

УДК 575.224.22

## АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕНОВ ДЕСАТУРАЦИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРО-ВОСТОКА СИБИРИ

© 2021 г. Б. А. Малярчук<sup>1</sup>, \*, М. В. Деренко<sup>1</sup>, Г. А. Денисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения  
Российской академии наук, Магадан, 685000 Россия

\*e-mail: malyarchuk@ibpn.ru

Поступила в редакцию 05.03.2021 г.

После доработки 12.05.2021 г.

Принята к публикации 27.05.2021 г.

В традиционной “арктической” диете коренных жителей крайнего Северо-Востока Сибири (эскимосов, чукчей, коряков) издревле преобладали мясо и жир ластоногих и китов, богатые омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Это отразилось на особенностях липидного обмена северных аборигенов. Например, среди них преимущественно распространены варианты генов десатураз жирных кислот (*FADS1* и *FADS2*), кодирующие ферменты с пониженной активностью. В настоящей работе исследована распространенность 22 пн-инсерции гена *FADS2* (rs66698963), которая влияет на экспрессию гена *FADS1*, в популяциях северо-восточной (коряки, эвены) и южной (буряты) частей Сибири. У коряков обнаружена минимальная частота 22 пн-инсерции (5.6%) – почти на порядок реже, чем у бурят (45.3%). Кроме этого, у коряков зарегистрирована высокая частота (10.9%) нонсенс-мутации в гене *CYB5R2* (позиция 7694023 хромосомы 11), приводящей к преждевременной терминации синтеза NADH-цитохром b5 редуктазы, необходимой для функционирования десатураз, кодируемых *FADS*-генами. Выявленные генетические особенности коренного населения Крайнего Севера объясняются долговременной адаптацией к традиционной диете, очень богатой липидами, в связи с чем отпадает необходимость дополнительного синтеза полиненасыщенных жирных кислот с помощью десатураз жирных кислот.

**Ключевые слова:** гены десатураз жирных кислот, *FADS1*, *FADS2*, *CYB5R2*, популяции человека, коренное население Сибири.

**DOI:** 10.31857/S0016675821120109

Десатуразы жирных кислот, кодируемые генами *FADS1* и *FADS2*, катализируют синтез двойных связей в ацильных цепях жирных кислот. Известно, что *FADS*-гены возникли в результате генных дупликаций и образовали кластер генов в участке длиной примерно 100 тыс. пар нуклеотидов (пн) на хромосоме 11 человека (11q12-13.1) [1]. В функциональном отношении десатуразы жирных кислот имеют большое значение, поскольку они задействованы в процессе синтеза полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а последние участвуют в формировании оптимального физического состояния биологических мембран как в норме, так и в условиях температурного стресса. Предполагается, что при низкотемпературном стрессе концентрации ПНЖК в липидах мембран повышаются за счет усиления экспрессии генов десатураз ЖК и образования дополнительных копий ПНЖК [2]. В связи с адаптацией к холоду большой интерес представляют исследования коренного населения Крайнего Севера (эскимосов, чукчей и коряков), издревле проживающего в

крайне экстремальных условиях природной среды. Одним из проявлений экстремальности жизни на Крайнем Севере в прошлом был дефицит растительных углеводов и избыток липидов животного происхождения. В традиционной диете аборигенов Крайнего Севера преобладали мясо и жир ластоногих и китов, богатые омега-3 ПНЖК – главным образом эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислотами. Это отразилось на особенностях углеводного и липидного обмена коренных жителей крайнего Северо-Востока Сибири. Так, часть генетической вариативности у них представлена вариантами полиморфизма, обусловившими недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы 1А, панкреатической амилазы, сахаразы-изомальтазы, трегалазы [3].

Установлено, что в области расположения *FADS*-генов находятся два гаплоглоба сцепления: гаплоглоб 1, определяемый вариантами полиморфизма в гене *FADS1* и первой части гена *FADS2*, и гаплоглоб 2, определяемый вариантами полиморфизма оставшейся последовательности

гена *FADS2* (от экзона 6 до 5'-нетранслируемой области) [4]. В пределах гаплоглоба 1 выявлены два основных гаплотипа – А и D, варианты полиморфизма которых сцеплены на расстоянии 38.9 тыс. пн. Эти гаплотипы значительно различаются по уровню экспрессии и соответственно по способности кодируемых десатураз синтезировать длинноцепочечные ПНЖК. Показано, что гаплотипы А и D кодируют ферменты соответственно с пониженной и повышенной десатуразной активностью [4–6]. Распространение гаплотипа D, по мнению Aneur et al. [4], обусловлено необходимостью повышения эффективности синтеза жирных кислот в условиях их дефицита в пище (например, в Африке), а также может быть связано с выгодами в развитии головного мозга в условиях пищевого недостатка ПНЖК. В современных условиях, однако, носительство гаплотипа D может быть неблагоприятным в отношении развития атеросклероза [4]. В современных европейских популяциях преобладает гаплотип D, однако среди донеолитических охотников и собирателей Европы был распространен в основном гаплотип А. Установлено, что в последующие эпохи под действием отбора у европейцев стал более частым гаплотип D [7–9].

Популяционно-генетические исследования показали, что гаплотип А значительно реже встречается в африканских и европейских популяциях, но намного чаще, например, среди индейцев Америки [4, 8, 10, 11]. В популяциях коренного населения Сибири частота гаплотипа А существенно превалирует над частотой гаплотипа D в северной части Сибири [12]. Наиболее высокие частоты гаплотипа А зарегистрированы и среди эскимосов Чукотки, Аляски и Гренландии [6, 8, 13], а также американских индейцев [11, 19]. Обнаружено также, что у гренландских эскимосов и американских индейцев гены *FADS1* и *FADS2* находятся под действием положительного отбора, который способствовал почти полной фиксации гаплотипа А в этих популяциях [11, 13, 14].

Между тем в ряде других исследований арктических популяций Сибири (эскимосов, чукчей, коряков, нганасан, якутов) и Северной Америки (эскимосы) действие отбора на гены *FADS1* и *FADS2* не выявлено, несмотря на высокие частоты гаплотипа А в этих популяциях [15–18]. Тем не менее Amogim et al. [11] считают, что изначально сигнал положительного отбора в генах *FADS1* и *FADS2* возник у древнего населения Берингии, предкового по отношению к американским индейцам, в связи с необходимостью адаптироваться к холоду и ограниченному пищевым ресурсам, предоставленным Арктикой. Предполагается, что возникшие таким образом адаптивные генетические варианты сохранились в генофондах америндов и эскимосов [11]. Между тем за действие отбора у аборигенов Арктики/Аmericи и у евро-

пейцев ответственны разные комбинации вариантов полиморфизма в *FADS*-генах, поскольку у европейцев под действием отбора оказались локусы, расположенные в гаплоглобе 1, а у эскимосов – в основном локусы, расположенные в гаплоглобе 2 [7, 8, 11, 13, 19]. Это может быть обусловлено различными причинами возникновения отбора вариантов полиморфизма *FADS*-генов в популяциях: у европейцев – это сдвиг в сторону растительной диеты в после-неолитическое время, вследствие чего более благоприятными оказались D-гаплотипы с повышенной десатуразной активностью, а у предков эскимосов – это возникновение специфической “арктической” диеты с очень высоким содержанием ПНЖК, вследствие чего более предпочтительным оказалось поддержание максимальной частоты вариантов гаплотипа А с возможно еще более пониженной десатуразной активностью (в сравнении с европейскими А-вариантами) [19].

Еще одним геномным участком, задействованным в адаптации к растительной диете, является локус rs66698963, расположенный в интроне 1 гена *FADS2* рядом с регулируемым стеролами функциональным элементом SRE. Установлено, что инсерция длиной 22 пн в этом участке гена *FADS2* влияет на экспрессию гена *FADS1* [5]. Более того, предполагается, что благодаря именно этой инсерции гаплотип D кодирует фермент с повышенной десатуразной активностью [20]. Сигналы отбора для локуса rs66698963 зарегистрированы в различных популяциях Африки, Южной и Восточной Азии [5, 8, 20]. Так, в некоторых индийских популяциях, длительно практикующих вегетарианство, частота инсерции в локусе rs66698963 достигает 80–90%, в то время как в европейских популяциях ее частота составляет менее 50% [20]. Это объясняется тем, что 22 пн-инсерция помогает вегетарианцам обходиться без животной пищи, поскольку ее носители имеют больше метаболических возможностей для синтеза длинноцепочечных ПНЖК из биохимических предшественников [5]. Таким образом, следуя этой логике, в популяциях коренного населения Северо-Востока Сибири, диета которого длительное время была основана на потреблении продуктов морского зверобойного промысла, можно ожидать низкую частоту 22 пн-инсерции гена *FADS2*. Действительно, предварительные исследования показали, что ее частота у сибирских эскимосов составляет примерно 25% [8].

В последние годы накопились данные о том, что особенности “арктической” диеты (избыток липидов и белков при недостатке углеводов) существенно повлияли на генетические характеристики коренного населения Крайнего Севера. У эскимосов, чукчей и коряков обнаружен дефицит ферментов как углеводного обмена (гены *AMY2A*, *SI* и *TREH*), так и липидного обмена (гены *CPT1A*

и *CRAT*) [3]. Кроме этого, у гренландских эскимосов были выявлены связанные с гомеостазом глюкозы мутации в генах *TBC1D4* и *ADCY3*, которые повышают риск ожирения и диабета 2-го типа [21, 22]. Интересно, что в ряде случаев генетические изменения были обусловлены нонсенс-мутациями, приводящими к стоп-кодонам или к нарушению сплайсинга (для генов *SI*, *TBC1D4* и *ADCY3*), а также делецией целого гена (как в случае гена *AMY2A*). Появление и распространение такого рода мутаций в популяциях может быть связано с ослаблением отбора, возникшим из-за дефицита углеводных субстратов в традиционной диете северных аборигенов.

Известно, что избыток липидов в пище также привел к понижению активности некоторых ферментов (например, карнитин-ацилтрансфераз *CPT1A* и *CrAT*) в популяциях коренного населения Крайнего Севера [23, 24]. Исследования геномного полиморфизма показали также наличие и нонсенс-мутаций в генах липидного обмена у коренного населения Сибири [25, 26]. Так, у коряков и эскимосов была выявлена очень редкая нонсенс-мутация в гене *CYB5R2* (позиция 7694023 хромосомы 11), кодирующем NADH-цитохром b5 редуктазу [26]. Этот фермент относится к числу ключевых элементов в системе десатурации жирных кислот, поскольку именно NADH-редуктаза обеспечивает передачу электронов к десатуразам, кодируемым *FADS*-генами. Повреждение гена *CYB5R2*, по всей видимости, может способствовать снижению активности десатураз жирных кислот.

Целью настоящей работы является исследование распространенности 22 пн-инсерции (rs66698963) гена *FADS2* в популяциях Северо-Восточной Сибири — у коряков и эвенов северо-западного побережья Охотского моря, издавна занимавшихся прибрежным рыболовством, добычей тюленей и охотой, а также у бурят Южной Сибири — кочевников-скотоводов, в традиционной диете которых основное место занимают продукты животного и животного-растительного происхождения. Кроме этого, в настоящем исследовании проведен популяционный скрининг частоты нонсенс-мутации 11: 7694023 гена *CYB5R2* у коряков и охотских эвенов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены выборки коренного населения Северо-Восточной Сибири (коряки и эвены Северо-Эвенского района Магаданской области) и Южной Сибири (буряты из различных районов Республики Бурятия). Материалом для исследования служила геномная ДНК, выделенная из цельной крови с помощью стандартного метода, который включает в себя лизис клеток 1%-ным раствором додецилсульфата натрия и протеиназой K (Sigma, США) и последующую депротеинизацию фено-

лом и хлороформом. Генотипирование локуса rs66698963 гена *FADS2* проводили как описано ранее [5]. Для этого участок гена *FADS2*, включающий анализируемый локус, амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а затем продукты ПЦР фракционировали электрофоретически в 5%-ных полиакриламидных гелях. Для детекции ДНК использовали окраску гелей бромистым этидием с последующей визуализацией ДНК в УФ-свете.

ПЦР-фрагмент гена *FADS2* секвенировали также по Сэнгеру с помощью тех же олигонуклеотидных праймеров, которые использовали для проведения ПЦР, и наборов для циклического секвенирования ДНК Big Dye Terminator (Applied Biosystems v. 3.1) на генетическом анализаторе ABI Prism 3500xL (Applied Biosystems, США).

Нуклеотидную последовательность гена *CYB5R2*, включающую в свой состав локус 11: 7694023, амплифицировали с помощью пары олигонуклеотидных праймеров *cybL* (5'-GCCT-GAAACATCCTTCCTGT-3') и *cybR* (5'-GGCAG-GTTCTGTTCAGCTTTC-3'). Нумерация нуклеотидов приводится согласно референтной последовательности генома человека GRCh37.p13 (hg19). Праймеры подобраны с помощью анализа нуклеотидной последовательности гена *CYB5R2* (под номером NC\_000011.10 в базе данных GenBank) с использованием программы Primer3 [27]. Участки ДНК амплифицировали в течение 35 циклов в температурном режиме: 94°C — 30 с, 52°C — 60 с и 72°C — 60 с. Продукты ПЦР-амплификации секвенировали как описано выше.

Для выравнивания и анализа нуклеотидных последовательностей ДНК использовали программы пакета MEGA5 [28]. Частоту аллелей анализируемых локусов, гетерозиготность и соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга рассчитывали с помощью пакета программ Arlequin 3.01 [29].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Полиморфизм локуса rs66698963 гена *FADS2*

Секвенирование ПЦР-фрагмента гена *FADS2* у четырех коряков показало наличие делеционно-инсерционного полиморфизма в этом участке. В одном случае зарегистрирована гетерозигота с нормальным (*n*) и инсерционным (*i*) вариантами в локусе rs66698963 и в трех случаях — гомозиготы *nn*. В соответствии с полученными ранее данными [5] инсерция в локусе rs66698963 имеет длину 22 пн (рис. 1). Эта инсерция наблюдается в сочетании с дополнительной инсерцией трех нуклеотидов (ССА) в локусе rs138766446, расположенном на расстоянии 53 пн от локуса rs66698963, что также ранее отмечалось Reardon et al. [5] (рис. 1).

*n* TGCCCCC---CCCCAGCCCTCCTCCCTGCCTGCCCCCAGGGCCTCCTCCCTGCCTCCCCAG  
*i* TGCCCCCCCCACCCCAGCCCTCCTCCCTGCCTGCCCCCAGGGCCTCCTCCCTGCCTCCCCAG

*n* GG-----АСТТСТ  
*i* GGACTTCTCCCTGCCTCCCCAGGGACTTCT

**Рис. 1.** Нуклеотидные последовательности гена *FADS2* между позициями 61 834980 и 61 835070 хромосомы 11 для вариантов *n* (норма) и *i* (инсерция) локуса rs66698963.

Электрофоретический анализ ПЦР-продуктов гена *FADS2* в 5%-ных полиакриламидных гелях позволил определить распространенность аллелей и генотипов по локусу rs66698963 в трех выборках коренного населения Сибири (табл. 1). Электрофоретический анализ не позволяет надежно зарегистрировать дополнительную 3 пн-инсерцию в локусе rs138766446 и поэтому полученные нами результаты (как и в других работах [5, 20]) описываются далее лишь в отношении 22 пн-инсерции в локусе rs66698963.

Как видно из табл. 1, частота 22 пн-инсерции увеличивается в ряду популяций коряков (5.6%), эвенов (13.6%) и бурят (45.3%). Геномные исследования, проведенные ранее в рамках проекта “1000 геномов” (<http://www.1000genomes.org>), показали, что частота 22 пн-инсерции в локусе rs66698963 варьирует от очень высоких значений у населения Южной Азии (84%) и Африки (74%) до более умеренных в Восточной Азии (56%), Европе (46%) и Америке (44%). Согласно опубликованным ранее результатам анализа геномных данных, самые низкие частоты этой инсерции наблюдались у сибирских эскимосов (~25%) [8]. Между тем полученные нами результаты анализа полиморфизма участка гена *FADS2*, включающего в себя локус rs66698963, показывают, что на Северо-Востоке Сибири частота 22 пн-инсерции еще ниже (5.6%). На юге Сибири у бурят эта инсерция отмечается с частотой, лишь немного меньшей, чем в региональной восточноазиатской выборке проекта “1000 геномов”.

Низкую частоту 22 пн-инсерции гена *FADS2* у коряков можно объяснить долговременной адап-

тацией к традиционной “арктической” диете, очень богатой липидами, в связи с чем отпадает необходимость дополнительного синтеза ПНЖК. Предполагается, что предки коряков Северного Приохотья усвоили основы культуры морского зверобойного промысла от предков эскимосов еще несколько тысячелетий назад и, по всей видимости, даже ассимилировали какие-то группы эскимосов [30].

У охотских эвенов также обнаружена не столь высокая, как у бурят, частота 22 пн-инсерции, что может быть обусловлено длительным соседством и брачными контактами между коряками и эвенами Северного Приохотья на протяжении нескольких веков. Известно, что эвены — кочевники-оленоводы, появились на побережье Охотского моря, занятом коряками, в середине XVII в. [31]. В процессе межэтнических взаимодействий часть коряков вошла в состав эвенских родов, что естественно повлияло на генетические характеристики эвенов и сблизило их с коряками.

*Частота нонсенс-мутации  
 11: 7694023 гена CYB5R2*

Исследование полногеномной изменчивости у 102 представителей коренного населения Сибири позволило выявить новый вариант полиморфизма — нонсенс-мутацию G → A гена *CYB5R2* в позиции 7694023 хромосомы 11, приводящую к стоп-кодону Gln12Stop в NADH-цитохром b5 редуктазе [25, 26]. Этот вариант полиморфизма был обнаружен только в выборках коряков (*N* = 16) и эскимосов (*N* = 4) с частотой 25%. Анализ опубликованных ранее результатов полногеномного секвенирования генома коряков [32] и эскимосов [33] показал, что частота нонсенс-мутации G → A гена *CYB5R2* в популяции коряков составляет 25%, а в популяции эскимосов — 25%.

**Таблица 1.** Распределение частот генотипов и аллелей локуса rs66698963 в некоторых популяциях Сибири

Популяция	Генотипы			Аллели		<i>H<sub>o</sub></i>	<i>H<sub>e</sub></i>	HWE, <i>p</i>
	<i>nn</i>	<i>ni</i>	<i>ii</i>	<i>n</i>	<i>i</i>			
Коряки ( <i>N</i> = 71)	0.887	0.113	0	0.944	0.056	0.112	0.107	1.0
Эвены ( <i>N</i> = 70)	0.743	0.243	0.014	0.864	0.136	0.243	0.236	1.0
Буряты ( <i>N</i> = 74)	0.27	0.554	0.176	0.547	0.453	0.554	0.499	0.36

Примечание. *n* — нормальный вариант; *i* — инсерционный вариант локуса rs66698963. *H<sub>o</sub>* и *H<sub>e</sub>* — 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 11: 7694023 гена *CYB5R2* у коряков и эвенов

Популяция	Генотипы			Аллели		$H_o$	$H_e$	HWE, $p$
	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>G</i>	<i>A</i>			
Коряки ( $N = 78$ )	0.807	0.167	0.026	0.891	0.109	0.167	0.195	0.211
Эвены ( $N = 68$ )	0.971	0.029	0 (0)	0.985	0.015	0.029	0.029	1.0

Примечание.  $H_o$  и  $H_e$  – наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность; HWE,  $p$  – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди–Вайнберга (достоверно при  $p < 0.05$ ).

ликотанных данных показывает отсутствие мутации 11: 7694023 у более чем 125000 представителей различных этнорасовых групп (база данных gnomAD v2.1.1 (<https://gnomad.broadinstitute.org>)). Однократно эта мутация была зарегистрирована только у корейских пациентов с раком легких [32]; она зарегистрирована под номером COSM1188159 в каталоге соматических мутаций при раке COSMIC (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>).

Для оценки распространенности мутации G → A в позиции 7694023 хромосомы 11 на Северо-Востоке Сибири нами проведен скрининг ее частоты у коряков и охотских эвенов (табл. 2). В результате установлено, что частота A-варианта у коряков составляет 10.9%, а у эвенов всего лишь 1.5%. Среди коряков обнаружены два индивидуума, гомозиготных по этой мутации (частота 2.6%).

Мутация 11: 7694023 интересна тем, что она имеет непосредственное отношение к процессу десатурации жирных кислот. Эта мутация произошла в гене *CYB5R2*, кодирующем NADH-цитохром b5 редуктазу. Данный фермент выполняет в организме целый ряд функций, связанных с десатурацией и элонгацией жирных кислот, биосинтезом холестерина, клеточным дыханием, биотрансформацией ксенобиотиков. NADH-цитохром b5 редуктазы является центральным элементом в системе биохимических реакций десатурации жирных кислот, поскольку именно NADH-редуктаза обеспечивает передачу электронов к десатуразам, кодируемым *FADS*-генами. Таким образом, обнаруженная в популяциях коренного населения Северо-Востока Сибири замена Gln12Stop в NADH-цитохром b5 редуктазе, по всей видимости, терминирует синтез этого белка. В таком случае недостаток NADH-цитохром b5 редуктазы может привести к снижению активности десатураз жирных кислот.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что, по всей видимости, избыток ПНЖК в традиционной диете северных аборигенов привел к ненужности дополнительного синтеза жирных кислот, что проявилось в отборе ферментов со сниженной активностью – как десатураз, кодируемых *FADS*-генами, так и других участников этого биохимического процесса – например, NADH-цитохром b5 редуктазы. Важно отметить, что если в прошлом ферменты

метаболизма ПНЖК со сниженной активностью могли иметь адаптивное значение для коренных северных народов, то в настоящее время при переходе от традиционной диеты к “европейскому” типу питания их присутствие может негативно повлиять на здоровье и стать причиной развития атеросклероза и воспалительных заболеваний в популяциях коренного населения Крайнего Севера. Это обусловлено тем, что для диеты “европейского” типа характерно снижение в рационе относительной доли омега-3 жирных кислот и отношения омега-3/омега-6 кислот.

В исследованиях эскимосов Гренландии было обнаружено, что аллели гаплотипа A, находящиеся под воздействием отбора, ассоциируются с антропометрическими фенотипами (ростом и весом) и метаболическими характеристиками (уровни инсулина и холестерина в крови), а также повлияли на жирнокислотный спектр в мембранах эритроцитов [13]. Таким образом, ожидается, что гаплотипы со сниженной активностью десатураз могли играть протективную роль в отношении атеросклероза и воспалительных процессов [4, 13, 33]. Однако результаты подобного рода клинико-генетических исследований пока довольно противоречивы [34–36], в связи с чем необходимы дальнейшие исследования биохимических и физиологических последствий генетически детерминированного снижения активности десатураз жирных кислот.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marquardt A., Stöhr H., White K., Weber B.H. cDNA cloning, genomic structure, and chromosomal localization of three members of the human fatty acid desat-

- urase family // *Genomics*. 2000. V. 66. P. 175–183. <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6196>
2. Лось Д.А. Структура, регуляция экспрессии и функционирование десатураз жирных кислот // *Успехи биол. химии*. 2001. Т. 41. С. 163–198.
  3. Мальярчук Б.А. Долговременные ген-средовые взаимодействия и генетика нарушений метаболизма в популяциях коренного населения Северо-Востока Азии // *Экол. генетика*. 2018. Т. 16. № 2. С. 30–35. <https://doi.org/10.17816/ecogen16230-35>
  4. Aneur A., Enroth S., Johansson A. et al. 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.* 2012. V. 90. P. 809–820. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.014>
  5. Reardon H.T., Zhang J., Kothapalli K.S. et al. Insertion-deletions in a FADS2 intron 1 conserved regulatory locus control expression of fatty acid desaturases 1 and 2 and modulate response to simvastatin // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2012. V. 87. P. 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2012.04.011>
  6. Voruganti V.S., Higgins P.B., Ebbesson S.O. et al. Variants in CPT1A, FADS1, and FADS2 are associated with higher levels of estimated plasma and erythrocyte Delta-5 desaturases in Alaskan Eskimos // *Front. Genet.* 2012. V. 3. 86. eCollection 2012. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00086>
  7. Mathieson I., Lazaridis I., Rohland N. et al. Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians // *Nature*. 2015. V. 528. P. 499–503. <https://doi.org/10.1038/nature16152>
  8. Ye K., Gao F., Wang D. et al. Dietary adaptation of FADS genes in Europe varied across time and geography // *Nat. Ecol. Evol.* 2017. V. 1. 0167. <https://doi.org/10.1038/s41559-017-0167>
  9. Mathieson S., Mathieson I. FADS1 and the timing of human adaptation to agriculture // *Mol. Biol. Evol.* 2018. V. 35. P. 2957–2970. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy180>
  10. Mathias R.A., Fu W., Akey J.M. et al. Adaptive evolution of the FADS gene cluster within Africa // *PLoS One*. 2012. V. 7. e44926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044926>
  11. Amorim C.E., Nunes K., Meyer D. et al. Genetic signature of natural selection in first Americans // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2017. V. 114. P. 2195–2199. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620541114>
  12. Мальярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм генов метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (FADS1 и FADS2) у коренного населения Сибири // *Вестник Северо-Восточного науч. центра ДВО РАН*. 2018. № 3. С. 106–111.
  13. Fumagalli M., Moltke I., Grarup N. et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation // *Science*. 2015. V. 349. P. 1343–1347. <https://doi.org/10.1126/science.aab2319>
  14. Harris D.H., Ruczinski I., Yanek L.R. et al. Evolution of hominin polyunsaturated fatty acid metabolism: from Africa to the New World // *Genome Biol. Evol.* 2019. V. 11. P. 1417–1430. <https://doi.org/10.1093/gbe/evz071>
  15. Cardona A., Pagani L., Antao T. et al. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations // *PLoS One*. 2014. V. 9. e98076. eCollection 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098076>
  16. Clemente F.J., Cardona A., Inchley C.E. et al. A selective sweep on a deleterious mutation in the CPT1A gene in Arctic populations // *Am. J. Hum. Genet.* 2014. V. 95. P. 584–589. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.09.016>
  17. Hsieh P., Hallmark B., Watkins J. et al. Exome sequencing provides evidence of polygenic adaptation to a fat-rich animal diet in indigenous Siberian populations // *Mol. Biol. Evol.* 2017. V. 34. P. 2913–2926. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx226>
  18. Reynolds A.W., Mata-Míguez J., Miró-Herrans A. et al. Comparing signals of natural selection between three Indigenous North American populations // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2019. V. 116. P. 9312–9317. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819467116>
  19. Mathieson I. Limited evidence for selection at the FADS locus in Native American populations // *Mol. Biol. Evol.* 2020. V. 37. P. 2029–2033. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa064>
  20. Kothapalli K.S.D., Ye K., Gadgil M.S. et al. Positive selection on a regulatory insertion-deletion polymorphism in FADS2 influences apparent endogenous synthesis of arachidonic acid // *Mol. Biol. Evol.* 2016. V. 33. P. 1726–1739. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw049>
  21. Moltke I., Grarup N., Jørgensen M.E. et al. A common Greenlandic TBC1D4 variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes // *Nature*. 2014. V. 512. P. 190–193. <https://doi.org/10.1038/nature13425>
  22. Grarup N., Moltke I., Andersen M.K. et al. Loss-of-function variants in ADCY3 increase risk of obesity and type 2 diabetes // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. P. 172–174. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0022-7>
  23. Greenberg C.R., Dilling L.A., Thompson G.R. et al. The paradox of the carnitine palmitoyltransferase type Ia P479L variant in Canadian Aboriginal populations // *Mol. Genet. Metab.* 2009. V. 96. P. 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.12.018>
  24. Zhou S., Xiong L., Xie P. et al. Increased missense mutation burden of fatty acid metabolism related genes in Nunavik Inuit population // *PLoS One*. 2015. V. 10. e0128255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128255>
  25. Pagani L., Lawson D.J., Jagoda E. et al. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia // *Nature*. 2016. V. 538. P. 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature19792>
  26. Mörseburg A. Investigating the role of demography and selection in genome scale patterns of common and rare variant diversity in humans: Ph. D. thesis. Cambridge: Univ. Cambr., 2018. 438 p.
  27. Untergasser A., Cutcutache I., Koressaar T. et al. Primer3 – new capabilities and interfaces // *Nucl. Acids Res.* 2012. V. 40. e115. <https://doi.org/10.1093/nar/gks596>

28. Tamura K., Peterson D., Peterson N. et al. MEGA5: Molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods // *Mol. Biol. Evol.* 2011. V. 28. P. 2731–2739.  
<https://doi.org/10.1093/molbev/msr121>
29. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis // *Evol. Bioinform. Online.* 2007. V. 1. P. 47–50.
30. Васильевский П.С. Происхождение и древняя культура коряков. Новосибирск: Наука, 1971. 250 с.
31. Народы Северо-Востока Сибири / Под ред. Батяновой Е.П., Тураева В.А. М.: Наука, 2010. 773 с.
32. Seo J.S., Ju Y.S., Lee W.C. et al. The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma // *Genome Res.* 2012. V. 22. P. 2109–2119.  
<https://doi.org/10.1101/gr.145144.112>
33. Martinelli N., Girelli D., Malerba G. et al. FADS genotypes and desaturase activity estimated by the ratio of arachidonic acid to linoleic acid are associated with inflammation and coronary artery disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. V. 88. P. 941–949.  
<https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.941>
34. Lattka E., Illig T., Heinrich J., Koletzko B. Do FADS genotypes enhance our knowledge about fatty acid related phenotypes? // *Clin. Nutr.* 2010. V. 29. P. 277–287.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.11.005>
35. Chen Y., Estampador A.C., Keller M. et al. The combined effects of FADS gene variation and dietary fats in obesity-related traits in a population from the far north of Sweden: the GLACIER study // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2019. V. 43. P. 808–820.  
<https://doi.org/10.1038/s41366-018-0112-3>
36. Del Gobbo L.C., Imamura F., Aslibekyan S. et al.  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies // *JAMA Intern. Med.* 2016. V. 176. P. 1155–1166.  
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2925>

## Adaptive Changes of Fatty Acid Desaturation Genes in Indigenous Populations of Northeast Siberia

B. A. Malyarchuk<sup>a, \*</sup>, M. V. Derenko<sup>a</sup>, and G. A. Denisova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Biological Problems of the North Far-East Branch of Russian Academy of Sciences, Magadan, 685000 Russia

\*e-mail: malyarchuk@ibpn.ru

Since ancient times meat and fat of seals and whales, rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids, prevailed in the traditional “Arctic” diet of the indigenous people of the far North-East of Siberia (Eskimos, Chukchi, Koryaks). This was reflected in the peculiarities of lipid metabolism of northern aborigines – for example, among them, variants of the genes for fatty acid desaturases (*FADS1* and *FADS2*) encoding enzymes with reduced activity are predominantly widespread. In this study, we investigated the distribution of 22 bp insertion of the *FADS2* gene (rs66698963), which affects the expression of the *FADS1* gene, in populations of the northeastern (Koryaks, Evens) and southern (Buryats) parts of Siberia. The Koryaks had a minimum frequency of 22 bp insertions (5.6%) – almost an order of magnitude less frequently than Buryats (45.3%). In addition, a high frequency (10.9%) of nonsense mutation in the *CYB5R2* gene (position 7694023 of chromosome 11) was detected in the Koryaks. This mutation leads to premature termination of the synthesis of NADH cytochrome b5 reductase, which is necessary for the functioning of desaturases encoded by *FADS* genes. The revealed genetic features of the indigenous population of the Far North are explained by long-term adaptation to a traditional diet very rich in lipids, which is a reason that prevents the need for additional synthesis of polyunsaturated fatty acids using fatty acid desaturases.

**Keywords:** fatty acid desaturase genes, *FADS1*, *FADS2*, *CYB5R2*, human populations, indigenous populations of Siberia.