

УДК 575.174:599.9

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *FADS* И ИСТОРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ

© 2024 г. Б. А. Малярчук^{1,*}, М. В. Деренко¹, Г.А. Денисова¹, А. Н. Литвинов¹, И. К. Дамбуева¹¹ Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, 685000 Россия

*e-mail: malyarchuk@ibpn.ru

Поступила в редакцию 30.07.2023 г.

После доработки 11.09.2023 г.

Принята к публикации 12.09.2023 г.

Исследован полиморфизм локусов rs174570, rs74771917 и rs7115739 *FADS*-генов в популяциях Сибири. Показано, что у современного коренного населения частота варианта rs174570-*T*, маркирующего гаплотип А с пониженным уровнем экспрессии десатураз жирных кислот, растет в направлении с юга на север Сибири. Аналогично в северном направлении наблюдается увеличение частоты гаплотипа ТТТ по локусам rs174570, rs74771917 и rs7115739. Однако в древности популяции Восточной Сибири (ее северо-восточной части, Байкальского региона и Приморья) характеризовались одинаково высокой частотой варианта rs174570-*T* (более 80%). Показано, что основной приток аллеля rs174570-*C* (и гаплотипа ССГ) на северо-восток Сибири произошел относительно недавно, на протяжении последних 300 лет в результате брачных контактов между коренным населением и пришлыми группами преимущественно восточноевропейского происхождения. Интенсивность генного потока (по аллелю rs174570-*C*) оценивается в 1.5–4.4% на поколение. Появление варианта rs174570-*C* у населения Байкальского региона регистрируется с эпохи энеолита, что связано, по всей видимости, в основном с продвижением на восток Сибири племен афанасьевской культуры. Между тем анализ палеогеномных данных показал, что гаплотип ТТТ, с высокой частотой распространенный у современных эскимосов и американских индейцев, в верхнем палеолите присутствовал у населения Приамурья, и поэтому его носители, по всей видимости, принимали участие в формировании древнейшего населения Берингии.

Ключевые слова: гены *FADS*, популяции человека, генофонд, адаптация, Сибирь.**DOI:** 10.31857/S0016675824020073 **EDN:** DQTRWQ

Кластер *FADS*-генов (*FADS1*, *FADS2* и *FADS3*), кодирующих десатуразы жирных кислот, представляет большой интерес в плане изучения генетических механизмов адаптации к условиям природной среды и особенностям питания различных народов [1–6]. В области расположения *FADS*-генов (11q12–13.1) находятся два гаплоглоба: первый определяется вариантами полиморфизма в гене *FADS1* и первой части гена *FADS2*, второй – вариантами полиморфизма оставшейся последовательности гена *FADS2* [1]. Установлено также, что первый гаплоглоб представлен двумя основными гаплотипами – А и D, которые кодируют ферменты соответственно с пониженной и повышенной десатуразной активностью.

Гаплотип А довольно редко встречается в популяциях Африки (примерно 1–3%) и Южной Азии (примерно 8%), а также Европы (12–16%) (по сведениям базы данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)). Однако у населения Восточной Азии и Америки частота гаплотипа А

достигает высоких частот (более 50%). У гренландских эскимосов наблюдается почти полная фиксация этого гаплотипа в популяции – 98% по данным работы [2]. Предполагается, что распространение менее активного в плане десатурации жирных кислот гаплотипа А началось еще со времен заселения Евразии и Америки верхнепалеолитическими людьми, потреблявшими богатую липидами и белками пищу [7–9]. Однако позже в неолите, по мере появления технологий сельского хозяйства более распространенными в некоторых регионах мира (Европе, Южной Азии) стали D-гаплотипы, позволяющие с большей скоростью синтезировать полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) из липидов растений [1, 8, 9]. Между тем по палеогеномным данным известно, что у донеолитических европейцев был распространен в основном гаплотип А [10]. Таким образом, частота гаплотипа D в Европе увеличилась от менее 10% 10 тыс. лет тому назад до 60–75% в настоящее время [7]. Предполагается, что столь резкое изменение частоты этого

гаплотипа у европейцев связано с действием положительного отбора [8–10]. Более того, недавно установлено, что действие отбора на локусы *FADS*-генов у европейцев продолжается до сих пор — согласно результатам анализа данных UK Biobank, частота гаплотипа D у британцев европейского происхождения продолжает расти на 0.009% в год [11]. Одной из причин этого может быть связь с репродуктивным успехом, поскольку рост частоты гаплотипа D ассоциируется с увеличением коэффициента рождаемости.

Результаты популяционно-генетических исследований показали, что с наиболее высокими частотами гаплотип A распространен среди коренного населения Сибири и Америки [4–6, 12–14]. Причем в сибирских популяциях частота гаплотипа A увеличивается в направлении с юга на север [5, 14]. У американских индейцев частота этого гаплотипа составляет более 90% как на севере, так и на юге Америки [4]. Предполагается, что высокая распространенность гаплотипа A у америндов связана с отбором наиболее оптимальных вариантов *FADS*-полиморфизма еще у населения Берингии, предкового по отношению к американским индейцам, в связи с необходимостью адаптироваться к холоду и ограниченными пищевыми ресурсами, предоставленными Арктикой [2, 4]. Другая гипотеза, основанная на палеогеномных данных, предполагает, что отбор гаплотипа A произошел еще раньше — во время выхода первых групп человека из Африки и расселения на территориях Евразии [8]. Поэтому к моменту формирования берингийской популяции (20–15 тыс. лет тому назад) вполне вероятно, что альтернативы гаплотипу A просто не было, однако отбор мог происходить на уровне его субгаплотипов.

В популяционно-генетическом исследовании гренландских эскимосов был выявлен сильный сигнал отбора в области *FADS*-генов, а также оказалось, что у эскимосов с частотой 98% распространен единственный гаплотип, сформированный вариантами полиморфизма *FADS*-генов, связанными с рядом метаболических и антропометрических фенотипов (например, ростом, распределением жира по телу, композицией жирных кислот в мембранах эритроцитов) [2]. Этот гаплотип представлен вариантами полиморфизма, маркирующими гаплотип A (rs174570-*T* гена *FADS2*), а также вариантами полиморфизма, выходящими за пределы области этого гаплоглоба (rs74771917-*T* гена *FADS2* и rs7115739-*T* гена *FADS3*). Поскольку информация о полиморфиз-

ме этих локусов в популяциях коренного населения Сибири очень фрагментарна, в настоящей работе нами исследован полиморфизм локусов rs174570, rs74771917 и rs7115739 в популяциях северной и южной частей Сибири, а также получены сведения о распространении гаплотипов для указанных локусов *FADS*-генов у современного и древнего населения Сибири.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы выборки коренного населения Сибири: чукчи ($N = 14$) из Чукотского автономного округа (г. Анадырь), коряки ($N = 96$) и эвены ($N = 96$) из Северо-Эвенского района Магаданской области, эвенки ($N = 56$) из различных поселков Эвенкийского района Красноярского края, буряты ($N = 123$) из различных районов Бурятии, алтайцы ($N = 125$) из различных районов Республики Алтай, тувинцы ($N = 84$) из различных районов Республики Тыва.

Выделение и очистку геномной ДНК проводили как описано нами ранее [6]. Генотипирование локусов rs174570, rs74771917 и rs7115739 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 rs174570 (ген *FADS2*, позиция 61597212 хромосомы 11), амплифицировали с помощью пары олигонуклеотидных праймеров FA1 (5'-TCCTGCCAAGAACACCCTTC-3') и FA2 (5'-CACCACCTGTCCATTGTCCA-3'). Для генотипирования локуса rs74771917 (ген *FADS2*, позиция 61627960 хромосомы 11) использовали праймеры FA5 (5'-AGAACCGCCCATGACAACAA-3') и FA6 (5'-GTTTCGCCCATGTTGCTCAG-3'), для локуса rs7115739 (ген *FADS3*, позиция 61641717 хромосомы 11) применяли праймеры FA7 (5'-AACACCCCTGTATCCCCCAT-3') и FA8 (5'-CGCCTTTGTACACGCTGTTTC-3'). Нуклеотидные последовательности праймеров подобраны с помощью программы Primer3 [15]. Нумерация нуклеотидов приводится согласно референтной последовательности генома человека GRCh37.p13 (hg19).

Для анализа нуклеотидных последовательностей участков, включающих локусы rs174570, rs74771917 и rs7115739, использовали пакет программ MEGA5 [16]. Распределение аллелей, генотипов и гаплотипов, гетерозиготность

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей локуса rs174570 гена *FADS2* в популяциях Сибири

Популяция (<i>N</i>)	Генотипы			Аллели		<i>He</i>	<i>P</i>
	ТТ	СТ	СС	Т	С		
Эскимосы (19) ¹	0.789	0.211	0	0.895	0.105	0.194	1.0
Чукчи (14) ²	0.714	0.214	0.072	0.821	0.179	0.304	0.35
Коряки (96) ²	0.771	0.208	0.021	0.875	0.125	0.22	0.64
Эвены (96) ²	0.646	0.302	0.052	0.797	0.203	0.325	0.53
Эвенки (56) ²	0.625	0.286	0.089	0.768	0.232	0.36	0.14
Якуты (22) ¹	0.546	0.409	0.045	0.75	0.25	0.384	1.0
Буряты (123) ²	0.22	0.536	0.244	0.488	0.512	0.502	0.47
Тувинцы (84) ²	0.226	0.512	0.262	0.482	0.518	0.502	1.0
Алтайцы (125) ²	0.216	0.504	0.28	0.468	0.532	0.5	1.0
Шорцы (24) ¹	0.083	0.584	0.333	0.375	0.625	0.479	0.39

Примечание. *N* – размер выборки, *He* – ожидаемая гетерозиготность, *P* – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди–Вайнберга (достоверно при $P < 0.05$). 1 – по данным работы [18]; 2 – настоящая работа.

Таблица 2. Частота варианта rs174570-*T* гена *FADS2* у древнего населения Сибири

Регион (<i>N</i>)	Координаты	Возраст (тыс. лет)	Частота варианта rs174570- <i>T</i>
Северо-Восточная Сибирь (26)	60.0°–66.2° с.ш., 132.0° в.д.–169.8° з.д.	0.6–9.8	1.0
Дальний Восток (Приморье) (11)	42.8°–44.5° с.ш., 131.0°–135.0° в.д.	5.6–7.7	1.0
Юго-Восточная Сибирь (55)	50.0°–57.5° с.ш., 102.0°–115.0° в.д.	0.6–8.8	0.873
Юго-Западная Сибирь (65)	48.8°–56.2° с.ш., 83.9°–95.8° в.д.	1.1–5.1	0.554

и генетическую дифференциацию популяций (в значениях F_{st}) исследовали с помощью пакета программ Arlequin 3.5 [17]. Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга в популяциях и различия в частоте аллелей и генотипов оценивали с помощью точного теста Фишера. Частоты гаплотипов определяли с помощью EM-алгоритма. Неравновесие по сцеплению между парами полиморфных локусов оценивали с помощью коэффициентов D' и r^2 (пакет программ Arlequin 3.5).

Для анализа распределения генотипов и аллелей локуса rs174570 использовали опубликованные ранее результаты мультилокусного генотипирования в популяциях эскимосов, якутов и шорцев [18]. Частоты аллелей для локусов rs174570, rs74771917 и rs7115739 в различных популяциях мира определяли с помощью баз генетических данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) и ALFRED (<https://alfred.med.yale.edu/alfred/>). Сведения о полиморфизме этих локусов у древних индивидов взяты из базы данных Allen Ancient DNA Resource (<https://reich.hms.harvard.edu/>). Значения генных потоков (долю привнесенных аллелей (M) и интенсивность генного потока (m)) рассчитаны по формулам (10.3) и (10.4) работы [19].

Для визуализации распределения частоты аллеля rs174570-*T* в географическом пространстве использовали пакет программ Surfer (Golden Software, LLC) (www.goldensoftware.com) и геоинформационную систему QGIS (<https://qgis.org/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полиморфизм локуса rs174570 гена FADS2 в современных популяциях Сибири

Результаты исследования полиморфизма локуса rs174570 в популяциях коренного населения Сибири показали, что частота аллеля rs174570-*T* и генотипа *ТТ* почти в два раза выше в популяциях Северо-Восточной Сибири в сравнении с югом Сибири (табл. 1). У эскимосов, чукчей и коряков частота варианта rs174570-*T* достигает почти 90%, что сопоставимо с аналогичными данными для эскимосов Аляски, Канады и Гренландии [2, 12, 20]. Для распределений генотипов локуса rs174570 в исследованных популяциях Сибири отклонений от равновесия Харди–Вайнберга не обнаружено (табл. 1).

Анализ межпопуляционной генетической дифференциации (в виде F_{st} -значений) показал, что по распределению аллелей локуса rs174570

популяции северной части Сибири (эскимосы, чукчи, коряки, эвены, эвенки, якуты) статистически значимо отличаются от популяций Южной Сибири (буряты, алтайцы, шорцы, тувинцы) (табл. 1 доп. материалов). Результаты пространственной интерполяции значений частоты аллеля rs174570-*T* в популяциях Северной Евразии также показали, что частота этого варианта гена *FADS2* постепенно повышается к северу, достигая максимальных значений у коренного населения Чукотки (рис. 1; табл. 2 доп. материалов).

Полиморфизм локуса rs174570 гена FADS2 в древних популяциях Сибири

Анализ результатов генотипирования локуса rs174570, представленных в базе данных Allen Ancient DNA Resource, показывает, что в восточной части Евразии вариант rs174570-*T* издревле был самым частым (табл. 3 доп. материалов). Вариант rs174570-*C* зарегистрирован только в верхнепалеолитических образцах из Янской стоянки (~32 тыс. лет), которые, как установлено ранее [21], проявляли генетическое сходство с древним населением Западной Евразии, у которого уже 38–33 тыс. лет тому назад отмечались *C*-аллели по локусу rs174570 (стоянки Костёнки, Сунгирь). У древних жителей Северо-Восточной Сибири и Приморья в широком диапазоне времени присутствовал исключительно вариант rs174570-*T*, а на юго-востоке Сибири (территория примерно соответствует этническому ареалу бурят) частота этого варианта составляла 87.3%, причем первые случаи появления аллеля *C* наблюдаются примерно 5.5 тыс. лет назад (табл. 2). У древнего населения Юго-Западной Сибири (в участке, примерно соответствующем этническим ареалам современных алтайцев и тувинцев) частота варианта rs174570-*T* составляла 55.4% (табл. 2). Таким образом, результаты показывают, что в Восточной Сибири в древности преобладал вариант rs174570-*T*, а появление *C*-аллелей у населения Байкальского региона, по всей видимости, связано с проникновением на восток Сибири, начиная с эпохи энеолита, племен афанасьевской культуры, у которых частота варианта rs174570-*C* достигала 40% (по данным для афанасьевцев Алтая [22]).

Между тем на северо-востоке Сибири появление *C*-аллелей регистрируется поздно (не раньше 600 лет назад) и связано, по всей видимости, с периодом освоения Северо-Восточной Сибири восточноевропейским по происхождению населением, начиная с XVII в. и особенно интенсивно в советское время [23]. По данным базы

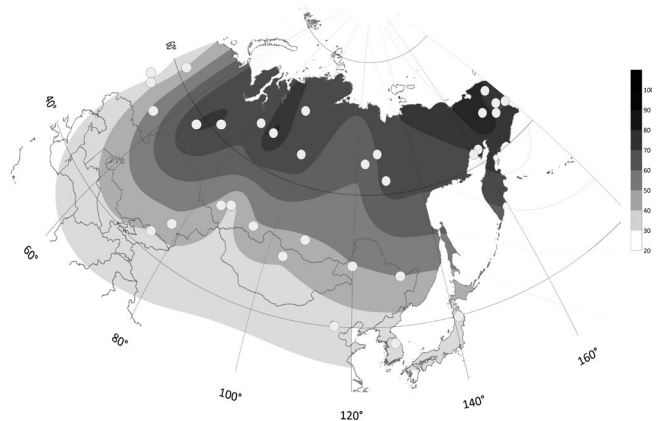


Рис. 1. Распространение варианта rs174570-*T* у населения Сибири. Белыми кружками на карте отмечены опорные точки (исследованные популяции). Сбоку показана шкала интервалов значений частоты варианта полиморфизма (в %).

ALFRED для восточных европейцев (как и русских, в частности) характерна высокая частота варианта rs174570-*C* — в среднем, 75%. Таким образом, основываясь на данных о распространении этого варианта в современных и древних популяциях Северо-Восточной Сибири (у эскимосов, чукчей, коряков и их предков), а также у пришлое восточноевропейского населения, принявшего участие в метисации с аборигенами Крайнего Севера, доля варианта rs174570-*C* у последних оценивается в 16.5%, а интенсивность генного потока составляет 1.5% на поколение. Вполне вероятно, что интенсивность генного потока еще выше, если считать, что исходная точка смешения коренных народов Северо-Восточной Сибири с пришлыми группами приходится лишь на XX в. [24]. Тогда она увеличивается до 4.4% на поколение. Для современного коренного населения Байкальского и Алтае-Саянского регионов оценить поток генов еще сложнее, поскольку приток *C*-аллелей осуществлялся в широком диапазоне времени и из разных популяционных источников. Необходимо отметить очень высокий прирост частоты варианта rs174570-*C* в Байкальском регионе — от менее 15% в промежутке от 8.8 до 0.6 тыс. лет назад до более 50% у современных бурят (табл. 1, 2).

Распределение гаплотипов по локусам rs174570, rs74771917 и rs7115739 в популяциях Сибири

Анализ полиморфизма локусов rs74771917 и rs7115739 показал отсутствие значимых различий в распределении аллелей в исследованных выборках чукчей, коряков, эвенов и бурят (табл. 4, 5 доп. материалов). Частота производных аллелей rs74771917-*T* и rs7115739-*T* в сибирских по-

Таблица 3. Частота гаплотипов по локусам rs174570, rs74771917 и rs7115739 в современных популяциях Сибири

Гаплотипы	Чукчи (<i>N</i> = 14)	Коряки (<i>N</i> = 96)	Эвены (<i>N</i> = 93)	Буряты (<i>N</i> = 112)
TCG	0.429	0.641	0.484	0.293
CCG	0.178	0.125	0.199	0.465
TTT	0.393	0.234	0.263	0.142
TCT	0	0	0.043	0.015
CCT	0	0	0.0055	0.048
TTG	0	0	0.0055	0.015
CTT	0	0	0	0.022

Таблица 4. Частота гаплотипов по локусам rs174570, rs74771917 и rs7115739 у древнего населения Сибири и Америки

Гаплотип	Юго-Восточная Сибирь, 1.9–8.8 тыс. лет назад (<i>N</i> = 39)	Северо-Восточная Сибирь, 0.6–9.8 тыс. лет назад (<i>N</i> = 22)	Америка, 0.3–3.9 тыс. лет назад (<i>N</i> = 14)
TTT	18.0	63.7	64.3
TTG	12.8	13.6	7.1
TCG	48.7	13.6	14.3
TCT	5.1	9.1	14.3
CTG	7.7	0	0
CCT	2.6	0	0
CCG	5.1	0	0

пуляциях (20–40%) находится на уровне частот, характерных для населения Восточной Азии (в среднем 25–29% по данным dbSNP). Поэтому более информативным для целей исследования представляется анализ распределения гаплотипов по локусам rs174570, rs74771917 и rs7115739, так как ранее было обнаружено, например, что у гренландских эскимосов частота гаплотипа TTT (как комбинации аллельных вариантов для указанных выше локусов) составляет почти 100% [2]. Анализ неравновесия по сцеплению между локусами rs174570, rs74771917 и rs7115739 в исследованных нами популяциях Сибири показал высокий уровень сцепления между вариантами полиморфизма, хотя наиболее значимые величины коэффициентов D' и r^2 наблюдались во всех популяциях для локусов rs74771917 и rs7115739 (табл. 6 доп. материалов).

В табл. 3 показано распределение гаплотипов по локусам rs174570, rs74771917 и rs7115739 у чукчей, коряков, эвенов и бурят. По распределению гаплотипов буряты статистически значимо отличаются от всех остальных, более северных выборок. У бурят более чем в два раза выше частота гаплотипа CCG и ниже частота гаплотипов TCG и TTT. У чукчей частота гаплотипа TTT достигает почти 40%, однако в сравнении с таковой для гренландских эскимосов (98%) она оказывается довольно умеренной, а у коряков частота гаплотипа TTT даже ниже, чем у эвенов. В табл. 4 показано распределение гаплотипов по локусам

rs174570, rs74771917 и rs7115739 у более древнего населения Сибири и прилегающих территорий Евразии и Америки. Как видно, в прошлом гаплотип TTT был самым частым (более 60%) как на северо-востоке Азии, так и в Америке, в то время как на юго-востоке Сибири (в Байкальском регионе) его частота почти не изменилась со временем. При сравнении современного и древнего населения Сибири заметно, что на северо-востоке Сибири уменьшилась частота гаплотипа TTT и выросла частота гаплотипа TCG, а также произошел приток аллеля rs174570-C в виде гаплотипа CCG (рис. 1,а доп. материалов). В Байкальском регионе в последние почти 2 тыс. лет наблюдались высокий прирост частоты гаплотипа CCG и снижение частоты гаплотипа TCG (рис. 1,б доп. материалов). Между тем у американских индейцев распространенность гаплотипа TTT осталась на высоком уровне (65–75%); в древних и современных популяциях сохраняется спектр гаплотипов, связанных с аллелем rs174570-T, хотя у современных индейских народов также наблюдается небольшой приток С-ассоциированных гаплотипов (рис. 2 доп. материалов).

Поскольку гаплотип TTT с высокой частотой был распространен в прошлом среди населения северо-восточной части Сибири и Америки, интересным представляется вопрос об истоках этого гаплотипа. Анализ данных о распределении гаплотипов по локусам rs174570, rs74771917

и rs7115739 в наиболее древних антропологических материалах (в диапазоне от 10 до 45 тыс. лет) показывает, что единичные случаи появления гаплотипа ТТТ наблюдаются у верхнепалеолитических европейцев (34 и 45 тыс. лет назад) (табл. 7 доп. материалов). Однако восточноазиатским источником этого гаплотипа, вероятнее всего, является Приамурье, где гаплотип ТТТ присутствовал еще 14–19 тыс. лет тому назад (табл. 7 доп. материалов). Более того, результаты палеогеномных исследований показали, что древнее население Приамурья стало, по всей видимости, основным генетическим источником в процессах заселения северо-востока Азии и формирования населения Берингии [25].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в современных популяциях коренного населения Сибири наблюдается увеличение частоты варианта rs174570-*T*, маркирующего гаплотип А, в направлении с юга на север Сибири – от около 50% у бурят, алтайцев и тувинцев до более 80% у эскимосов, чукчей и коряков. Однако у древнего населения восточной части Сибири частота варианта rs174570-*T* была еще выше (в диапазоне от более 80 до 100%), хотя на юго-западе Сибири частота этого варианта почти не изменилась на протяжении 5 тыс. лет. Таким образом, основные изменения генофондов населения Восточной Сибири обусловлены взаимодействием с популяциями, для которых характерны высокие частоты варианта rs174570-*C*. На северо-востоке Сибири это пришлое восточноевропейское по происхождению население, которое примерно с XVII в. начали осваивать Северную Сибирь, но основной период межэтнических контактов приходится, по всей видимости, на советское время [23, 24]. В результате частота варианта rs174570-*C* у современных эскимосов, чукчей и коряков достигает в среднем 16.5%. Насколько это полезное приобретение и способствует ли оно увеличению репродуктивного успеха (как предполагается в случае европейцев [11]), пока неизвестно. Примечательно, что у бурят также наблюдаются повышенные в сравнении с древним населением Байкальского региона частоты варианта rs174570-*C*, однако в этом случае, по всей видимости, прирост частоты этого аллеля связан с более широким кругом контактов с индо-европейскими народами, начиная с эпохи энеолита и бронзового века.

Интересны также результаты анализа распределения гаплотипов, сформированных вариан-

тами полиморфизма локусов rs174570, rs74771917 и rs7115739 у современного и древнего населения Восточной Азии и Америки. Как на северо-востоке Сибири, так и в Байкальском регионе приток варианта rs174570-*C* в популяции связан лишь с одним гаплотипом ССG. Гаплотип ТТТ, который рассматривался как адаптивный вариант полиморфизма у гренландских эскимосов [2], имеет, согласно палеогеномным данным, верхнепалеолитическое происхождение. Присутствие этого гаплотипа примерно 14–19 тыс. лет тому назад у населения Приамурья согласуется с гипотезой о том, что древние жители этого региона принимали участие в формировании населения Берингии, давшего начало американским индейцам [25].

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.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ameur 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>
2. 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>
3. 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>
4. 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>

5. 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>
6. Малярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. Адаптивные изменения генов десатурации жирных кислот у коренного населения Северо-Востока Сибири // *Генетика*. 2021. Т. 57. № 12. С. 1458–1464. <https://doi.org/10.31857/S0016675821120109>
7. 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>
8. 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>
9. 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. <https://doi.org/10.1038/s41559-017-0167>
10. 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>
11. Mathieson I., Day F.R., Barban N. et al. Genome-wide analysis identifies genetic effects on reproductive success and ongoing natural selection at the FADS locus // *Nat. Hum. Behav.* 2023. V. 7. P. 790–801. <https://doi.org/10.1038/s41562-023-01528-6>
12. 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. P. 86. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00086>
13. 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>
14. Малярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм генов метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (FADS1 и FADS2) у коренного населения Сибири // *Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН*. 2018. № 3. С. 106–111.
15. Untergasser A., Cutcutache I., Koressaar T. et al. Primer3 – new capabilities and interfaces // *Nucl. Acids Research*. 2012. V. 40. P. e115. <https://doi.org/10.1093/nar/gks596>
16. 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>
17. Excoffier L., Lischer H.E.L. Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows // *Mol. Ecol. Resour.* 2010. V. 10. P. 564–567. <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x>
18. Cardona A., Pagani L., Antao T. et al. Genome-wide analysis of cold adaption in indigenous Siberian populations // *PLoS One*. 2014. V. 9. P. e98076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098076>
19. Животовский Л.А. Генетика природных популяций. Йошкар-Ола: Типография «Вертикаль», 2021. 600 с.
20. Zhou S., Xie P., Quobion A. et al. Genetic architecture and adaptations of Nunavik Inuit // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019. V. 116. P. 16012–16017. <https://doi.org/10.1073/pnas.181038811625>
21. Sikora M., Pitulko V., Sousa V. et al. The population history of northeastern Siberia since the Pleistocene // *Nature*. 2019. V. 570. P. 182–188. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1279-z>
22. Narasimhan V.M., Patterson N., Moorjani P. et al. The formation of human populations in South and Central Asia // *Science*. 2019. V. 365. <https://doi.org/10.1126/science.aat7487>
23. Народы Северо-Востока Сибири. Под ред. Батяновой Е.П., Тураева В.А. М.: Наука, 2010. 773 с.
24. Балановская Е.В., Богунов Ю.В., Богунова А.А. и др. Демографический портрет коряков севера Камчатки // *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2020. № 4. С. 111–122. <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.4.111-122>
25. Mao X., Zhang H., Qiao S. et al. The deep population history of northern East Asia from the Late Pleistocene to the Holocene // *Cell*. 2021. V. 184. P. 3256–3266.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.040>

FADS GENE POLYMORPHISM AND THE HISTORY OF THE FORMATION OF THE INDIGENOUS POPULATIONS OF SIBERIA

B. A. Malyarchuk^{1, *}, M. V. Derenko¹, G. A. Denisova¹, A. N. Litvinov¹, I. K. Dambueva¹

¹*Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, 685000 Russia*

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

The polymorphism of the rs174570, rs74771917, and rs7115739 *FADS*-gene loci in Siberian populations was studied. It was shown that the frequency of the rs174570-*T* variant marking haplotype A with a reduced level of fatty acid desaturase expression in the modern indigenous populations increases in the direction from the south to the north of Siberia. Similarly, an increase in the frequency of the TTT haplotype at the rs174570, rs74771917, and rs7115739 loci was observed in the northern direction. However, in ancient times, the populations of Eastern Siberia (its northeastern part, Baikal region, and Primorye) were characterized by an equally high frequency of the rs174570-*T* variant (over 80%). It was shown that the main influx of the rs174570-*C* allele (and the CCG haplotype) to northeast Siberia occurred relatively recently, over the past 300 years, as a result of mating contacts between indigenous populations and immigrant groups of predominantly eastern European origin. The gene flow intensity (for the rs174570-*C* allele) is estimated to be 1.5-4.4% per generation. The appearance of the rs174570-*C* variant in the population of the Baikal region has been registered since the Eneolithic epoch, which is apparently associated mainly with the advance of the Afanasievo culture tribes to the east of Siberia. Meanwhile, analysis of paleogenomic data showed that the TTT haplotype, with high frequency distributed in modern Eskimos and Amerindians, was present in the upper Paleolithic population of the Amur region, and therefore its carriers apparently took part in the formation of the ancient Beringian population.

Keywords: FADS genes, human populations, gene pool, adaptation of populations, Siberia.