



© Б.А. Малярчук, М.В. Деренко,  
Г.А. Денисова

Институт биологических проблем  
Севера Дальневосточного отделения  
РАН, Магадан

Замена С→Т в локусе rs1815739 гена альфа-актинина-3 приводит к терминации синтеза белка в аминокислотной позиции 577 (замена R577X). Предполагается, что дефицит этого белка в мышечных волокнах повышает выносливость и способствует адаптации человека к холоду. В настоящей работе приводятся результаты исследования полиморфизма локуса rs1815739 в популяциях коренного (чукчи, коряки, эвены) и пришлого (русские) населения Северо-Восточной Азии. Обнаружено понижение частоты варианта rs1815739-T в популяциях Северо-Восточной Азии. Аналогично по результатам анализа экзомного полиморфизма у коренного населения этого региона наблюдается пониженная частота гаплотипа, включающего в свой состав аллель rs1815739-T. Полученные данные не поддерживают гипотезу об адаптивном значении локуса rs1815739.

✿ **Ключевые слова:** ген *ACTN3*; популяции человека; адаптивная эволюция.

## R577X-ПОЛИМОРФИЗМ АЛЬФА-АКТИНИНА-3 В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА НА СЕВЕРО-ВОСТОКЕ АЗИИ

### ВВЕДЕНИЕ

Ген изоформы 3  $\alpha$ -актинина скелетных мышц человека (ген *ACTN3*) расположен на длинном плече хромосомы 11 и кодирует белок  $\alpha$ -актинин-3, экспрессирующийся исключительно в быстросокращающихся волокнах скелетных мышц [1]. Среди нуклеотидных замен гена *ACTN3* наиболее известна замена С → Т в локусе rs1815739, которая приводит к терминации синтеза белка в аминокислотной позиции 577 экзона 16, что происходит вследствие замены аргинина на терминирующий кодон (замены R577X) [2]. Такого рода замена приводит к дефициту  $\alpha$ -актинина-3 в быстросокращающихся мышечных волокнах, что, в свою очередь, может стать причиной снижения скоростно-силовых показателей физической работоспособности человека [3]. Однако дефицит  $\alpha$ -актинина-3 не приводит к патологии мышц, так как его отсутствие компенсируется другой изоформой —  $\alpha$ -актинином-2. Между тем известно, что частота аллеля 577X понижена у спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта, что стало основой для гипотезы о генетической предрасположенности человека к выполнению скоростно-физической работы [4].

В скелетных мышцах изоформы  $\alpha$ -актининов выполняют не только статическую функцию, участвуя в организации тонких филаментов и взаимодействии между саркомерным цитоскелетом и саркоплазмой, но и регуляторную, поскольку они принимают участие в регуляции дифференциации и сокращения миофибрилл. Эксперименты на мышах показали, что нокаут гена *ACTN3* приводит к смещению метаболических путей, характерных для лактатзависимых быстрых миофибрилл, в сторону аэробных путей, ассоциированных в норме с медленными мышечными волокнами [5]. Таким образом, повышенная частота аллеля 577X в некоторых популяциях человека могла быть связана с отбором, направленным на повышение эффективности метаболизма и способствующим динамическим видам деятельности (например, длительной охоте, а в спорте — марафону, плаванию, велогонке), а также производству тепла, что может иметь адаптивное значение [6]. Предполагается также, что длительному удержанию аллеля 577X в популяциях человека мог способствовать балансирующий отбор [7], а в популяциях Евразии также и другие формы положительного отбора [5, 8, 9].

Недавние исследования показали, что в популяциях коренного населения Америки наблюдаются повышенные частоты аллеля 577X гена *ACTN3* [9–11]. Результаты статистического анализа показали, что повышение частоты этого аллеля у индейцев Америки может быть обусловлено как воздействием отбора, так и случайными причинами, например эффектом основателя [9]. В глобальном масштабе частота аллеля 577X повышается по мере удаления от Африки и достигает максимума в популяциях Америки [9]. Предполагается, что распространению этой мутации способствовали позитивные изменения в показателях мышечной активности, которые дает аллель 577X, а именно повышение выносливости [6]. Поэтому вполне вероятно, что аллель 577X оказался полезным еще на ранних стадиях заселения

Поступила в редакцию 24.10.2016  
Принята к публикации 22.02.2017

Евразии, поскольку помогал преодолевать большие расстояния при расселении людей, а также способствовал длительной охоте [6, 7]. Результаты молекулярного датирования указывают на древность этой мутации [9]. Расчеты показали, что она возникла примерно 60 тысяч лет назад, что свидетельствует о возможности приобретения селективных преимуществ носителями аллеля 577X еще на начальном этапе освоения просторов Евразии [9]. Гомозигота по аллелю 577X была выявлена у представителя культуры Кловис (возрастом около 13 тыс. лет) — древнейшей культуры индейцев Америки [12]. Это свидетельствует о том, что высокая частота аллеля 577X, по всей видимости, была характерна для предковой популяции америндов еще в Азии, хотя последующие события, связанные с редукцией генетического разнообразия в Берингии несколько тысяч лет тому назад [13], могли привести к формированию генетических различий между популяциями разных частей Берингии.

Поскольку о распространенности аллеля 577X гена *ACTN3* в популяциях Крайнего Северо-Востока Азии известно очень мало, то в настоящей работе нами предпринят популяционный скрининг этого генетического варианта у чукчей, коряков и эвенов, а также среди русского населения Магаданской области.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Сбор образцов

Исследованы выборки коренного населения Северо-Восточной Азии: чукчи ( $n = 15$ ) (г. Анадырь, Чукотский автономный округ), коряки ( $n = 66$ ) и эвены ( $n = 74$ ) (Северо-Эвенский район Магаданской области). Изучена также выборка русского населения Магаданской области ( $n = 77$ ).

### Выделение ДНК, амплификация, рестрикционный анализ, секвенирование

Материалом для исследования служила геномная ДНК, выделенная из цельной крови с помощью стандартного метода, который включает в себя лизис клеток 1 % раствором додецилсульфата натрия и протеиназой К (Sigma, США) и последующую депротенизацию фенолом и хлороформом. Генотипирование локуса rs1815739 (полиморфизм C → T) проводили с помощью анализа полиморфизма рестрикционных фрагментов (ПДФ) участка гена *ACTN3*, амплифицированного с помощью полимеразной цепной реакции, как описано ранее [12]. Амплифицированные с помощью праймеров ACTN3-F (5'-CTGTTGCCTGTGGTAAGTGGG-3') и ACTN3-R (5'-TGGTCACAGTATGCAGGAGGG-3') фрагменты ДНК длиной 291 пара нуклеотидов (п. н.) обрабатывали рестриктазой *DdeI* (Fermentas, Литва). Рестрикция «нормального» аллеля С (аминокислотный вариант R577) приводит к формированию фрагментов длиной 205 и 86 п. н., а «мутантного» аллеля Т (вари-

ант 577X) — к появлению фрагментов длиной 108, 97 и 86 п. н. Рестрикционные фрагменты ДНК фракционировали электрофоретически в 8 % полиакриламидных гелях. Для детекции ДНК использовали окраску гелей бромистым этидием с последующей визуализацией ДНК в УФ-свете.

Участок гена *ACTN3*, включающий в свой состав локус rs1815739, амплифицировали с помощью пары олигонуклеотидных праймеров ACTN3-78 (5'-ACACTGCTGCCCTTTCTGTT-3') и ACTN3-489 (5'-GAGACAGGCAAGGCGATTTA-3'). Эти праймеры были подобраны с помощью анализа нуклеотидной последовательности гена *ACTN3* (под номером NG\_013304 в базе данных GenBank) с использованием программы Primer3 [15]. Участки ДНК амплифицировали в течение 35 циклов в температурном режиме: 95 °C — 30 с, 60 °C — 30 с и 72 °C — 30 с. Продукты амплификации секвенировали по Сэнгеру с использованием набора для циклического секвенирования ДНК Big Dye Terminator (Applied Biosystems v. 3.1) и генетического анализатора ABI Prism 3500xL (Applied Biosystems, США).

Секвенирование экзонов и прилегающих нетранслируемых участков генов проводили с помощью системы Agilent SureSelectXT Human All Exon V5+UTRs (Agilent Technologies) на платформе HiSeq 1500 (Illumina, США) для шести образцов ДНК от представителей коренного населения Сибири (3 коряка, 2 эвена и 1 эвенк). В качестве референтной последовательности использовали геномную сборку GRCh37.p13. Для аннотации вариантов полиморфизма использовали сервер SeattleSeq Annotation.

В работе использованы также данные о полноэкзомном полиморфизме, сгенерированные из нуклеотидных последовательностей целых геномов от представителей коренного населения Северо-Восточной Азии (25 представителей эскимосов, чукчей и коряков; по данным работы [16]) и других регионов Сибири (83 представителя эвенов, эвенков, якутов, тувинцев, шорцев, алтайцев, бурят, монголов, кетов, хантов, манси, селькупов, ненцев и нганасан; по данным работы [17]).

### Статистический анализ

Для выравнивания и анализа нуклеотидных последовательностей применяли программы пакета MEGA5 [18]. Частоту аллелей локуса rs1815739, гетерозиготность и соответствие распределения генотипов равновесию Харди — Вайнберга рассчитывали с помощью пакета программ Arlequin 3.01 [19]. Для выявления гаплотипов из генотипов с неизвестной гаметной фазой применяли алгоритм ELB [20] пакета программ Arlequin 3.01.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты рестрикционного анализа, проведенного с помощью фермента *DdeI*, показали наличие полиморфизма С/Т в локусе rs1815739 гена *ACTN3*, вариантам

которого соответствуют варианты R/X-полиморфизма белка ACTN3. Гомозиготные генотипы rs1815739-TT гена ACTN3 (XX для белка) дополнительно подтверждали с помощью секвенирования ДНК по Сэнгеру. В итоге нами обнаружено, что в популяциях коренного населения Северо-Востока Азии частота аллеля rs1815739-T (аминокислотный вариант 577X) составляет около 30 % у чукчей, 34 % у коряков и около 40 % у эвенов (табл. 1).

У русских Магаданской области частота этого аллеля составила 37 %. Следует отметить, что в других популяциях мира, взятых для сравнения (см. табл. 1), частота аллеля rs1815739-T выше 40 %. Самые низкие частоты этого аллеля наблюдаются у африканцев — около 10 % (табл. 2). В исследовании Amorim et al. [9] отмечалось, что частота аллеля rs1815739-T повышается по мере удаления от Африки и достигает максимума в популяциях Америки. Однако проведенное нами исследование показывает, что на Северо-Востоке Азии наблюдаются отнюдь не самые высокие частоты этого аллеля в Евразии,

а, наоборот, можно говорить о существенном снижении его частоты среди не только коренного, но и пришлого населения Северо-Востока Азии.

Анализ генетических дистанций (в виде значений попарных Fst) показывает отсутствие межпопуляционных различий на Северо-Востоке Азии (табл. 3). Однако все исследованные нами выборки (за исключением коряков) не отличаются по распределению генотипов по локусу rs1815739 гена ACTN3 также и от китайцев, но достоверно (включая коряков) отличаются от европейцев и мексиканцев. Проведенный анализ показал также, что во всех изученных нами популяциях наблюдается равновесное распределение частот генотипов в соответствии с законом Харди — Вайнберга (см. табл. 1). Только для выборки русских Магаданской области значимость отклонения от равновесия Харди — Вайнберга оказалась пограничной ( $p = 0,048$ ). Между тем в выборках европейцев и мексиканцев выявляется достоверное отклонение от равновесного распределения частот ге-

Таблица 1

**Частоты генотипов и аллелей локуса rs1815739 гена ACTN3 в популяциях Северо-Восточной Сибири и других регионов мира**

**Frequencies of genotypes and alleles of the ACTN3 gene locus rs1815739 in populations of North-Eastern Siberia and other regions of the world**

Популяция	n	Генотипы			Аллели		Ho	He	HWE, p
		CC	TC	TT	C	T			
Чукчи <sup>1</sup>	15	0,533	0,4	0,07	0,733	0,267	0,4	0,405	1,0
Коряки <sup>1</sup>	66	0,409	0,5	0,091	0,659	0,341	0,5	0,453	0,43
Эвены <sup>1</sup>	74	0,324	0,554	0,122	0,601	0,399	0,554	0,483	0,23
Русские <sup>1</sup>	77	0,338	0,584	0,078	0,63	0,37	0,584	0,469	0,048
Европейцы <sup>2</sup>	226	0,195	0,584	0,221	0,487	0,513	0,584	0,501	0,016
Китайцы <sup>2</sup>	86	0,326	0,419	0,255	0,535	0,465	0,419	0,5	0,13
Мексиканцы <sup>2</sup>	100	0,12	0,6	0,28	0,42	0,58	0,6	0,49	0,026

n — размер выборки; Ho — наблюдаемая гетерозиготность; He — ожидаемая гетерозиготность; HWE, p — статистическая значимость отклонения от равновесия Харди — Вайнберга (достоверно при  $p < 0,05$ ). Данные приводятся по результатам:  
<sup>1</sup> — настоящая работа; <sup>2</sup> — база данных dbSNP

Таблица 2

**Частота аллеля rs1815739-T гена ACTN3 в популяциях мира**

**Frequency of allele rs1815739-T of ACTN3 gene in the populations of the world**

Регион	Размер выборки	Частота аллеля rs1815739-T	Источник
Африка	794	0,093	[9]
Ближний Восток	356	0,392	[9]
Европа	445	0,443	[9]
Центральная и Южная Азия	199	0,502	[9]
Восточная Азия	581	0,477	[9]
Сибирь	114	0,447	[17]
Северо-Восточная Сибирь	155	0,361	Настоящая работа
Америка	394	0,764	[9]

Таблица 3

Попарные Fst-различия между популяциями  
Pairwise Fst differences between populations

Популяция	Коряки	Эвены	Чукчи	Русские	Китайцы	Европейцы
Коряки	0					
Эвены	0	0				
Чукчи	0	0,0167	0			
Русские	0	0	0,0034	0		
Китайцы	0,0248*	0,0027	0,0578	0,0123	0	
Европейцы	0,0528*	0,0215*	0,0951*	0,0359*	0,0006	0
Мексиканцы	0,1024*	0,0581*	0,1567*	0,0791*	0,0208*	0,0053

\* достоверные различия ( $p < 0,05$ )

нотипов. Во всех этих случаях причиной отклонения является превышение наблюдаемых частот гетерозигот СТ над ожидаемыми. Отбор в пользу гетерозигот имеет функциональное объяснение. Так, было обнаружено, что гетерозиготные по локусу rs1815739 индивидуумы затрачивают меньше энергии при беге на большие дистанции и, соответственно, могут обладать большей выносливостью, например, во время длительных путешествий [21].

Анализ нуклеотидных последовательностей геномного участка, включающего в свой состав локус rs1815739 гена *ACTN3*, позволил выявить гапоблок длиной примерно 280 тысяч п. н. (табл. 4). Как видно, в популяциях наблюдаются два основных гаплотипа — А и В, различающихся в 27 позициях 10 генов. Аллель Т локуса rs1815739 гена *ACTN3* находится в гаплотипе В. Кроме этих основных гаплотипов, в популяциях распространены гаплотипы С, D и Е, появившиеся, по-видимому, в результате рекомбинации между гаплотипами А и В.

Примечательно, что «мутантный» аллель rs1815739-Т присутствует только в одном гаплотипе В, а «нормальный» аллель rs1815739-С характерен как для гаплотипа А, наиболее отличающегося от гаплотипа В, так и для гаплотипов С, D и Е, представленных отдельными участками гаплотипов А и В. Интересно, что в гаплотипе С наблюдается минимальный по длине участок гаплотипа А (длиной 9186 п. н.), представленный пятью локусами генов *ACTN3* и *CTSF* и фланкированный нуклеотидными последовательностями генов, характерных для гаплотипа В. Таким образом, можно заключить, что, несмотря на то, что «мутантный» аллель rs1815739-Т распространен в различных популяциях человека, он сохранился, по всей видимости, только в составе гаплотипа В, а при рекомбинации отбор гаплотипов всегда шел в пользу «нормального» аллеля rs1815739-С и соответствующего ему нуклеотидного окружения.

В табл. 5 приводятся данные о распределении частот гаплотипов геномного участка хромосомы 11, включающего ген *ACTN3*, в региональных группах Сибири. Несмотря на малые выборки, видно, что в популяциях Северо-

Восточной Сибири наблюдается очень ограниченный набор гаплотипов (главным образом, А и В). Частота гаплотипа А в популяциях этого региона достоверно выше, чем во всех остальных региональных выборках коренного населения Сибири ( $p < 10^{-3}$ , точный тест Фишера). Частота гаплотипа В с «мутантным» вариантом локуса rs1815739 достоверно выше в популяциях Центральной и Южной Сибири в сравнении с Северо-Восточной Сибирью ( $p < 0,04$ , точный тест Фишера).

Полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют о том, что, вопреки выводам Amogim et al. [9], в популяциях Северо-Восточной Азии наблюдаются довольно низкие частоты варианта rs1815739-Т и гомозигот ТТ. Таким образом, полученные результаты не поддерживают идею о том, что в популяциях охотников и оленеводов, каковыми являются (или являлись до недавнего времени) эвены, коряки и чукчи, следует ожидать повышенных частот аллеля rs1815739-Т в соответствии с предположениями ряда авторов [6, 7]. Так, Bramble и Lieberman [6] предложили гипотезу о том, что появление в первобытном обществе такого явления, как длительная охота, требовало от древних охотников большой выносливости, чему могли способствовать фенотипические изменения, вносимые аллелем 577Х  $\alpha$ -актинина-3. Кроме этого, ранее предполагалось, что в мышечных клетках с дефицитом  $\alpha$ -актинина-3 происходит переключение с лактатзависимых метаболических путей на аэробные, что приводит к усилению производства тепла и, соответственно, может быть полезным свойством при адаптации к холоду [5]. Однако частота этого генетического варианта у коренного населения Северо-Востока Азии отнюдь не высока, и поэтому гипотеза о том, что распространение аллеля 577Х может иметь адаптивное значение, по всей видимости, не поддерживается.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума

Таблица 4

Гаплотипы участка хромосомы 11, окружающего локус rs1815739 гена *ACTN3*, по результатам анализа экзомного полиморфизма

The haplotypes of the chromosome 11 region surrounding the locus rs1815739 of the *ACTN3* gene, according to the results of the analysis of exome polymorphism

Гены	Позиция	rs (SNP)	Гаплотипы				
			A	B	C	D	E
<i>NPAS4</i>	66188761	77600363	T	G	G	G	G
<i>MRPL11</i>	66203025	2279865	C	A	A	A	C
<i>LOC101928090</i>	66233944	7925093	G	C	C	C	G
<i>PELI3</i>	66240882	2277302	C	T	T	T	C
<i>PELI3</i>	66242107	61582507	G	A	A	A	G
<i>PELI3</i>	66244454	3179961	G	A	A	A	G
<i>DPP3</i>	66247844	2279864	A	G	G	G	A
<i>DPP3</i>	66254085	11550299	T	G	G	G	T
<i>DPP3</i>	66272142	1671063	G	A	G	A	G
<i>DPP3</i>	66272237	2305535	A	G	G	G	A
<i>BBS1</i>	66282095	2298806	A	G	G	G	A
<i>BBS1</i>	66288123	11822028	C	T	T	T	C
<i>BBS1</i>	66288733	10896125	C	G	G	G	C
<i>BBS1</i>	66297363	3816492	T	C	C	C	T
<i>BBS1</i>	66300348	3741360	G	A	A	A	G
<i>ZDHHC24</i>	66303854	7116921	C	T	T	C	C
<i>ZDHHC24</i>	66303895	7116940	C	T	T	C	C
<i>ZDHHC24</i>	66305227	146249445	A	G	G	A	G
<i>ZDHHC24</i>	66306355	3737525	G	A	A	G	G
<i>ACTN3</i>	66326362	509556	G	A	G	G	G
<i>ACTN3</i>	66328095	<b>1815739</b>	C	T	C	C	C
<i>CTSF</i>	66331458	572846	G	A	G	G	G
<i>CTSF</i>	66333598	545009	T	C	T	T	T
<i>CTSF</i>	66335548	1127894	G	A	G	G	G
<i>SPTBN2</i>	66458980	623022	A	G	G	A	G
<i>SPTBN2</i>	66460527	639938	T	C	C	T	C
<i>SPTBN2</i>	66468469	506028	G	A	A	G	A

Rs (SNP) — идентификаторы локусов. Серой тонировкой закрашены аллели локусов, входящих в состав гаплотипа А. Полу-жирным отмечен локус rs1815739 гена *ACTN3*

Таблица 5

Частота гаплотипов участка хромосомы 11, окружающего локус rs1815739 гена *ACTN3*, в популяциях Сибири  
Frequency of the haplotypes of the chromosome 11 region surrounding the locus rs1815739 of the *ACTN3* gene in Siberian populations

Регионы (популяции)	n	Гаплотипы				
		A	B	C	D	E
Северо-Восточная Сибирь (эскимосы, чукчи, коряки)	25	0,68	0,28	0,04	0	0
Центральная Сибирь (эвены, эвенки, якуты)	29	0,21	0,57	0,16	0,03	0,03
Южная Сибирь (тувинцы, шорцы, алтайцы, буряты, монголы)	34	0,16	0,49	0,29	0	0,06
Западная Сибирь (кеты, ханты, манси, селькупы, ненцы, нганасаны)	20	0,25	0,33	0,25	0,15	0,02
n — размер выборки						



РАН «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации». Авторы благодарны докторам Т. Кивисилд (Т. Kivisild) и Ф. Клементе (F. Clemente) (Кембриджский университет, Англия) за помощь в работе.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mills M, Yang N, Weinberger R, et al. Differential expression of the actin-binding proteins, alpha-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. *Human Molecular Genetics*. 2001;10:1335-1346. doi: 10.1093/hmg/10.13.1335.
- North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, et al. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nature Genetics*. 1999;21:353-354. doi: 10.1038/7675.
- Alfred T, Ben-Shlomo Y, Cooper R, et al. ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. *Human Mutation*. 2011;9:1008-1018. doi: 10.1002/humu.21526.
- Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *American Journal of Human Genetics*. 2003;73:627-631. doi: 10.1086/377590.
- MacArthur DG, Seto JT, Raftery JM, et al. Loss of ACTN3 gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans. *Nature Genetics*. 2007;39:1261-1265. doi: 10.1038/ng2122.
- Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolution of Homo. *Nature*. 2004;432:345-352. doi: 10.1038/nature03052.
- MacArthur DG, North KN. A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3. *Bioessays*. 2004;26:786-795. doi: 10.1002/bies.20061.
- Schlebusch CM, Skoglund P, Sjödin P, et al. Genomic variation in seven Khoe-San groups reveals adaptation and complex African history. *Science*. 2012;338:374-379. doi: 10.1126/science.1227721.
- Amorim CE, Acuña-Alonzo V, Salzano FM, et al. Diverging evolutionary histories of the ACTN3\_R577X polymorphism among the major human geographic groups. *PLoS ONE*. 2015;10(2): e0115449. doi: 10.1371/journal.pone.0115449.
- Wang S, Lewis CM, Jakobsson M, et al. Genetic variation and population structure in native Americans. *PLoS Genetics*. 2007;3(11): e185. doi: 10.1371/journal.pgen.0030185.
- Hofer T, Ray N, Wegmann D, Excoffier L. Large allele frequency differences between human continental groups are more likely to have occurred by drift during range expansions than by selection. *Annals of Human Genetics*. 2009;73:95-108. doi: 10.1111/j.1469-1809.2008.00489.x.
- Rasmussen M, Anzick SL, Waters MR, et al. The genome of a Late Pleistocene human from a Clovis burial site in western Montana. *Nature*. 2014;506:225-229. doi: 10.1038/nature13025.
- Reich D, Patterson N, Campbell D, et al. Reconstructing Native American population history. *Nature*. 2012;488:370-374. doi: 10.1038/nature11258.
- Eynon N, Ruiz JR, Femia P, et al. The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43132. doi: 10.1371/journal.pone.0043132.
- Untergasser A, Cutcutache I, Koressaar T, et al. Primer3 – new capabilities and interfaces. *Nucleic Acids Research*. 2012;40:e115. doi: 10.1093/nar/gks596.
- Clemente FJ, Cardona A, Inchley CE, et al. A selective sweep on a deleterious mutation in the CPT1A gene in Arctic populations. *American Journal of Human Genetics*. 2014;95(5):584-589. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.09.016.
- Pagani L, Lawson DJ, Jagoda E, et al. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia. *Nature*. 2016;538:238-242. doi: 10.1038/nature19792.
- Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Molecular Biology and Evolution*. 2011;28:2731-2739. doi: 10.1093/molbev/msr121.
- Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online*. 2007;1:47-50. PMID: PMC2658868.
- Excoffier L, Laval G, Balding D. Gametic phase estimation over large genomic regions using an adaptive window approach. *Hum Genomics*. 2003;1:7-19. PMID: PMC3525008.
- Pasqua LA, Bueno S, Matsuda M, et al. The genetics of human running: ACTN3 polymorphism as an evolutionary tool improving the energy economy during locomotion. *Annals of Human Biology*. 2016;43(3):255-260. doi: 10.3109/03014460.2015.1050065.

#### R577X POLYMORPHISM OF ALPHA-ACTININ-3 IN HUMAN POPULATIONS OF NORTH-EASTERN ASIA

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

For citation: *Ecological genetics*. 2017;15(1):50-56

✳ **SUMMARY: Background.** In polymorphism rs1815739, a C → T transition converts arginine to a premature stop-codon at residue 577 of the alpha-actinin-3 (ACTN3) protein (R577X polymorphism). This polymorphism may affect muscle performance, and the derived 577X allele has been found to be under-represented in sprint/power athletes. In addition, loss of alpha-actinin-3 results in a shift in muscle metabolism toward the more efficient aerobic pathway, thus pointing that this polymorphism may have been involved in enhancing the capability for hunting and for cold

adaptation. Here, we study rs1815739 polymorphism in native populations (Chukchi, Koryaks and Evens) and newcomers (Russians) of North-Eastern Asia. **Materials and methods.** Genomic DNA was isolated from peripheral blood. *ACTN3* genotypes for rs1815739 locus were established by enzymatic digestion of amplicons with *DdeI*. Heterozygotes TT were confirmed by DNA sequencing. In addition, data on exome variation in Siberian populations were analyzed. **Results.** Lowered frequencies (less than 40%) of “mutant” allele rs1815739-T were found in studied popula-

tions of North-Eastern Asia. Analysis of exome data has shown that haplotype comprising the rs1815739-T allele reaches the highest frequencies in populations of Southern and Central Siberia, while it is rather rare in the north-east of Siberia. **Conclusion.** The results obtained contradict the hypothesis that the rs1815739 polymorphism may have been involved in cold adaptation of North-East Siberians.

✿ **KEYWORDS:** *ACTN3* gene; human populations; adaptive evolution.

✿ Информация об авторах

**Борис Аркадьевич Малярчук** — д-р биол. наук, зав. лаборатории генетики. Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения РАН. E-mail: malyarchuk@ibpn.ru.

**Мирослава Васильевна Деренко** — д-р биол. наук, главный научный сотрудник, лаборатория генетики. Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения РАН. E-mail: mderenko@mail.ru.

**Галина Алексеевна Денисова** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория генетики. Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения РАН. E-mail: gad@ibpn.ru.

✿ Information about the authors

**Boris A. Malyarchuk** — Doctor Biol Sci, Laboratory Head, Genetics Laboratory. Institute of Biological Problems of the North FEB RAS, Magadan, Russia. E-mail: malyarchuk@ibpn.ru.

**Miroslava V. Derenko** — Doctor Biol Sci, Principal Researcher, Genetics Laboratory. Institute of Biological Problems of the North FEB RAS, Magadan, Russia. E-mail: mderenko@mail.ru.

**Galina A. Denisova** — Candidate Biol Sci, Senior Researcher, Genetics Laboratory. Institute of Biological Problems of the North FEB RAS, Magadan, Russia. E-mail: gad@ibpn.ru.