 2011;28:2731-2739. DOI 10.1093/molbev/msr121.
- Untergasser A., Cutcutache I., Koressaar T., Ye J., Faircloth B.C., Remm M., Rozen S.G. Primer3 – new capabilities and interfaces. Nucleic Acids Res. 2012;40:e115. DOI 10.1093/nar/gks596.