

## ПОЛИМОРФИЗМ ЛОКУСА rs1815739 ГЕНА *ACTN3* И ВЛИЯЮЩЕГО НА ЕГО ЭКСПРЕССИЮ *cis*-eQTL rs11227639 В ПОПУЛЯЦИЯХ СИБИРИ

© 2023 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

\*\*e-mail: malbor@mail.ru

Поступила в редакцию 07.06.2022 г.

После доработки 19.07.2022 г.

Принята к публикации 02.08.2022 г.

Исследован полиморфизм локуса rs1815739 гена *ACTN3* и влияющего на его экспрессию *cis*-eQTL rs11227639 в популяциях северной (чукчи, коряки, эвены и эвенки) и южной (буряты, алтайцы и тувинцы) частей Сибири. Показано, что частоты аллеля rs1815739-С гена *ACTN3* (соответствует аминокислотному варианту 577R) и регуляторного аллеля rs11227639-А, повышающего уровень экспрессии этого гена, значимо выше на севере, чем на юге Сибири. Аналогично в северном направлении растет частота комбинации генотипов *CC/AA* по этим локусам. Выявленная картина географического распространения аллелей и генотипов по локусам rs1815739 и rs11227639 в популяциях Сибири может быть обусловлена адаптацией к холодному климату и процессами терморегуляции организма при воздействии холода. Предполагается, что повышение частот аллелей rs1815739-С и rs11227639-А у коренного населения севера Сибири связано с возрастанием роли сократительного термогенеза при адаптации к воздействию холода, а также способствует увеличению мышечной массы у их носителей, что снижает потери тепла в условиях Севера.

**Ключевые слова:** ген *ACTN3*,  $\alpha$ -актинин-3, *cis*-eQTL варианты, генофонд, адаптация популяций, Сибирь.

**DOI:** 10.31857/S0016675823040082, **EDN:** AWDUOE

В регуляции экспрессии генов задействованы различные регуляторные элементы, включая геномные локусы, влияющие на количественные изменения в профиле экспрессии генов (eQTL, the expression quantitative trait loci) [1]. Из них самыми распространенными являются так называемые *cis*-eQTL, которые расположены, в основном, в некодирующих последовательностях ДНК на расстоянии от нескольких тысяч до миллиона пар нуклеотидов от регулируемого ими гена [1]. Благодаря проекту GTEx (Genotype Tissue Expression) в настоящее время известно большое количество генетических локусов, контролирующих экспрессию разных генов в различных тканях человека [2]. *Cis*-eQTL представляют большой интерес в плане познания механизмов адаптации человека к условиям природной среды, поскольку регуляторные участки генома могут быть мишенями отбора в популяциях человека [3, 4]. Одним из таких *cis*-eQTL является локус rs11227639 – межгенный вариант, влияющий на экспрессию гена *ACTN3* в скелетной мускулатуре [3]. Согласно данным проекта GTEx, регуляторный аллель rs11227639-А повышает уровень экспрессии гена *ACTN3* в скелетных мышцах, а популяционно-генетические

исследования показали, что максимальные мировые частоты этого аллеля наблюдаются у населения Сибири [3].

Ген *ACTN3* кодирует  $\alpha$ -актинин-3 – структурный белок быстросокращающихся мышечных волокон. Известно, что из-за стоп-кодона R577X, приводящего к преждевременной терминации белкового синтеза,  $\alpha$ -актинин-3 отсутствует примерно у 18% человек на планете [4]. Это связано с нонсенс-мутацией в локусе rs1815739 гена *ACTN3*. Ранее считалось, что частота аллеля rs1815739-Т (или 577X) повышается в направлении от Африки к северу Евразии и далее в Америке, что объяснялось действием отбора, направленного на повышение эффективности метаболизма, выносливости и устойчивости к холоду, и могло иметь адаптивное значение при расселении древних людей [5–9]. Однако результаты проведенного недавно реанализа географического распределения аллелей локуса rs1815739 у современного и древнего населения планеты показали, что частота аллеля rs1815739-Т в популяциях не коррелирует ни с географической широтой, ни с температурой [10]. Более того, частота аллеля rs1815739-Т на крайнем северо-востоке Азии почти в три раза ниже, чем

на юге этого материка [10]. В пределах Сибири также выявлена тенденция к уменьшению частоты этого варианта к северу [3, 11]. Таким образом, характер распространения аллеля rs1815739-*T* среди коренного населения Сибири может и не быть связанным с адаптацией к холоду, несмотря на результаты недавних исследований, показавших более высокую устойчивость к холоду носителей генотипа rs1815739-*TT* (соответствует 577XX) в сравнении с *CC* (или 577RR) индивидуумами [9].

Кроме этого, установлено, что варианты полиморфизма в локусе rs1815739 гена *ACTN3* проявляют эпистатическое взаимодействие с *cis*-eQTL rs11227639, влияющим на экспрессию гена *ACTN3* [3]. Наиболее высокая частота регуляторного аллеля rs11227639-*A* была отмечена на северо-востоке Сибири, а по результатам статистического анализа (тесты  $\Delta$ DAF, iHS, LD) поддержанию высокой частоты этого генетического варианта на Северо-Востоке способствовал положительный отбор [3]. Между тем, общим недостатком отмеченных выше положений об особенностях полиморфизма локусов rs11227639 и rs1815739 в популяциях Сибири являются малые размеры выборок и относительно небольшой набор исследованных популяций. Результаты настоящей работы в некоторой степени восполняют этот пробел.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы выборки коренного населения Сибири: эвенки ( $N = 72$ ) из различных поселков Эвенкийского района Красноярского края, буряты ( $N = 100$ ) из различных районов Бурятии, алтайцы ( $N = 128$ ) из различных районов Республики Алтай, тувинцы ( $N = 100$ ) из различных районов Республики Тыва, коряки ( $N = 90$ ) и эвены ( $N = 73$ ) из Северо-Эвенского р-на Магаданской обл., чукчи ( $N = 14$ ) из Чукотского автономного округа (г. Анадырь).

Выделение и очистку геномной ДНК проводили как описано нами ранее [11]. Генотипирование локуса rs11227639 выполняли с помощью секвенирования ДНК по Сэнгеру с использованием набора для циклического секвенирования ДНК BigDye Terminator (Applied Biosystems v. 3.1) и генетического анализатора ABI Prism 3500xL (Applied Biosystems). Участок ДНК, включающий в свой состав полиморфный локус rs11227639 (позиция 66753650 хромосомы 11, замена G→A), амплифицировали с помощью пары олигонуклеотидных праймеров F2 (5'-AGCTCACCTTGGCTGGTCTT-3') и R2 (5'-TAACCTTGCCTTTCTCAGGGC-3'). Нуклеотидные последовательности праймеров подобраны с помощью программы Primer3 [12].

Данные о полиморфизме локуса rs1815739 гена *ACTN3* в популяциях Сибири были получены нами ранее [11], а в настоящей работе увеличены

размеры выборок для коряков и эвенков. ПЦР-амплификацию и секвенирование локуса rs1815739 проводили как описано нами ранее [11]. Анализируемая замена C→T в локусе rs1815739 (позиция 66328095 хромосомы 11) находится, таким образом, на расстоянии примерно 425 тыс. пар нуклеотидов от *cis*-eQTL rs11227639, регулирующего экспрессию гена *ACTN3*.

Для анализа нуклеотидных последовательностей участков, включающих локусы rs11227639 и rs1815739, использовали пакет программ MEGA5 [13]. Распределение аллелей и генотипов, гетерозиготность и генетическую дифференциацию популяций, а также неравновесие по сцеплению между вариантами полиморфизма локусов rs11227639 и rs1815739, исследовали с помощью пакета программ Arlequin 3.01 [14]. Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга в популяциях и различия в частотах аллелей и генотипов оценивали с помощью точного теста Фишера. Для сравнительного анализа сопоставляли частоты аллелей и генотипов локусов rs11227639 и rs1815739 в популяциях юга и севера Сибири. В северную группу популяций вошли чукчи, коряки, эвены и эвенки, проживающие на уровне 59°–64° с.ш.; в южную группу вошли тувинцы, алтайцы и буряты, проживающие на уровне 50°–51° с.ш. Таким образом, группы популяций разделены примерно на 10° по широте проживания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования полиморфизма локуса rs11227639 в популяциях коренного населения Сибири показали, что частота регуляторного аллеля rs11227639-*A*, повышающего экспрессию гена *ACTN3*, в Сибири находится на уровне мирового максимума, составляя 48.6% (для  $N = 569$ ). В других региональных группах мира частота аллеля rs11227639-*A* варьирует от 9 до 27%, и с более высокими значениями этот вариант полиморфизма обнаружен в популяциях Восточной Азии (от 20 до 27% по данным проекта dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)).

В популяциях Сибири частота регуляторного аллеля rs11227639-*A* изменяется в диапазоне от 32.8% у бурят до 65.5% у коряков (табл. 1). Только у тувинцев значимость отклонения от равновесия Харди–Вайнберга оказалась пограничной ( $P = 0.046$ ). При сопоставлении популяций юга и севера Сибири обнаружены статистически значимые различия по частотам как аллелей, так и гомозиготных генотипов (табл. 2). Частота регуляторного аллеля rs11227639-*A* и генотипа rs11227639-*AA* оказалась значимо выше на севере, чем на юге Сибири.

Исследование полиморфизма локуса rs1815739 гена *ACTN3* показало, что частота функциональ-

**Таблица 1.** Частоты генотипов и аллелей локуса rs11227639 гена *ACTN3* в популяциях Сибири

Популяция ( <i>N</i> )	Генотипы			Аллели		$H_e$	<i>P</i>
	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>G</i>	<i>A</i>		
Чукчи (14)	0.214	0.571	0.214	0.5	0.5	0.519	1.0
Коряки (84)	0.107	0.476	0.417	0.345	0.655	0.455	0.81
Эвены (72)	0.181	0.458	0.361	0.41	0.59	0.487	0.63
Эвенки (72)	0.194	0.444	0.361	0.417	0.583	0.49	0.47
Буряты (99)	0.424	0.495	0.081	0.672	0.328	0.443	0.26
Алтайцы (128)	0.383	0.508	0.109	0.637	0.363	0.467	0.45
Тувинцы (100)	0.29	0.4	0.31	0.49	0.51	0.502	0.046

Примечание.  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность, *P* – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди–Вайнберга (достоверно при  $P < 0.05$ ).

**Таблица 2.** Различия по частотам генотипов и аллелей локуса rs11227639 гена *ACTN3* в популяциях севера и юга Сибири

Популяции ( <i>N</i> )	Генотипы			Аллели	
	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>G</i>	<i>A</i>
Север Сибири (242)	0.161	0.467	0.372	0.395	0.605
Юг Сибири (327)	0.367	0.471	0.162	0.602	0.398
<i>P</i> (точный тест Фишера)	$<10^{-6}$	0.93	$<10^{-6}$	$<10^{-6}$	$<10^{-6}$

Примечание. В северную группу сибирских популяций вошли чукчи ( $N = 14$ ), коряки ( $N = 84$ ), эвены ( $N = 72$ ) и эвенки ( $N = 72$ ), в южную группу вошли буряты ( $N = 99$ ), алтайцы ( $N = 128$ ) и тувинцы ( $N = 100$ ).

ного аллеля rs1815739-*C* у коренного населения Сибири составляет 56.2% (для  $N = 577$ ). Эта величина находится на уровне частот, характерных для населения Европы и Восточной Азии (примерно 56–57% по данным проекта dbSNP). Наиболее высокие частоты аллеля rs1815739-*C* зарегистрированы у чукчей, коряков и эвенов (табл. 3). Примечательно, что, как и в случае локуса rs11227639, по распределению аллелей и генотипов локуса rs1815739 наблюдаются статистически значимые различия между группами северных и южных по-

пуляций Сибири (табл. 4). Частоты функционального аллеля rs1815739-*C* и гомозиготы rs1815739-*CC* достоверно выше на севере, чем на юге Сибири. Таким образом, вопреки гипотезе об отборе нефункционального варианта rs1815739-*T* гена *ACTN3* в процессе заселения севера Евразии [5–7], в популяциях северной части Сибири частоты этого аллеля ниже, чем на юге Сибири.

Результаты проведенного исследования показали, что пониженные частоты генотипа rs1815739-*TT* могут наблюдаться в популяциях не только на се-

**Таблица 3.** Частоты генотипов и аллелей локуса rs1815739 гена *ACTN3* в популяциях Сибири

Популяция ( <i>N</i> )	Генотипы			Аллели		$H_e$	<i>P</i>
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>		
Чукчи (14)	0.5	0.429	0.071	0.714	0.286	0.423	1.0
Коряки (90)	0.389	0.544	0.067	0.661	0.339	0.451	0.06
Эвены (73)	0.342	0.534	0.123	0.61	0.39	0.479	0.46
Эвенки (72)	0.222	0.694	0.083	0.569	0.431	0.494	0.0006
Буряты (100)	0.23	0.51	0.26	0.485	0.515	0.502	1.0
Алтайцы (128)	0.328	0.438	0.234	0.547	0.453	0.498	0.21
Тувинцы (100)	0.08	0.86	0.06	0.51	0.49	0.502	$<10^{-5}$

Примечание.  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность, *P* – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди–Вайнберга (достоверно при  $P < 0.05$ ).

**Таблица 4.** Различия по частотам генотипов и аллелей локуса rs1815739 гена *ACTN3* в популяциях севера и юга Сибири

Популяции ( <i>N</i> )	Генотипы			Аллели	
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>
Север Сибири (249)	0.333	0.578	0.088	0.622	0.378
Юг Сибири (328)	0.216	0.588	0.195	0.517	0.483
<i>P</i> (точный тест Фишера)	0.0023	0.86	0.00036	0.0004	0.0004

Примечание. В северную группу сибирских популяций вошли чукчи (*N* = 14), коряки (*N* = 90), эвены (*N* = 73) и эвенки (*N* = 72), в южную группу вошли буряты (*N* = 100), алтайцы (*N* = 128) и тувинцы (*N* = 100).

вере – у чукчей и коряков, но и на юге Сибири. Так, гомозиготы rs1815739-*TT* выявлены всего лишь у 6% тувинцев (табл. 3). Вместе с тем, у тувинцев обнаружен избыток гетерозигот, что проявилось в отклонении от равновесия Харди–Вайнберга. Аналогичное смещение в сторону гетерозиготных генотипов обнаружено и у эвенков (табл. 3).

Результаты исследования показали, таким образом, что на севере Сибири наблюдаются наиболее высокие частоты функционального аллеля rs1815739-*C* и регуляторного *cis*-eQTL аллеля rs11227639-*A* (табл. 2, табл. 4). В популяциях Сибири указанные аллели довольно хорошо коррелируют друг с другом по частоте (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0.77$ ). Подобная корреляция ( $r = 0.8$ ) отмечалась также ранее для региональных групп Сибири [3]. Анализ неравновесия по сцеплению (LD) между аллелями локусов rs1815739 и rs11227639 позволил выявить наиболее высокие значения LD у чукчей ( $r^2 = 0.4$ ,  $D' = 1.0$ ) и коряков ( $r^2 = 0.47$ ,  $D' = 0.68$ ). В остальных популяциях значения  $r^2$  варьировали от 0.18 у бурят до 0.3 у эвенков, значения  $D'$  варьировали от 0.48 у тувинцев до 0.64 у алтайцев. Проведенный ранее анализ [3] также показал, что наиболее высокие значения LD между локусами rs1815739 и rs11227639 ( $r^2 = 0.63$ ,  $D' = 0.79$ ) наблюдаются у населения Северо-Восточной Сибири (у чукчей, коряков и эскимосов).

В табл. 5 приводятся распределения частот различных комбинаций генотипов по локусам rs1815739 и rs11227639. Как видно, у коренного населения Сибири встречаются все возможные комбинации генотипов, за исключением *TT/AA*, в которой два аллеля локуса rs11227639 повышали бы экспрессию нефункционирующего из-за стоп-кодона гена *ACTN3*. Во всех исследованных популяциях наиболее частой является комбинация гетерозигот *CT/GA*, в которой на один функциональный аллель гена *ACTN3* приходится один регуляторный аллель rs11227639-*A*. При сопоставлении популяций севера и юга Сибири установлено, что статистически значимые различия выявляются по нескольким комбинациям локусов (табл. 6). На севере Сибири намного чаще наблюдается комби-

нация *CC/AA*, где на каждый функциональный аллель rs1815739-*C* приходится по одному регуляторному аллелю rs11227639-*A*, что, по-видимому, обеспечивает максимальную экспрессию гена *ACTN3*. При сравнении частот комбинации генотипов *CT/AA* в группах населения Сибири достоверные различия не выявлены, но по данным табл. 5 видно, что в северной группе частота *CT/AA* намного выше, чем у бурят и алтайцев, но несколько ниже, чем у тувинцев. Последние, как отмечалось выше, характеризуются избытком гетерозигот rs1815739-*CT*, относительно которых различные генотипы по локусу rs11227639 распределены довольно равномерно (табл. 5). Таким образом, судя по распространенности комбинации генотипов *CT/AA* в популяциях, по всей видимости, наличие двух регуляторных аллелей rs11227639-*A* и одного функционального аллеля rs1815739-*C* не приводит к сверхэкспрессии гена *ACTN3*, которая, как отмечалось ранее [15], может быть вредна для функционирования скелетных мышц. На юге Сибири значимо чаще распространены комбинации генотипов *CT/GG*, *TT/GG* и *CC/GG*, характеризующиеся относительно низким уровнем экспрессии гена *ACTN3* (табл. 6). В целом, анализ генетической дифференциации популяций по распределению вариантов полиморфизма локусов rs1815739 и rs11227639 показал, что популяции севера и юга Сибири различаются статистически значимо ( $F_{CT} = 4.82\%$ ,  $F_{SC} = 0.09\%$ ).

Проведенное исследование показало, что в популяциях коренного населения Сибири не наблюдается повышение частоты аллеля rs1815739-*T* с юга на север, что ожидается в соответствии с гипотезой о том, что потеря  $\alpha$ -актинина-3 в мышечных волокнах (из-за стоп-кодона в гене *ACTN3*) повышает выносливость и способствует адаптации к холоду [9]. Физиологические эксперименты, действительно, показали, что гомозиготные индивидуумы rs1815739-*TT* лучше сохраняют температуру тела при погружении в холодную воду [9]. Ожидание того, что такая полезная способность, повышающая адаптивный потенциал людей, должна быть использована при заселении суровых в климатическом отношении территорий арктической и субарктической Сибири, вполне оправдано. Однако как показано в ряде исследо-

**Таблица 5.** Частоты комбинаций генотипов по локусам rs1815739 и rs11227639 в популяциях Сибири

Генотип	Популяции (N)						
	чукчи (14)	коряки (84)	эвены (72)	эвенки (72)	буряты (99)	алтайцы (128)	тувинцы (100)
CC/AA	0.214	0.286	0.194	0.167	0.03	0.055	0.05
CC/GA	0.214	0.083	0.125	0.042	0.131	0.18	0.03
CC/GG	0.071	0.012	0.028	0.014	0.07	0.094	0
CT/GA	0.357	0.381	0.278	0.361	0.272	0.266	0.37
CT/AA	0	0.131	0.167	0.194	0.051	0.055	0.26
CT/GG	0.071	0.036	0.083	0.139	0.182	0.117	0.23
TT/GG	0.071	0.06	0.069	0.042	0.172	0.172	0.06
TT/AA	0	0	0	0	0	0	0
TT/GA	0	0.012	0.056	0.042	0.091	0.063	0

**Таблица 6.** Различия по частотам комбинаций генотипов по локусам rs1815739 и rs11227639 гена *ACTN3* в популяциях севера и юга Сибири

Генотип	Север Сибири (N = 242)	Юг Сибири (N = 327)	P (точный тест Фишера)
CC/AA	0.219	0.046	<10 <sup>-6</sup>
CC/GA	0.091	0.119	0.34
CC/GG	0.021	0.058	0.034
CT/GA	0.343	0.3	0.28
CT/AA	0.153	0.116	0.21
CT/GG	0.083	0.171	0.0026
TT/GG	0.058	0.138	0.002
TT/GA	0.033	0.052	0.3

Примечание. В северную группу сибирских популяций вошли чукчи (N = 14), коряки (N = 84), эвены (N = 72) и эвенки (N = 72), в южную группу вошли буряты (N = 99), алтайцы (N = 128) и тувинцы (N = 100).

ваний [3, 11], включая настоящую работу, доля людей, обладающих функциональным геном *ACTN3*, наоборот, увеличивается в северном направлении. Более того, проведенный в настоящей работе анализ полиморфизма *cis-eQTL* rs11227639, влияющего на экспрессию гена *ACTN3*, продемонстрировал, что в северном направлении также увеличивается частота и регуляторного аллеля rs11227639-A, и комбинации генотипов CC/AA по локусам rs1815739 и rs11227639. Это позволяет предположить, что у населения севера Сибири может быть усилен уровень экспрессии гена *ACTN3*.

Относительно причин повышения частоты аллелей rs1815739-C и rs11227639-A в северном направлении предполагается, что наличие этих аллелей способствует увеличению мышечной массы у их носителей, что на севере Сибири может иметь адаптивное значение в плане снижения потери тепла [3] и соответствует правилу Бергмана [16] и концепции адаптивных типов Т.И. Алексеевой [17]. Кроме этого,  $\alpha$ -актинин-3 играет ключевую роль в регуляции мышечного метаболизма – в частности, активности митохондриальных фер-

ментов [15], а его дефицит связан со снижением мышечной массы, повышенным риском саркопении и атрофии мышц [18]. Установлено также, что у носителей генотипа rs1815739-CC (в сравнении с TT-индивидуумами) в два раза повышен сократительный (или дрожательный) термогенез за счет усиления мышечного тонуса и дрожи [9]. Таким образом, различия в соотношениях аллелей C и T в локусе rs1815739 гена *ACTN3* в популяциях могут отражать различия в балансе сократительного и несократительного термогенеза как основных механизмов теплопродукции при воздействии холода.

Полученные нами генетические данные позволяют предположить, что в высоких широтах при адаптации к холоду, по всей видимости, возрастает роль сократительного термогенеза, что проявляется в повышенных частотах комбинации генотипов CC/AA по локусам rs1815739 и rs11227639 на севере Сибири. Физиологические реакции на воздействие холода, кроме сократительного термогенеза, включают также сужение просвета кровеносных сосудов (вазоконстрикции)

в коже, благодаря чему снижается потеря тепла организмом [19]. Проведенные ранее исследования показали, что в геномах коренного населения Северо-Востока Сибири (у эскимосов, чукчей и коряков) присутствуют отчетливые следы положительного отбора в гене *PRKG1*, который ответствен за сокращение гладкой мускулатуры сосудов [20]. Этот факт усиливает предположение о том, что особенности полиморфизма локусов rs1815739 и rs11227639 могут быть связаны с адаптацией коренного населения севера Сибири к холоду, особенно в отношении механизма сократительного термогенеза.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-24-00264, <https://rscf.ru/project/22-24-00264/>.

Авторы заявляют, что 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. GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues // *Nature*. 2017. V. 550. P. 204–213. <https://doi.org/10.1038/nature24277>
2. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues // *Science*. 2020. V. 369. P. 1318–1330. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
3. 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.
4. Quiver M.H., Lachance J. Adaptive eQTLs reveal the evolutionary impacts of pleiotropy and tissue-specificity while contributing to health and disease // *Human Genet. and Genomics Adv.* 2022. V. 3. 100083. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2021.100083>
5. North K.N., Yang N., Wattanasirichaigoon D. et al. A common nonsense mutation results in  $\alpha$ -actinin-3 deficiency in the general population // *Nat. Genet.* 1999. V. 21. P. 353–354. <https://doi.org/10.1038/7675>
6. MacArthur D.G., Seto J.T., Raftery J.M. et al. Loss of function of the *ACTN3* gene alters muscle metabolism in a mouse model and has been selectively favored during recent human evolution // *Nat. Genet.* 2007. V. 39. P. 1261–1265. <https://doi.org/10.1038/ng2122>
7. Friedlander S.M., Herrmann A.L., Lowry D.P. et al. *ACTN3* allele frequency in humans covaries with global latitudinal gradient // *PLoS One*. 2013. V. 8. e52282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052282>
8. Amorim C.E., Acuña-Alonzo V., Salzano F.M. et al. Diverging evolutionary histories of the *ACTN3* R577X polymorphism among the major human geographic groups // *PLoS One*. 2015. V. 10. e0115449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115449>
9. Wyckelsma V.L., Venckunas T., Houweling P.J. et al. Loss of  $\alpha$ -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation // *Am. J. Hum. Genet.* 2021. V. 108. P. 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.01.013>
10. Mörseburg A., Pagani L., Malyarchuk B. et al. Response to Wyckelsma et al. Loss of  $\alpha$ -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation // *Am. J. Hum. Genet.* 2022. V. 109. P. 967–972. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.03.014>
11. Маларчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. R577X-полиморфизм альфа-актинина-3 в популяциях человека на Северо-Востоке Азии // *Экол. генетика*. 2017. Т. 15. № 1. С. 50–56. <https://doi.org/10.17816/ecogen15150-56>
12. Untergasser A., Cutcutache I., Koressaar T. et al. Primer3 – new capabilities and interfaces // *Nucl. Ac. Res.* 2012. V. 40. P. e115. <https://doi.org/10.1093/nar/gks596>
13. 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>
14. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis // *Evol. Bioinformatics Online*. 2007. V. 1. P. 47–50. PMID: PMC2658868.
15. Garton F.C., Houweling P.J., Vukcevic D. et al. The effect of *ACTN3* gene doping on skeletal muscle performance // *Am. J. Hum. Genet.* 2018. V. 102. P. 845–857. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.03.009>
16. Foster F., Collard M. A reassessment of Bergmann's rule in modern humans // *PLoS One* 2013. V. 8. P. e72269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072269>
17. Алексеева Т.И. Географическая среда и биология человека. М.: Мысль, 1977. 302 с.
18. Cho J., Lee I., Kang H. *ACTN3* gene and susceptibility to sarcopenia and osteoporotic status in older Korean adults // *Biomed. Res. Int.* 2017. V. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4239648>
19. Castellani J.W., Young A.J. Human physiological responses to cold exposure: Acute responses and acclimatization to prolonged exposure // *Auton Neurosci.* 2016. V. 196. P. 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.02.009>
20. Cardona A., Pagani L., Antao T. et al. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations // *PLoS One*. 2014. V. 9. P. e98076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098076>

## Polymorphism of the rs1815739 Locus of the *ACTN3* Gene and rs11227639 *cis*-eQTL Affecting Its Expression in Populations of 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 Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, 685000 Russia*

*\*e-mail: malyarchuk@ibpn.ru*

*\*\*e-mail: malbor@mail.ru*

The polymorphism of the rs1815739 locus of the *ACTN3* gene and the rs11227639 *cis*-eQTL that affects expression of this gene was studied in the populations of the northern (Chukchi, Koryaks, Evens, and Evenks) and southern (Buryats, Altaians, and Tuvinians) parts of Siberia. It was shown that the frequencies of the rs1815739-*C* allele of the *ACTN3* gene (corresponding to the 577R amino acid variant) and the rs11227639-*A* upregulating *ACTN3* allele, which increases the expression level of this gene, are significantly higher in the north than in the south of Siberia. Similarly, in the northern direction, the frequency of the combination of *CC/AA* genotypes at these loci increases. The revealed pattern of the geographical distribution of alleles and genotypes at the rs1815739 and rs11227639 loci in Siberian populations may be due to adaptation to cold and the processes of thermoregulation of the body when exposed to cold. It is assumed that an increase in the frequency of rs1815739-*C* and rs11227639-*A* alleles in the aboriginal populations of the north of Siberia is associated with an increase in the role of shivering thermogenesis during adaptation to cold exposure, and also contributes to an increase in muscle mass in their carriers, which reduces heat loss in the conditions of the North.

**Keywords:** *ACTN3* gene,  $\alpha$ -actinin-3, *cis*-eQTL, gene pool, adaptation of populations, Siberia.