

## ШИРОТНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЧАСТОТ «ТЕРМОГЕННЫХ» АЛЛЕЛЕЙ РАЗОБЩАЮЩИХ БЕЛКОВ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ ПОПУЛЯЦИОННОГО РИСКА ОЖИРЕНИЯ У СОВРЕМЕННОГО ЧЕЛОВЕКА

**Введение.** Ожирение является многофакторным заболеванием и определяется множеством генов, их взаимодействием как между собой, так и с социокультурными и абиотическими факторами среды обитания. Среди полиморфных вариантов генов, повышающий риск развития ожирения, отдельным блоком выступают гены, кодирующие разобщающие белки. «Термогенные» аллели разобщающих белков, в отличие от альтернативных «бережливых» вариантов, могут снижать риск развития ожирения и метаболического синдрома у современного человека. Изменение структуры популяции человека вследствие адаптации к климатогеографическим и социокультурным факторам могло стать причиной увеличения предрасположенности к ожирению. Целью исследования является проверка гипотезы о зависимости частоты встречаемости «термогенных» аллелей разобщающих белков от комплекса климатогеографических факторов в современных популяциях человека.

**Материалы и методы.** Используя данные геномного проекта «1000 геномов» и климатогеографических данных базы данных NASA GISTEMP, были построены математические модели для оценки взаимосвязи климатических условий с частотой встречаемости «термогенных» аллелей генов разобщающих белков. Для анализа зависимости были выбраны варианты генов UCP1 (rs1800592), UCP2 (rs660339), UCP3 (rs1800849). В качестве математической модели была выбрана обобщенная смешанная линейная модель (GLMM – generalized linear mixed model).

**Результаты.** Анализ обобщенной смешанной линейной модели показал, что частота встречаемости «термогенных» аллелей ( $A*UCP1$ ,  $C*UCP2$ ,  $C*UCP3$ ) в анализируемых популяциях человека зависит от климатогеографических факторов, а именно широты и средней минимальной температуры.

**Заключение.** Процесс адаптации к климатогеографическим особенностям территории проживания человека привел к смещению частот встречаемости аллелей разобщающих белков и увеличению рисков развития ожирения в одних популяциях по сравнению с другими. Исследуемые полиморфные варианты генов разобщающих белков играют защитную роль в процессах развития ожирения и метаболических заболеваниях.

**Ключевые слова:** разобщающие белки; UCP; локальная адаптация; генетическая структура популяций; климатические факторы

---

### Введение

Человек, обладая широкой экологической пластичностью, способен приспосабливаться к различным условиям внешней среды. Миграция из жаркого и сухого региона Африки в приполярные области и, как следствие адаптация к новым климатогеографическим условиям, привела к необратимому изменению не только морфофизиологических и поведенческих характеристик, но и генетической структуры популяций человека.

Адаптация к новым, отличным от прежних, климатогеографическим условиям связана с изменением процессов энергетического обмена [Hancock et al., 2008; Sazzini et al., 2014]. Например, у аборигенов, проживающих в холодных климатических условиях с большой повторяемостью низких отрицательных температур и резких сезонных флуктуаций поступающей солнечной энергии, наблюдается повышенная теплопродукция и основной обмен [Leppaluoto, Hassi 1991].

Гены энергетического обмена стали мишенью для действия отбора. Для субпопуляций, проживавших на территории Северной Европы 6200 лет до нашей эры, было показано, что наиболее интенсивному направленному отбору подверглись кластеры генов, связанных с развитием адаптаций к высококалорийной диете и холодным климатогеографическим условиям Европы, что отражает особенности образа жизни данной группы людей [Matthieson et al., 2015]. Исследование небольшой группы неандертальцев и денисовцев, проживавших в позднем плейстоцене, показало, что генетический отбор также был направлен в сторону повышения эффективности термогенеза [Sazzini et al., 2014]. Схожий паттерн был обнаружен в современной популяции гренландских инуитов, проживающих в условиях арктической пустыни [Fumagalli et al., 2015].

Воздействие низких температур на организм млекопитающих приводит к активации процессов несократительного термогенеза, а именно увеличению экспрессии терморегулирующих генов в печени и буро-жировой ткани. Несократительный термогенез – важный способ максимизации производства тепла в условиях холода [Shore et al., 2013]. К генам, продукты которых задействованы в регуляции процесса несократительного термогенеза, относят гены семейства разобщающих белков (UCP – uncoupling proteins). Разобщающие белки, располагающиеся на внутренней мембране митохондрий, преобразуют химическую энергию протонного градиента в тепловую, снижая эффективность окислительного фосфорилирования [Fedorenko et al., 2012]. Полиморфные варианты генов разобщающих белков, которые ассоциированы со снижением разобщающего эффекта, могут приводить к более экономичному использованию энергии. Эти «бережливые» варианты генов семейства UCP были подхвачены отбором в условиях длительных голодных периодов и продолжительных путешествий у предков человека и в популяциях древних людей. Но в современных условиях гиподинамии и полифагии «бережливые» варианты повышают риск развития ожирения и метаболического синдрома [Leonard et al., 2002; Salopuro et al., 2009; Chathoth et al., 2018]. В то же время, считается, что «термогенные» варианты этих генов могут выполнять протекторную роль [Brondani et al., 2014]. Целью данной работы является анализ зависимости частот встречаемости аллелей генов UCP1, UCP2 и UCP3 от комплекса климатогеографических факторов в различных популяциях современного человека.

## Материалы и методы

Для анализа направлений отбора в зависимости от климатогеографических факторов были выбраны следующие полиморфные варианты генов разобщающих белков: UCP1 -3826 A>G (rs1800592), UCP2 Ala55Val (rs660339), UCP3 -55C>T (rs1800849). А также варианты в последовательности ДНК, расположенные на расстоянии в 100 тысяч пар оснований (100kb) выше или ниже исследуемых локусов, которые наследуются сцепленно ( $D'$  и  $r^2 > 0.8$ ). Были использованы данные, находящиеся в открытом доступе геномного проекта «1000 геномов» [http://www.internationalgenome.org]. В анализ были включены данные о распределении частот встречаемости выбранных генов в 15 популяциях, имеющих африканское, европейское, южноазиатское и восточноазиатское происхождение (табл. 1). Численность каждой популяции варьировалась от 99 до 107 человек.

Климатические данные в период с 1981 по 2017 год для территорий, на которых проживают исследуемые популяции, были получены из базы данных NASA GISTEMP [Hansen et al., 2010]. Для анализа были выбраны следующие переменные: широта, долгота, среднегодовая температура, средние минимальные и максимальные температуры, инсоляция, относительная влажность и температура точки росы. Метод анализа главных компонент был использован для уменьшения размерности климатических данных. Анализ главных компонент был проведен с помощью функции `prcomp` в среде R.

Для анализа зависимости частот встречаемости исследуемых аллелей от температуры и широты была использована обобщенная смешанная линейная модель (GLMM – generalized linear mixed model) [Bolker et al., 2008]. Были построены несколько моделей, которые сравнивали с нулевой моделью. Нулевая модель включала в себя значения генетической дистанции Нея (Nei's Fst) между популяциями в качестве фиксированного эффекта и популяционную идентичность в качестве случайного эффекта. Значения результатов теста попарного сравнения генетической дистанции были включены в нулевую модель для того, чтобы оценить генетическое расстояние между популяциями, которое может возникать между популяциями из-за мутаций и генетического дрейфа. Генетическое расстояние измерялось между популяцией Йоруба в Нигерии и остальными популяциями. Показатель генетической дистанции [Nei, 1973] был рассчитан с помощью пакета `hierfstat` в среде R [Goudet, 2005]. Включение популяционной идентичности в модель также было сделано для учета случайного генетического дрейфа [Key et al., 2018].

**Таблица 1. Климатические факторы для территорий, на которых проживают исследуемые популяции**  
**Table1. Climate data for 1000 Genomes human populations**

Группа/Популяция	Широта/ Долгота	T max, °C	T точки росы, °C	RH, %	T min, °C	T, °C	Инсоляция
Бенгальцы BEB/SAS	23,25/90,25	31,37	19,03	68,34	21,48	26,02	9,47
Дайцы CHS/EAS	22,25/100,25	25,68	13,88	72,49	14,38	19,37	8,42
Хань CDX/EAS	22,25/114,25	25,06	19,84	81,41	21,70	23,31	9,46
Ишан ESN/AFR	6,75/-6,24	30,78	20,88	76,31	21,69	25,69	9,79
Финны FIN/EUR	60,25/-24,75	7,508	2,87	86,80	2,30	4,97	6,95
Британцы GBR/EUR	54,75/1,25	11,25	6,70	86,67	6,49	8,86	7,48
Гамбийцы GWD/AFR	13,25/-16,25	33,68	16,29	57,95	21,17	26,67	9,40
Испанцы IBS/EUR	40,25/-3,24	20,19	4,43	59,86	7,21	13,32	7,37
Японцы JPT/EAS	35,25/139,25	18,32	10,88	78,58	11,57	14,76	7,99
Вьетнамцы KHV/EAS	10,25/106,25	31,96	22,67	76,05	24,23	27,51	10,02
Лухья LWK/AFR	0,75/34,75	24,53	13,38	72,58	13,70	18,69	8,80
Менде MSL/AFR	7,75/-11,25	30,01	21,73	80,83	22,021	25,48	9,83
Пакистанцы PJI/SAS	31,25/74,25	33,70	7,64	34,97	19,13	25,97	8,64
Итальянцы TSI/EUR	43,25/11,25	19,47	8,318	72,55	8,84	13,73	7,69
Йоруба YRI/ AFR	7,25/3,75	29,39	22,35	84,40	22,05	25,27	9,81

Примечания. Популяции: AFR – популяции, имеющие африканское происхождение, SAS – популяции, имеющие южно-азиатское происхождение, EAS – популяции, имеющие восточноазиатское происхождение, EUR – популяции, имеющие европейское происхождение.

Notes. AFR – African populations, SAS – South-Asian populations, EAS – Eastern-Asian populations, EUR – European populations.

Для выбора наилучшей модели был выбран информационный критерий Акаике или AIC [Акаике, 1971]. Лучшая модель соответствует минимальному значению критерия Акаике. Для построения модели был использован пакет lme4 в среде R [Bates et al., 2014].

Перед анализом данных был проведен стандартный разведочный анализ. Соответствие распределения количественных переменных нормальному было проверено с помощью критерия Шапиро-Уилка [Shapiro, Wilk, 1965], а также графического критерия оценки квантильных диаграмм и диаграмм распределения. Наличие выбросов было проверено с помощью теста Грабса [Grubbs, 1969]. Все расчеты проводились в среде R [RStudio Team, 2015].

## Результаты

Полногеномные исследования показали, что «бережливые» варианты генов *UCP1-3* ассоциированы с повышенным риском развития диабета и ожирения [Salopuro et al., 2009], в то время как

«термогенные» аллели этих генов снижают этот риск [Brondani et al., 2014]. Замены в последовательности генов разобщающих белков имеют разное проявление. Так, замена Т на С в промоторной области *UCP1* приводит к снижению синтеза мРНК *UCP1* в бурой жировой ткани и снижению эффективности термогенеза [Esterbauer, 1998]. Последствия замен в последовательности генов *UCP2* и *UCP3* на данный момент изучены слабо и сложно судить о конкретном молекулярном механизме их влияния на особенности энергетического метаболизма [Souza et al., 2012; Brondani et al., 2014].

Аллели генов *UCP1-3* показывают интересный паттерн частот встречаемости в проекте 1000 геномов (рис. 1). Частоты встречаемости термогенного аллеля гена *UCP1* в современных африканских популяциях около 20–25% и 76–85% в популяциях, обитающих в условиях Северной Европы. Аналогичная тенденция наблюдается в отношении изучаемого полиморфизма гена *UCP3*.

Паттерн частот встречаемости аллелей разобщающих белков может быть связан с адаптацией к холодным климатическим условиям среды обитания. В данном исследовании была проверена

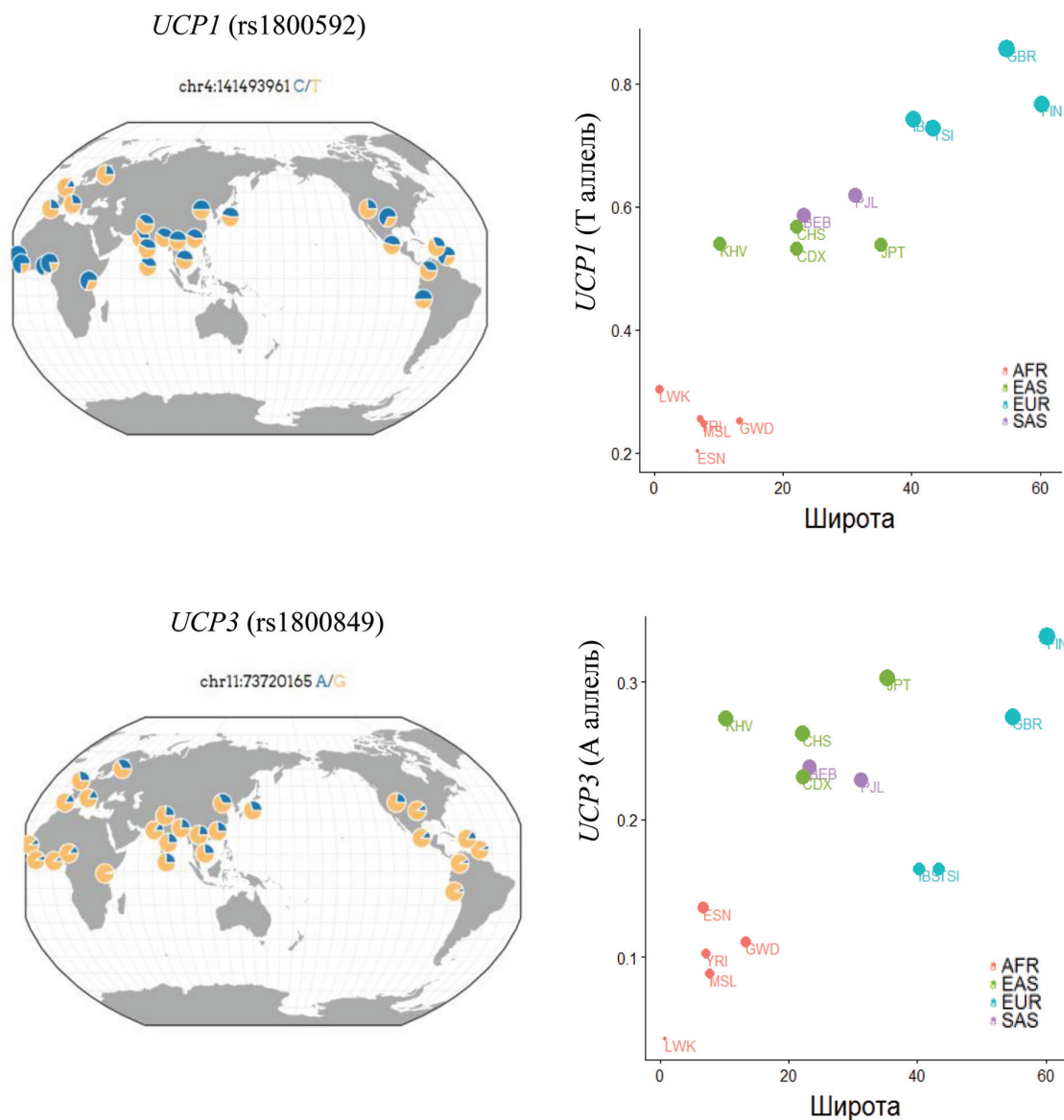


Рисунок 1. Частоты встречаемости аллелей генов *UCP1*, *UCP2* и *UCP3* в зависимости от широты, данные проекта 1 KGP и Geography of Genetic Variants

Figure 1. Latitude variation of *UCP1*, *UCP2* and *UCP3* allele frequencies (1 KGP and Geography of Genetic Variants data)

Примечания. Популяции: AFR – популяции, имеющие африканское происхождение, SAS – популяции, имеющие южно-азиатское происхождение, EAS – популяции, имеющие восточно-азиатское происхождение, EUR – популяции, имеющие европейское происхождение.

Notes. AFR – African populations, SAS – South-Asian populations, EAS – Eastern-Asian populations, EUR – European populations.

гипотеза о зависимости частот встречаемости исследуемых аллелей генов разобщающих белков от климатогеографических факторов. Для анализа были выбраны варианты генов *UCP1* -3826 A>G (rs1800592), *UCP2* Ala55Val (rs660339), *UCP3* -55C>T (rs1800849).

В связи с тем, что климатические факторы сильно зависят друг от друга и их одновременное наличие избыточно для анализа, для уменьшения

размерности этих данных был использован метод анализа главных компонент. В результате были выделены 4 главные компоненты, которые описывают 99,73% общей изменчивости климатических данных (табл. 2). Главная компонента 1 описывает 69,56% изменчивости, к ней относятся широта, температура, средние минимальные и максимальные температуры, среднегодовая температура точки росы и инсоляция. Главная компонента 2

**Таблица 2. Результаты метода анализа главных компонент**  
**Table 2. Results of principal component analysis for climate data**

Главная компонента	Выборочная дисперсия	Признак
1	69,56	Широта, температура среднегодовая, минимальная среднегодовая температура, максимальная среднегодовая температура, температура точки росы, инсоляция
2	16,76	Относительная влажность, температура точки росы
3	11,01	Долгота
4	2,40	Широта

**Таблица 3. Результаты анализа обобщенной смешанной линейной модели**  
**Table 3. Results of generalized mixed model analysis**

Ген	Модель	AIC	$\Delta$ AIC	Bes AIC	df
UCP1	HM: Нулевая модель	782,89	11,2	0,002	4
	M1: HM+широта	773,42	1,7	0,23	5
	M2: HM+температура	773,62	1,9	0,21	5
	M3: HM+ГК1	771,68	0,0	0,56	5
	M4: HM+ГК2	784,86	13,0	0,0001	5
	M5: HM+ГК3	782,69	11,0	0,002	5
UCP2	HM: Нулевая модель	999,37	8,5	0,012	4
	M1: HM+широта	990,87	0,0	0,899	5
	M2: HM+температура	998,96	8,1	0,016	5
	M3: HM+ГК1	996,87	6,0	0,045	5
	M4: HM+ГК2	1000,14	10,3	0,005	5
	M5: HM+ГК3	998,27	7,4	0,022	5
UCP3	HM: Нулевая модель	350,15	0,3	0,248	4
	M1: HM+широта	352,04	2,2	0,095	5
	M2: HM+температура	349,87	0,0	0,283	5
	M3: HM+ГК1	351,14	1,3	0,150	5
	M4: HM+ГК2	351,54	1,7	0,123	5
	M5: HM+ГК3	351,95	2,1	0,100	5

Примечания. HM – нулевая модель, M – модель, ГК1-3 – главные компоненты 1-3.

Notes. NM – null model, M – model, PC1-3 – principal components 1, 2 and 3.

описывает 16,7% вариабельности данных и включает показатели относительной влажности и температуры точки росы. Главная компонента 3 включает показатель долготы и описывает 11,01% вариабельности. В модель в качестве ковариат были включены факторы широты и температуры, а также главные компоненты 1, 2 и 3.

Для проверки гипотезы о зависимости частот встречаемости «термогенных» аллелей генов UCP от климатогеографических факторов была выбрана обобщенная смешанная линейная модель с фиксированными и случайными эффектами [Bolker et al., 2008]. Результаты обобщенной смешанной линейной модели представлены в таблице 3.

Была обнаружена зависимость частоты встречаемости «термогенного» аллеля гена UCP1 от климатогеографических факторов, в том числе и минимальной среднегодовой температуры ( $\chi^2$  (df=1) =13,21,  $p < 0.001$ ), что подтверждает гипотезу исследования.

Та же самая процедура была проведена для проверки гипотезы в отношении полиморфизма генов UCP2 и UCP3. В случае UCP2 модель 1 (нулевая модель + широта) лучше всего описывает данные (AIC=990,87). В данном случае частоты встречаемости «термогенного» аллеля коррелирует с широтой ( $\chi^2$  (df=1) =10,42,  $p = 0.001$ ), но не с температурой. Наилучшей моделью для описания распределения частот встречаемости «термогенного» аллеля гена UCP3 является модель 2, которая включает в себя нулевую модель и показатель температуры (AIC=349).

Таким образом, широта является хорошим предиктором паттерна встречаемости «термогенных» аллелей генов UCP1, UCP2 и UCP3. В случае UCP1 модель, которая включает комплекс климатических факторов, имеет наибольшую предсказательную силу. Температура является более слабым предиктором в случае разобщающих белков, так как температура не является стабильным

показателем и непрерывно меняется в течение календарного года.

### Обсуждение

В данном исследовании показано, что полиморфизмы генов *UCP1* -3826 A>G, *UCP2* Ala55Val, *UCP3* -55C>T могут быть связаны с адаптацией популяций современного человека к климатогеографическим условиям среды их обитания. Ранее было показано, что у мышей в бурой жировой ткани и печени при изменении температурного режима активно экспрессируются гены, которые связаны с производством тепла, например, гены, кодирующие разобщающие белки [Shore et al., 2013]. Клеточный ответ на холододовый стимул направлен главным образом на максимизацию производства тепловой энергии [Shore et al., 2013], поэтому варианты генов, ассоциированные с увеличением эффективности термогенеза, могут быть подвергнуты направленному отбору в зависимости от особенностей окружающей среды.

Частоты встречаемости «бережливого» С и «термогенного» Т аллелей гена *UCP1* изменяются в зависимости от климатогеографических условий обитания человека. Так, в популяциях, обитающих в высоких широтах, частота встречаемости «бережливого» С аллеля *UCP1* ниже по сравнению с популяциями, обитающими в условиях экваториальных широт. При построении обобщенной линейной модели было показано, что модель, в которую были включены климатические факторы, лучше описывает имеющиеся данные, чем нулевая модель, включающая популяционную историю. Частота встречаемости исследуемого полиморфизма гена *UCP1* значимо коррелирует как с широтой, так и со среднегодовой минимальной температурой. При этом широта в данном случае является лучшим предиктором, чем температура. Это может быть связано с тем, что показатель температуры не является стабильным и варьирует в достаточно широком диапазоне в течение календарного года. А также с влиянием на потерю тепла организмом не только температуры, но и влажности, ветра и других климатических факторов.

Ранее было показано, что исследуемый полиморфизм гена *UCP1* влияет на активность несократительного термогенеза и уровень базального метаболизма у человека [Nishimura et al., 2017]. *UCP1* rs1800592 находится в промоторной области и может влиять на уровень экспрессии соответствующего белка, в большинстве случаев приводя к снижению его синтеза [Esterbauer et al., 1998]. В молекулярно-генетических исследованиях было

показано, что нокаут этого гена у мышей приводит к снижению устойчивости к холоду, а в нормальных температурных условиях увеличивает риск набора веса [Enerbäck et al., 1998]. Однако при снижении температуры окружающей среды, такие мыши развивали устойчивость к ожирению [Kozak et al., 2008].

В случае *UCP2*, модель, которая включала в себя только предиктор широты лучше всего описывает данные. Распределение частот встречаемости исследуемых аллелей гена *UCP2* зависит от широты, но не от температуры. Это может быть связано с тем, что функции *UCP2* не ограничиваются участием в регуляции несократительного термогенеза, как в случае с *UCP1*. *UCP2* активно экспрессируется в различных тканях и связан с регуляцией пищевого поведения, метаболизмом глюкозы и липидов, транспортом некоторых катионов и анионов и регуляцией иммунного ответа [Toda et al., 2016].

В случае *UCP3*, наименьший критерий Акаике соответствует модели 2, которая включает температуру в качестве ковариаты. Следовательно, эта модель имеет наибольшую предсказательную силу по отношению к частоте встречаемости «термогенных» аллелей *UCP3*. Нулевая модель также хорошо описывает данные, то есть популяционная история вносит весомый вклад, как и температурный фактор. Таким образом, температура является хорошим предиктором для предсказания частот встречаемости исследуемого варианта гена *UCP3*. Предыдущие исследования не дают однозначного ответа о термогенных функциях *UCP3*. Так, известно, что частота встречаемости -55C/T полиморфизма гена *UCP3* коррелирует со среднегодовой минимальной температурой [Hancock et al., 2011]. Следовательно, можно было ожидать повышения уровня синтеза белка в ответ на холододовый стимул. Однако, в лабораторных исследованиях при воздействии холододового стимула на человека или мышь наблюдалось обратный эффект [Schrauwen et al., 2002]. Причина даун-регуляции *UCP3* в ответ на холододовый стимул на данный момент не известна.

Паттерн распределения «бережливых» аллелей риска развития ожирения, а именно генов *UCP1-3*, специфичен для различных популяций, обитающих в различных климатических зонах [Salopuro et al. 2009; Brondani et al., 2014; Chathoth et al., 2018]. Mao и Марчини [Marchini et al., 2004; Mao et al., 2017] показали, что при исследовании таких мультифакторных заболеваний, как ожирение, необходимо учитывать этническую принадлежность испытуемого, контролируя, таким образом, стратификацию популяций. Результаты, полученные в данном исследовании, позволяют предположить,

что от части межпопуляционные различия обусловлены широтной изменчивостью «термогенных» и «бережливых» аллелей разобщающих белков. Люди, адаптировавшиеся к проживанию в высоких широтах, имеют меньший популяционный риск развития ожирения и коморбидных ему заболеваний, в связи с высокой частотой встречаемости у них «термогенных» аллелей разобщающих белков. В то же время распространенность ожирения в странах Восточной Азии ниже по сравнению с европейскими странами, что может говорить о большем влиянии социокультурных факторов [Mao et al., 2017]. Адаптация к локальным условиям среды вследствие воздействия комплекса абиотических факторов, а также диеты и изменение образа жизни могли стать причиной изменения частот встречаемости аллелей генов разобщающих белков, что, в свою очередь, в некоторых современных популяциях может приводить к увеличению риска ожирения на фоне гиподинамии и полифагии.

### Заключение

Прогноз риска развития ожирения и диабета второго типа должен учитывать комплексный характер данных заболеваний. Показано, что ожирение зависит от многих эндогенных и экзогенных

факторов. Среди экзогенных факторов следует учитывать не только образ жизни и характер питания, но и комплекс абиотических факторов, соответствующих определенной широте. Особенно это касается коренных популяций, в течение многих поколений проживающих на конкретных территориях и адаптировавшихся к ним. В данном исследовании показано, что аллели *UCP1* -3826 A>G, *UCP2* Ala55Val, *UCP3* -55C>T могут быть связаны с адаптацией современного человека к климатогеографическим условиям среды обитания. Климатические факторы являются предикторами для прогнозирования частот встречаемости вариантов генов, задействованных в энергетическом метаболизме. Изменение структуры популяций вследствие комплексного воздействия климатогеографических и социокультурных факторов в прошлом могло стать причиной увеличения предрасположенности к ожирению у современного человека.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 18-59-94015.

### Сведения об авторе

Парфентьева Ольга Ивановна, parfenteva.olga@gmail.com.

Parfenteva O.I.

Moscow Center of Advanced Sports Technologies, Sovietskoi Armii st, 6, Moscow, 129272, Russia

## LATITUDE VARIATION OF THE UNCOUPLING PROTEINS GENE FREQUENCIES FOR OBESITY IN HUMAN POPULATIONS

**Introduction.** Obesity results from complex gene-gene, gene-environment, and gene-lifestyle interactions. The common variants of the UCP genes show extreme population differentiation due to the adaptation to the environment. "Thrifty" alleles of the UCPs are associated with a higher risk of obesity, whereas ancestral alleles are likely to be protective. The aim of the study is to investigate the association between the "thermogenic" allele frequencies and environmental factors.

**Material and methods.** Using allele frequencies data from 1000 Genomes Projects and climate data from NASA GISTEMP, the model was built to check if the variants of the UCP genes are involved in local adaptation to the environment. The following variants of the UCP genes were studied: *UCP1* -3826 A>G (rs1800592), *UCP2* Ala55Val (rs660339), *UCP3* -55C>T (rs1800849). The generalized linear mixed model was used.

**Results.** The "thermogenic" variants of the UCP genes can be potentially involved in local adaptation to the environment.

**Discussion.** The "thermogenic" variants of the UCP genes are protective against obesity and metabolic disorders. The local adaptation may have contributed to the genetic differences in populations with various ethnic backgrounds and a higher risk of obesity in some populations compared to another.

**Keywords:** uncoupling proteins; UCP; local adaptation; genetic population structure; environment

## References

- Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1974, 19, pp. 716-723.
- Brondani L.A., Assmann T.S., de Souza B.M., Bouzas A.P., Canani L.H. et al. 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), pp. e96411.
- Chathoth S., Ismail M.H., Vatte C., Cyrus C., Al Ali Z. et al. Association of Uncoupling Protein 1 (UCP1) gene polymorphism with obesity: a case-control study. *BMC medical genetics*, 2018, 19 (1), pp. 203.
- Aglobal reference for human genetic variation, The 1000 Genomes Project Consortium. *Nature*, 2015, 526, pp. 68-74. DOI:10.1038/nature15393.
- Bates D., Maechler M., Bolker B., Walker S. lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4. *R package version*, 2014.
- Enerback S., Jacobsson A., Simpson E.M., Guerra C., Yamashita H. et al. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*, 1997, 387 (6628), pp. 90.
- 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. *Journal of lipid research*. 1998, 39 (4), pp. 834-844.
- Fedorenko A., Lishko P.V., Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell*, 2012, 151 (2), pp. 400-413.
- Grubbs F. Procedures for Detecting Outlying Observations in Samples. *Technometrics*, 1969, 11 (1), pp. 1-21.
- Goudet J. Hierfstat, a package for R to compute and test hierarchical F statistics. *Molecular Ecology Notes*, 2005, 5 (1), pp. 184-186.
- Hansen J., Ruedy R., Sato M., Lo K. Global surface temperature change. *Rev. Geophys.*, 2010, 48. DOI:10.1029/2010RG000345.
- Holliday T. Postcranial evidence of cold adaptation in European Neandertals. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1997, 104 (2), pp. 245-258.
- Key F.M., Abdul-Aziz M.A., Mundry R., Peter B.M., Sekar A. et al. Human local adaptation of the TRPM8 cold receptor along a latitudinal cline. *PLoS genetics*, 2018, 14 (5), pp. e1007298.
- Kozak L.P., Anunciado-Koza R. UCP1: its involvement and utility in obesity. *International journal of obesity*, 2009, 32 (7), p. 32.
- Leppaluoto J., Hassi J. Life in the Polar Winter. *Arctic*, 1991, 44 (2), pp. 139-145.
- Mao L., Fang Y., Campbell M., Southerland W.M. Differentiation in allele frequencies of obesity-associated SNPs. *BMC genomics*, 2017, 18 (1), pp. 861.
- Marchini J., Cardon L.R., Phillips M.S., Donnelly P. The effects of human population structure on large genetic association studies. *Nature genetics*, 2004, 36 (5), pp. 512.
- Nei M. Analysis of gene diversity in subdivided populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1973, 70 (12), pp. 3321-3323.
- RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio Inc., Boston, MA, 2015.
- Salopuro T., Pulkkinen L., Lindström 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 medical genetics*, 2009, 10 (1), p. 94.
- Shapiro S., Wilk M. An analysis of variance test for normality. *Biometrika*, 1965, 52 (3), pp. 591-611.
- Slatkin M. Linkage disequilibrium – understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics*, 2008, 9 (6), pp. 477.
- Souza B.M., Assmann T.S., Kliemann L.M., Gross J.L., Canani L.H. et al. The role of uncoupling protein 2 (UCP2) on the development of type 2 diabetes mellitus and its chronic complications. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2011, 55 (4), pp. 239-248.
- Toda C., Kim J.D., Impellizzeri D., Cuzzocrea S., Liu Z.W. et al. UCP2 regulates mitochondrial fission and ventromedial nucleus control of glucose responsiveness. *Cell*, 2016, 164 (5), pp. 872-883.

## Information about Author

Parfenteva Olga Ivanovna, parfenteva.olga@gmail.com.