

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.12.48-51>

Полиморфизм локуса *rs1815739* «гена скорости» *ACTN3* в популяциях Сибири

Малярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н.

Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук
685000, г. Магадан, ул. Портовая, д. 18

Потеря активности гена *ACTN3* из-за стоп-кодона в локусе *rs1815739* (аллель *rs1815739-T* или *577X*) приводит к отсутствию α -актинина-3 в быстросокращающихся мышечных волокнах, что способствует повышению выносливости и устойчивости к холоду. Эти обстоятельства стали основой для гипотезы о том, что повышение частоты аллеля *rs1815739-T* в популяциях Евразии и Америки в сравнении с Африкой произошло под действием отбора еще на начальных этапах освоения планеты человеком. В настоящей работе нами проанализирован полиморфизм локуса *rs1815739* в популяциях Сибири – на юге (буряты, алтайцы, тувинцы, тоджинцы) и на севере (чукчи, коряки, эвены, эвенки) региона. Показано, что, вопреки вышеупомянутой гипотезе, частота аллеля *rs1815739-T* выше на юге Сибири, а к северу, наоборот, повышается частота аллеля *rs1815739-C* и генотипа *CC*. Результаты исследования позволяют предположить, что характер распространения вариантов полиморфизма локуса *rs1815739* гена *ACTN3* в сибирских популяциях не связан с адаптацией к холоду.

Ключевые слова: ген *ACTN3*, генофонд, адаптация популяций, Сибирь.

Для цитирования: Малярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н. Полиморфизм локуса *rs1815739* «гена скорости» *ACTN3* в популяциях Сибири. *Медицинская генетика* 2022; 21(12): 48-51.

Автор для корреспонденции: Малярчук Б.А.; e-mail: malyarchuk@ibpn.ru

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 19.11.2022

Polymorphism of the *rs1815739* locus of the «speed gene» *ACTN3* in Siberian populations

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

Institute of Biological Problems of the North, Far-Eastern Branch of Russian Academy of Sciences
18, Portovaya str., Magadan, 685000, Russian Federation

Loss of *ACTN3* gene activity due to a stop codon at the *rs1815739* locus (*rs1815739-T* or *577X* allele) leads to the absence of α -actinin-3 in fast-twitch muscle fibers, which contributes to increased endurance and resistance to cold. These circumstances became the basis for the hypothesis that the increase in the frequency of the *rs1815739-T* allele in the populations of Eurasia and America, in comparison with Africa, occurred under the influence of selection at the initial stages of human exploration of the planet. In this work, we analyzed the polymorphism of the *rs1815739* locus in the populations of Siberia – in the south (Buryats, Altaians, Tuvinians, Tadjins) and north (Chukchi, Koryaks, Evens, Evenks) of the region. We have shown that, contrary to the above hypothesis, the frequency of the *rs1815739-T* allele is higher in the south of Siberia, while in the northern direction, on the contrary, the frequency of the *rs1815739-C* allele and the *CC* genotype increases. The results of the study suggest that the distribution pattern of the *rs1815739* polymorphic variants in Siberian populations is not associated with adaptation to cold.

Keywords: *ACTN3* gene, gene pool, adaptation of populations, Siberia.

For citation: Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A., Litvinov A.N. Polymorphism of the *rs1815739* locus of the «speed gene» *ACTN3* in Siberian populations. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2022; 21(12): 48-51. (In Russ.)

Corresponding author: Malyarchuk B.A., e-mail: malyarchuk@ibpn.ru

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-24-00264, <https://rscf.ru/project/22-24-00264/>.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 19.11.2022

Введение

Скелетные мышцы представлены белыми и красными волокнами, которые ответственны, соответственно, за быстрые и медленные сокращения; при

этом красные волокна более устойчивы к усталости. Ранее было установлено, что белок α -актинин-3, присутствующий только в белых волокнах, может отсутствовать почти у 20% человек на планете [1]. Это связано с мутацией в локусе *rs1815739* гена *ACTN3* (замена

C→T в позиции 66328095 хромосомы 11), приводящей к стоп-кодону R577X и, соответственно, к преждевременной терминации синтеза этого белка. В ранних популяционно-генетических исследованиях было обнаружено, что частота мутантного аллеля rs1815739-T повышается в направлении от Африки к северу Евразии и далее в Америке [2]. Это объяснялось действием долговременного отбора, который благоприятствовал распространению мутации на территориях с более холодным климатом [1]. На основании физиологических данных предполагалось, что люди, у которых отсутствует α -актинин-3, лучше сохраняют тепло на холоде и в целом в более суровых климатических условиях [3]. Недавние физиологические и метаболомные исследования европейцев показали, что носители генотипа rs1815739-TT (соответствует 577XX) проявляют более высокую устойчивость к холоду (в сравнении с CC (или 577RR) индивидуумами) [4], что может свидетельствовать в пользу гипотезы об отборе X-варианта α -актинина-3 еще на начальном этапе освоения человеком просторов Евразии [2]. В соответствии с этой гипотезой, повышенная частота аллеля rs1815739-T 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 [5]. Между тем, результаты проведенного недавно реанализа географического распределения аллелей локуса rs1815739 у современного и древнего населения планеты показали, что в глобальном масштабе на распространение аллеля rs1815739-T в популяциях оказали большее влияние не селективные процессы, а случайный дрейф генов [6]. Более того, частота этого аллеля в популяциях не коррелирует ни с географической широтой, ни с температурой [6].

Наличие высокой частоты аллеля rs1815739-T у современных американских индейцев указывает на то, что и в древности этот аллель был широко распространен у предкового по отношению к америндам населения Берингии [2]. Это, в свою очередь, предполагает существование высоких частот аллеля rs1815739-T и у современного коренного населения Северо-Востока Сибири. Однако проведенный нами анализ полиморфизма локуса rs1815739 у чукчей, коряков и эвенов Северного Приохотья показал, что частота аллеля T и генотипа TT на Северо-Востоке Сибири не столь высока [7]. Это свидетельствует о том, что характер распространения аллеля rs1815739-T в Сибири может

и не быть связанным исключительно с адаптацией к холоду.

Общими недостатками отмеченных выше положений об особенностях полиморфизма локуса rs1815739 гена *ACTN3* в популяциях Сибири являются малые размеры выборок и относительно небольшой набор исследованных популяций. В настоящей работе нами приводятся новые данные о полиморфизме локуса rs1815739 в популяциях южной и северной частей Сибири, а также проводится анализ полученных данных.

Материалы и методы

Исследованы выборки коренного населения Сибири: эвенки (N = 31) из различных поселков Эвенкийского района Красноярского края, буряты (N = 100) из различных районов Бурятии, алтайцы (N = 128) из различных районов Республики Алтай, тувинцы и тоджинцы (N = 100 и N = 31, соответственно) из различных районов Республики Тыва. Выделение ДНК, ПЦР-амплификацию и секвенирование локуса rs1815739 проводили как описано нами ранее [7]. Для анализа нуклеотидных последовательностей гена *ACTN3* использовали пакет программ MEGA5. Распределение аллелей и генотипов локуса rs1815739, гетерозиготность и генетическую дифференциацию популяций анализировали с помощью пакета программ Arlequin 3.01. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в популяциях и различия в частоте аллелей и генотипов оценивали с помощью точного теста Фишера. В сравнительном анализе использованы полученные нами ранее данные о полиморфизме локуса rs1815739 в выборках чукчей, коряков и эвенов [7]. Исследование одобрено этическим комитетом Института биологических проблем Севера ДВО РАН.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования распределения частот аллелей и генотипов локуса rs1815739 гена *ACTN3* в популяциях Южной Сибири (буряты, алтайцы, тувинцы и тоджинцы) и Северо-Восточной Сибири (чукчи, коряки, эвены и эвенки) представлены в **табл. 1**. Исследование показало, что частота аллеля rs1815739-T, приводящего к стоп-кодону R577X, на севере статистически значимо ниже, чем на юге Сибири (38,1% и 47,8%, соответственно; $p = 0,0023$). Аналогично на севере ниже, чем на юге частота гомозигот rs1815739-TT (11,4% и 17,8%, соответственно; $p = 0,049$) и, наоборот, значимо выше частота гомозигот CC (35,2% и 21,2%, соответственно; $p =$

0,0005). Анализируемые группы популяций не различаются по значениям *Fst* при внутригрупповых сравнениях, однако при межгрупповых сравнениях почти в половине случаев различия статистически значимы (табл. 2).

Анализ показал, что равновесное распределение частот генотипов в соответствии с законом Харди-Вайнберга наблюдается во всех изученных популяциях, кроме тувинцев и родственных им тоджинцев. В этих выборках обнаружено очень выраженное превышение наблюдаемых частот гетерозигот СТ (84–86%) над ожидаемыми частотами (50%), что указывает на возможный отбор в пользу гетерозигот. Такого рода отклонения от равновесия Харди-Вайнберга иногда наблюдаются в популяционных исследованиях полиморфизма локуса rs1815739. Например, в трех случаях они выявлены среди 15 популяций проекта HarMap – в выборках европейцев (CEU), мексиканцев (MEX) и японцев (JPT) (по данным dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>).

Избыток гетерозигот по локусу rs1815739 обнаружен и в исследованиях российских атлетов, занимающихся видами спорта, связанными с развитием не только силы, но и выносливости, в частности греблей на длинные дистанции [8]. Установлено, что гетерозиготные индивидуумы затрачивают меньше энергии при беге на длинные дистанции (10 км и более) и, соответственно, могут обладать большей выносливостью, например, во время длительных путешествий [9]. Таким образом, гетерозиготам по локусу rs1815739 могут соответствовать промежуточные фенотипы («и сильные, и выносливые»), в то время как гомозиготы СС проявляют прежде всего силу и скорость, а гетерозиготы ТТ – выносливость [9, 10].

Результаты исследования Kumagai с соавт. [11] показали, что у японцев-мужчин полиморфизм локуса rs1815739 гена *ACTN3* влияет на соотношение волокон разного типа в скелетной мышечной ткани. Так, обнару-

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей локуса rs1815739 гена *ACTN3* в популяциях Сибири

Table 1. The *ACTN3* rs1815739 genotypes and alleles frequencies in Siberian populations

Популяции	Генотипы			Аллели		Hexp	p
	СС	СТ	ТТ	С	Т		
Чукчи (14)	0,5	0,43	0,07	0,71	0,29	0,42	1,0
Коряки (74)	0,39	0,53	0,08	0,66	0,34	0,45	0,2
Эвены (74)	0,32	0,54	0,14	0,59	0,41	0,49	0,34
Эвенки (31)	0,26	0,58	0,16	0,55	0,45	0,5	0,48
Буряты (100)	0,23	0,51	0,26	0,49	0,51	0,5	1,0
Алтайцы (128)	0,33	0,44	0,23	0,55	0,45	0,5	0,21
Тувинцы (100)	0,08	0,86	0,06	0,51	0,49	0,5	<10 ⁻⁵
Тоджинцы (31)	0,16	0,84	0	0,58	0,42	0,5	0,00011

Примечание. В скобках указаны размеры выборок. Hexp – ожидаемая гетерозиготность, p – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди-Вайнберга (достоверно при p < 0,05).

Таблица 2. *Fst*-различия по локусу rs1815739 гена *ACTN3* между популяциями Сибири

Table 2. *Fst* differences between Siberian populations for the *ACTN3* rs1815739 locus

	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Чукчи	0	–	–	–	+	–	+	–
2. Коряки	0	0	–	–	+	+	+	–
3. Эвены	0,0088	0,0011	0	–	–	–	+	–
4. Эвенки	0,0306	0,0128	0	0	–	–	–	–
5. Буряты	0,0795	0,0516	0,0181	0	0	–	–	–
6. Алтайцы	0,0360	0,0186	0	0	0,0032	0	–	–
7. Тувинцы	0,0604	0,0366	0,0085	0	0	0	0	–
8. Тоджинцы	0,0117	0,0054	0	0	0,0077	0	0	0

Примечание. Под диагональю указаны значения *Fst*-различий, над диагональю знаками «+» и «-» показаны, соответственно, статистически значимые (p < 0,05) и незначимые (p > 0,05) межпопуляционные различия.

жено, что гетерозиготы СТ характеризуются максимальным количеством быстросокращающихся волокон типа Пх, которые отличаются от волокон типов I и Па высоким уровнем гликолитических ферментов и низким уровнем окислительных ферментов. Быстрые Пх-волокна дают возможность выполнять высокоскоростные движения, но утомляются они раньше. Между тем, гомозиготы ТТ характеризуются минимальным количеством Пх-волокон, но максимальным числом медленных волокон типа I с высоким уровнем окислительных ферментов. Такого типа мышцы более приспособлены к работе, требующей выносливости. Гомозиготы СС также характеризуются высоким числом медленных волокон типа I, но промежуточным количеством быстрых Пх-волокон [11].

Выводы

Проведенное исследование показало, что, вопреки ожиданиям повышенных частот гомозигот ТТ на севере Сибири (в соответствии с данными о том, что ТТ-индивидуумы более устойчивы к воздействию холода [4]), частота аллеля rs1815739-Т выше на юге Сибири, а в северном направлении, наоборот, повышается частота аллеля rs1815739-С и генотипа СС. Таким образом, распространение вариантов полиморфизма локуса rs1815739 гена *ACTN3* на севере Сибири, по всей видимости, не связано с адаптацией к холоду. Учитывая плейотропное влияние гена *ACTN3* на развитие мышечной и костной тканей, вполне вероятно, что выявленные нами межэтнические различия в распространении различных вариантов локуса rs1815739 у коренных жителей Сибири могут быть связаны с особенностями их соматотипа и различиями в соотношениях быстрой и медленной компонент мускулатуры.

Литература

1. 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;39(10):1261-1265.
2. Amorim C.E., Acuña-Alonso V, Salzano F.M., et al. Differing evolutionary histories of the ACTN3 R577X polymorphism among the major human geographic groups. *PLoS ONE.* 2015;10(2):e0115449.
3. Head S.I., Chan S., Houweling P.J., et al. Altered Ca²⁺ kinetics associated with α -actinin-3 deficiency may explain positive selection for ACTN3 null allele in human evolution. *PLoS Genet.* 2015;11(2):e1004862.
4. Wyckelsma V.L., Venckunas T., Houweling P.J., et al. Loss of α -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation. *Am. J. Hum. Genet.* 2021;108(3):446-457.

5. Bramble D.M., Lieberman D.E. Endurance running and the evolution of *Homo*. *Nature.* 2004;432(7015):345-352.
6. Mörseburg A., Pagani L., Malyarchuk B., et al. Response to Wyckelsma et al.: Loss of α -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation. *Am. J. Hum. Genet.* 2022;109(5):967-972.
7. Мальярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. R577X-полиморфизм альфа-актинина-3 в популяциях человека на Северо-Востоке Азии. *Экологическая генетика.* 2017;15(1):50-56.
8. Ahmetov I.I., Druzhevskaya A.M., Astratenkova I.V., et al. The ACTN3 R577X polymorphism in Russian endurance athletes. *Br. J. Sports Med.* 2010;44(9):649-652.
9. Pasqua L.A., Bueno S., Matsuda M., et al. The genetics of human running: ACTN3 polymorphism as an evolutionary tool improving the energy economy during locomotion. *Ann. Hum. Biol.* 2016;43(3):255-260.
10. Del Coso J., Hiam D., Houweling P., et al. More than a 'speed gene': ACTN3 R577X genotype, trainability, muscle damage, and the risk for injuries. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019;119(1):49-60.
11. Kumagai H., Tobina T., Ichinoseki-Sekine N., et al. Role of selected polymorphisms in determining muscle fiber composition in Japanese men and women. *J. Appl. Physiol.* 2018;124(5):1377-1384.

References

1. 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;39(10):1261-1265.
2. Amorim C.E., Acuña-Alonso V, Salzano F.M., et al. Differing evolutionary histories of the ACTN3 R577X polymorphism among the major human geographic groups. *PLoS ONE.* 2015;10(2):e0115449.
3. Head S.I., Chan S., Houweling P.J., et al. Altered Ca²⁺ kinetics associated with α -actinin-3 deficiency may explain positive selection for ACTN3 null allele in human evolution. *PLoS Genet.* 2015;11(2):e1004862.
4. Wyckelsma V.L., Venckunas T., Houweling P.J., et al. Loss of α -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation. *Am. J. Hum. Genet.* 2021;108(3):446-457.
5. Bramble D.M., Lieberman D.E. Endurance running and the evolution of *Homo*. *Nature.* 2004;432(7015):345-352.
6. Mörseburg A., Pagani L., Malyarchuk B., et al. Response to Wyckelsma et al.: Loss of α -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation. *Am. J. Hum. Genet.* 2022;109(5):967-972.
7. Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A. R577X-polimorfizm al'fa-aktinina-3 v populyatsiyakh cheloveka na Severo-Vostoke Azii [R577X polymorphism of alpha-actinin-3 in human populations of North-Eastern Asia]. *Ekologicheskaya genetika [Ecological genetics].* 2017; 15(1): 50-56. (In Russ.) doi: 10.17816/ecogen15150-56
8. Ahmetov I.I., Druzhevskaya A.M., Astratenkova I.V., et al. The ACTN3 R577X polymorphism in Russian endurance athletes. *Br. J. Sports Med.* 2010;44(9):649-652.
9. Pasqua L.A., Bueno S., Matsuda M., et al. The genetics of human running: ACTN3 polymorphism as an evolutionary tool improving the energy economy during locomotion. *Ann. Hum. Biol.* 2016;43(3):255-260.
10. Del Coso J., Hiam D., Houweling P., et al. More than a 'speed gene': ACTN3 R577X genotype, trainability, muscle damage, and the risk for injuries. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019;119(1):49-60.
11. Kumagai H., Tobina T., Ichinoseki-Sekine N., et al. Role of selected polymorphisms in determining muscle fiber composition in Japanese men and women. *J. Appl. Physiol.* 2018;124(5):1377-1384.