

ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ АДАПТАЦИИ К КЛИМАТУ У НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

© 2017 г. В. А. Степанов^{1,2, *}, В. Н. Харьков^{1,2}, К. В. Вагайцева^{1,2},
А. В. Бочарова¹, А. Ю. Казанцев³, А. А. Попович¹, И. Ю. Хитринская¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского
медицинского центра Российской академии наук, Томск 634050

²Томский государственный университет, кафедра цитологии и генетики, Томск 634050

³Томский политехнический университет, Томск 645050

*e-mail vadim.stepanov@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 01.04.2017 г.

Исследовано генетическое разнообразие популяций коренного населения Северной Евразии по панели генетических маркеров кандидатных генов адаптации к холодному климату. Обнаружен высокий уровень внутривидового и межвидового разнообразия в исследованных популяциях. Сравнительный анализ полученных данных с данными по мировым популяциям из проектов “1000 геномов” и HGP выявил корреляции генетического разнообразия кандидатных генов адаптации к холодному климату с ключевыми климатическими характеристиками, а также обнаружил рост генетического разнообразия маркеров этой группы генов по мере удаления от экватора, т.е. в ходе расселения человека из Африки. Методом поиска крайних эмпирических значений коэффициента генетического разнообразия выявлены сигналы направленного отбора для маркеров шести генов адаптации к холоду – *MYOF*, *LONP2*, *IFNL4*, *MKL1*, *SLC2A12* и *CPT1A*. Данные обсуждаются в рамках гипотезы деканализации геном-феномных отношений под действием естественного отбора в ходе расселения человека по территории земного шара.

Ключевые слова: адаптация, естественный отбор, популяции человека, генетическое разнообразие.

DOI: 10.7868/S0016675817110121

Современный человек – уникальный биологический вид по объему занимаемого им ареала и скорости расселения. Предки современного человека на протяжении как минимум нескольких миллионов лет эволюционировали в Африке и были адаптированы к условиям жаркого тропического климата. Расселение человека из места происхождения *Homo sapiens* в Восточной Африке по территории земного шара происходило быстро, в эволюционных масштабах, темпами – на протяжении последних 50–100 тыс. лет, и было сопряжено со сменой климатических зон от тропического климата к умеренному и арктическому и связанными с этим изменениями параметров среды обитания – температуры, влажности, инсоляции, инфекционной нагрузки. Человек современного типа проник в субарктическую и арктическую зоны Евразии относительно недавно – 30–40 тыс. лет назад. Выживание человека в условиях холодного климата вероятно вовлекало процессы разного масштаба и разной природы – кратковременную акклиматизацию, длительную адаптацию, социо-культурные изменения. Соотношение и роль этих механизмов в выживании в

экстремальном климате остаются неясными, однако фенотипические особенности современных коренных популяций Северной Евразии и особенности их генофонда свидетельствуют о возможной роли направленного естественного отбора в адаптации коренных популяций к экстремальным климатическим условиям. Мы предполагаем, что опосредованная естественным отбором адаптация популяций, населяющих Сибирь, Северную Азию и север европейской части России, к условиям холодного климата привела к формированию сигналов адаптации – специфических характеристик генофонда и генетического разнообразия по генам, участвующим в формировании адаптивно значимых фенотипов. Выявление таких сигналов с помощью современных геномных и биоинформационных подходов является важной и актуальной фундаментальной проблемой генетики человека.

В последнее время накапливаются данные о роли отдельных генов в адаптации к холоду и об их маркерах, отражающих специфические черты генофонда коренного населения Сибири и Северной Азии [1–3]. В ряде современных исследо-

ваний, направленных на поиск сигналов естественного отбора в геноме человека и в генофондах отдельных популяций, было выявлено большое число полиморфных позиций в геноме, находившихся под действием отбора в ходе расселения человека [3–6]. Часть из этих маркеров, вероятно, связана опосредованной отбором адаптацией генетической структуры популяций севера Евразии к холодному климату.

Ранее нами была сформирована панель из 28 генетических маркеров, потенциально связанных с адаптацией к холодному климату (низкой температуре) по данным полногеномных популяционных исследований и вовлеченных в потенциально адаптивные для устойчивости к холоду биологические процессы [7].

Задачами настоящего исследования были характеристика частот аллелей маркеров, входящих в данную панель, в популяциях населения Северной Евразии, анализ связи генетического разнообразия этой группы маркеров с климато-географическими параметрами и поиск сигналов естественного отбора по изучаемым генам и маркерам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Популяционные выборки

В работе использованы популяционные выборки из биобанка НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН “Биобанк населения Северной Евразии”, а также коллекции биологических образцов НИИ терапии (Новосибирск), представляющие 12 групп коренного населения Сибири, Северной Азии, Северо-Восточной Европы и Средней Азии общей численностью 870 образцов. Сибирские популяции представлены в работе выборками якутов ($N = 102$), бурят ($N = 95$), хантов ($N = 95$) и кетов ($N = 48$). Якуты говорят на языке тюркской группы алтайской языковой семьи. Язык бурят относится к монгольской группе алтайской семьи. Ханты говорят на языке угорской группы финно-угорской языковой семьи. Язык кетов является изолированным. Якуты и буряты принадлежат к центрально-азиатскому подтипу монголоидного расового типа, а ханты и кеты – представители уральского антропологического типа.

Коренное население Северной Азии представлено в работе нивхами ($N = 95$), коряками ($N = 89$), чукчами ($N = 95$) и эскимосами ($N = 8$). Нивхи относятся к сахалино-амурскому подтипу монголоидного расового типа и говорят на языке нивхской группы палеоазиатской языковой семьи. Коряки, чукчи и эскимосы принадлежат к арктическому подтипу монголоидного расового типа. Язык коряков и чукчей относится к чукотско-камчатской языковой семье, а язык эскимосов – к эскимосо-алеутской семье.

Выборка удмуртов ($N = 95$) географически представляет Северо-Восточную Европу. Удмурты относятся к сублапаноидному расовому типу и говорят на языке, входящем в пермскую подгруппу финно-угорской языковой семьи.

Население Средней Азии представлено выборками из популяций узбеков ($N = 53$), северных киргизов из г. Бишкек ($N = 48$) и южных киргизов из г. Ош ($N = 47$). Языки узбеков и киргизов принадлежат тюркской группе алтайской языковой семьи. Антропологически киргизы относятся к южно-сибирскому подтипу монголоидного расового типа, а узбеки являются метисной группой, сочетающей признаки европеоидного и монголоидного антропологических типов.

В выборки включались неродственные неметисированные в трех поколениях индивиды, подписавшие информированное согласие на проведение исследования. Детальные характеристики выборок приведены в предыдущих работах [7–9]. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ медицинской генетики.

Для анализа связи генетического разнообразия с климато-географическими параметрами и поиска сигналов естественного отбора по изучаемым генам и маркерам использовали массив данных по частотам аллелей, состоящий из исследованных в работе 12 популяций Северной Евразии и 42 неметисированных популяций из проекта “1000 genomes” [10, 11] и “Human Genome Diversity Project” (HGDP) [12], представляющих население различных регионов мира.

Из проекта “1000 genomes” были извлечены данные для следующих 19 популяций (указаны названия этнической группы и места ее проживания):

- Африка: ишаны (Нигерия), гамбийцы (Гамбия), лухья (Кения), менде (Сьерра-Леоне), йоруба (Ибадан, Нигерия);
- Европа: финны (Финляндия), британцы (Англия и Шотландия), иберийцы (Испания), тосканцы (Италия);
- Индостан: бенгальцы (Бангладеш), индийцы (Гуджарат, Индия), телугу (Индия), пенджабцы (Лахор, Пакистан), ланкийские тамилы (Шри Ланка);
- Юго-Восточная Азия: китайцы (Сишуанбанна-Дайский автономный округ, Китай); китайцы (Пекин), южные китайцы (Китай), японцы (Токио, Япония); вьетнамцы (Хошимин, Вьетнам).

Из проекта HGDP были взяты данные для 23 популяций:

- Африка: манденка (Сьерра-Леоне), пигмеи байака (Республика Конго), мозабиты (Алжир);
- Европа: баски (Испания), французы (Франция), сардинцы (Сардиния, Италия);

– Ближний Восток: бедуины (Иордания), друзы (Израиль), палестинцы (Израиль);

– Центральная и Южная Азия: белуджи, брахуи, бурушо, хазарейцы, калашы, пуштуны, макраны, синдхи (все – Пакистан);

– Америка: индейцы майя (Мексика); индейцы пима (Мексика), индейцы каритиана (Бразилия), индейцы суруи (Бразилия).

– Океания: папуасы (Папуа-Новая Гвинея), меланезийцы (Соломоновы острова).

Частоты аллелей и генотипов по изучаемым локусам в популяциях из проектов “1000 genomes” и HGDP доступны по запросу у авторов.

Для анализа корреляций частот аллелей и генетического разнообразия (ожидаемой гетерозиготности) с параметрами климата для всех популяций были получены их географические координаты, а также ключевые характеристики климата (среднегодовая температура, минимальная и средняя зимние температуры, максимальная и средняя летние температуры, разброс средних и экстремальных температур, среднегодовая влажность и уровень осадков). Климатическая характеристика мест проживания исследованных популяций была получена из базы данных Weatherbase (<http://www.weatherbase.com>).

Выбор генетических маркеров и генотипирование

Список 28 однонуклеотидных генетических маркеров (SNP), использованных в работе, их принадлежность генам и регионам генома приведены в табл. 1. Принципы выбора генетических маркеров для поиска генетических сигналов адаптации к климату у населения Северной Евразии описаны нами ранее [13]. В исследование были включены маркеры, расположенные в регионах генома, находящихся под возможным действием естественного отбора, согласно полногеномным и широкогеномным исследованиям [3–6], а также маркеры, принадлежащие генам, вовлеченным в потенциально адаптивные для устойчивости к холоду биологические процессы. К числу таких процессов относятся терморегуляция, ответ на температурный стресс, энергетический метаболизм, метаболизм липидов, регуляция мышечных сокращений, регуляции артериального давления, передача сигналов и межклеточные взаимодействия.

Генотипирование осуществляли методом многолокусной ПЦР и матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с измерением времени пролета (MALDI-TOF масс-спектрометрии) на масс-спектрометре Sequenom MassARRAY 4 как описано ранее [13, 14].

Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки результатов использовали стандартные популяционно-генетические подходы, реализованные в пакете “Arlequin” [15] и описанные ранее [16]. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали с помощью точного теста Гуо и Томсона. Внутри- и межпопуляционное генетическое разнообразие оценивали методом молекулярной дисперсии (AMOVA).

Корреляции частот аллелей и генетического разнообразия с географическими и климатическими параметрами были оценены с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) в пакете программ Statistica.

Поиск локусов, находящихся под возможным действием направленного естественного отбора в ходе расселения человека, был проведен с помощью анализа распределения наблюдаемых значений F_{ST} по сравнению с ожидаемым распределением (тест FDIST), полученным в симуляционных расчетах (20000 симуляций) на основе иерархической островной модели популяционной структуры [17–20]. Значения $(1 - \text{квантиль } F_{ST}) < 0.01$ рассматривались в качестве неслучайного попадания эмпирических значений F_{ST} в число “аутлайеров” (аналог уровня значимости $p < 0.01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты аллелей и генетическое разнообразие в популяциях коренного населения Северной Евразии

Частоты аллелей 28 маркеров в 12 популяциях Северной Евразии и средние значения ожидаемой гетерозиготности представлены в табл. 2. Распределение генотипов в популяциях в подавляющем большинстве случаев соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (PXB). Точный тест на равновесие Харди–Вайнберга с учетом поправки Бонферрони выявил три отклонения от PXB в малочисленной выборке эскимосов и по одному отклонению у якутов и нивхов.

Максимальные значения средней ожидаемой гетерозиготности выявлены в популяциях узбеков и киргизов (0.42–0.39), минимальные – у бурят, якутов и хантов (0.31–0.33). В целом для исследованных популяций отмечается тенденция снижения генетического разнообразия от юго-запада к северо-востоку. В наиболее северных популяциях разнообразие снижено за счет более высокой частоты производного (непредкового, наиболее частого в африканских популяциях) аллеля.

Общий уровень генетической дифференциации исследованных популяций по 28 маркерам составил 7.6% ($F_{ST} = 0.0764$).

Таблица 1. Гены и генетические маркеры

№ п.п.	Маркер (SNP)	Аллели	Хромосома	Позиция на хромосоме	Ген	Название гена или его продукта
1	rs10509653	C/T	10	93366834	<i>MYOF</i>	Миоферлин
2	rs10887778	C/T	10	88093685	<i>LOC105378415</i>	РНК-кодирующий ген <i>LOC105378415</i>
3	rs12446160	A/G	16	48324457	<i>LONP2</i>	Лон-протеаза 2, перокси-сомная
4	rs12946049	C/T	17	80620869	<i>RPTOR</i>	Регуляторный белок, ассоциированный с мишенью рапамицина у млекопитающих, комплекс 1
5	rs12979860	C/T	19	39248147	<i>IFNL4</i>	Интерферон, лямбда 4
6	rs133036	C/T	22	40616434	<i>MKLI</i>	Ген острого мегакариобластного лейкоза (транслокация) 1
7	rs1513687	C/T	18	39724791	<i>LINC00669</i>	Протяженная межгенная некодирующая белок РНК 669
8	rs16984239	A/C	2	18053180	<i>KCNS3/RDH14</i>	Модификатор потенциал-зависимого калиевого канала, подсемейство S, член 3/ретинолдегидрогеназа 14
9	rs1800592	A/G	4	140572807	<i>UCP1</i>	Термогенин, разобщающий белок 1, РБ-1
10	rs1800849	C/T	11	74009120	<i>UCP3</i>	Термогенин, разобщающий белок 3
11	rs1805490	A/G	12	13588137	<i>GRIN2B</i>	Ионотропный рецептор глутамата, N-метил-D-аспартат 2B
12	rs2015865	A/C	22	43393211	<i>LOC105373053/LOC105373054</i>	РНК-кодирующий ген <i>LOC105373053</i> /РНК-кодирующий ген <i>LOC105373054</i> (ген РНК)
13	rs2193045	A/G	12	68140740	<i>HNRNPA1P70/LOC100509370</i>	Гетерогенный ядерный рибонуклеопротеид A1, псевдоген 70/рибосомный белок L21, митохондриальный псевдоген
14	rs2216163	C/T	12	68137176	<i>HNRNPA1P70/LOC100509370</i>	То же
15	rs2273428	C/T	6	69933126	<i>COL19A1</i>	Коллаген, тип XIX, $\alpha 1$
16	rs2283792	G/T	22	21776836	<i>MAPK1</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа 1
17	rs2298432	A/C	22	21768900	<i>MAPK1</i>	То же
18	rs2301727	C/T	7	20381596	<i>ITGB8</i>	Бета-субъединица интегрина $\alpha \nu \beta 8$

Таблица 1. Окончание

№ п.п.	Маркер (SNP)	Аллели	Хромосома	Позиция на хромосоме	Ген	Название гена или его продукта
19	rs2305508	A/G	11	68782078	<i>CPT1A</i>	Печеночная карнитин-пальмитоилтрансфераза 1А
20	rs3741135	C/T	11	74002915	<i>UCP3</i>	Термогенин, разобщающий белок 3
21	rs4507607	A/G	6	134088661	<i>SLC2A12</i>	Семейство 2 белков-переносчиков глюкозы, изоформа 12
22	rs4930248	C/T	11	68798436	<i>CPT1A</i>	Печеночная карнитин-пальмитоилтрансфераза 1А
23	rs4944925	A/G	11	74648484	<i>POLD3</i>	Вспомогательная субъединица ДНК-полимеразы, Delta 3
24	rs608343	A/G	11	68429362	<i>LRP5</i>	Белок 5, связанный с рецептором липопротеина низкой плотности
25	rs6724627	A/G	2	170651752	<i>MYO3B</i>	Миозин IIIB
26	rs809812	A/G	10	93448022	<i>MYOF</i>	Миоферлин
27	rs892878	C/T	2	137114290	<i>THSD7B</i>	Тромбоспондин, тип I, содержащий область 7B
28	rs908394	A/G	12	59119000	<i>LOC105369791</i>	РНК-кодирующий ген <i>LOC105369791</i>

Изменение генетической структуры популяций человека в ходе адаптации к условиям среды обитания, опосредованное естественным отбором, – процесс долговременный, реализующийся на протяжении многих поколений. Попытки зафиксировать сигналы этого процесса в современных популяциях требуют сравнительного анализа характеристик генетического разнообразия в популяциях различных географических и климатических регионов. В частности, для того чтобы обнаружить особенности генетической структуры популяций, проживающих в арктическом и континентальном умеренном климате, связанные с адаптацией к холоду, требуется сравнение этой структуры (частот аллелей и генетического разнообразия) с популяциями иных климато-географических зон земного шара. Для такого анализа мы объединили представленные выше наши данные по частотам аллелей в 12 популяциях Северной Евразии с литературными данными по 42 популяциям мира, проживающим в тропическом, субтропическом и умеренном климате.

Для выявления связи генетической структуры с характеристиками среды обитания и поисков возможных механизмов, опосредующих такую

связь, мы использовали два подхода: 1) анализ корреляции частот аллелей и генетического разнообразия с климатическими и географическими параметрами; 2) поиск локусов, находящихся под возможным действием направленного отбора в ходе расселения человека с помощью анализа распределения наблюдаемых значений F_{ST} по сравнению с ожидаемым распределением (FDIST).

Корреляции частот аллелей и генетического разнообразия с географическими и климатическими параметрами

Для абсолютного большинства полиморфных маркеров в генах адаптации к холодному климату и для общих характеристик генетического разнообразия выбранной системы маркеров обнаружена значимая корреляция с абсолютной широтой (27 маркеров), среднегодовой температурой (27 маркеров), температурой наиболее холодного месяца (27 маркеров), разбросом температур (28 маркеров) (табл. 3).

На рис. 1 проиллюстрирована корреляция наиболее общего параметра, характеризующего генетическую изменчивость изученной группы

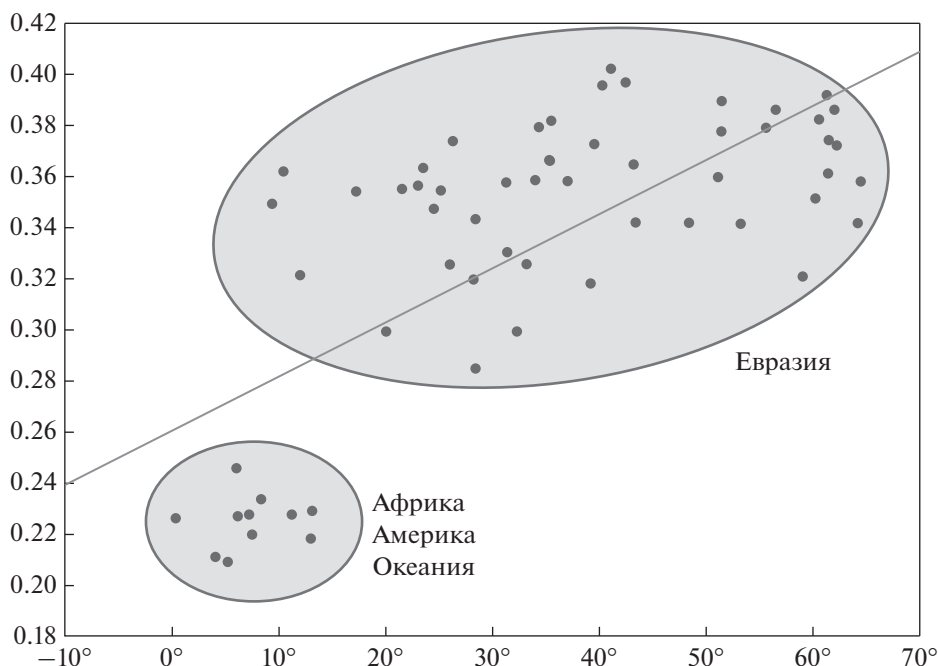


Рис. 1. Корреляция средней ожидаемой гетерозиготности с абсолютной широтой ($r = 0.65$, $p = 0.0000$). Точки представляют положение исследованных популяций в пространстве, сформированном значениями средней ожидаемой гетерозиготности (ось Y) и абсолютного расстояния от экватора в градусах (ось X).

маркеров – средней ожидаемой гетерозиготности – с абсолютной широтой ($r = 0.65$, $p = 0.0000$). Точки в нижней левой части графика представляют популяции тропических регионов (Африка, Южная и Центральная Америка и Океания). В правой части графика сосредоточены популяции Евразии, причем выборки исследованных в работе популяций Севера континента занимают место в верхнем правом углу графика, т.е. характеризуются максимальным расстоянием от экватора и высокими значениями генетического разнообразия. Рост генетического разнообразия популяций по мере продвижения от экватора к полюсам полностью противоречит картине, наблюдаемой для условно нейтральных маркеров или для геномного разнообразия в целом, однако повторяет тренд, зафиксированный нами ранее для генов иммунорезистентных фенотипов [9, 21].

Примечательно, что частоты аллелей и генетическое разнообразие популяций высокозначимо скоррелированы с параметрами, которые в первую очередь отражают “суровость” климата, – географической широтой и значениями температур, образующими первую главную компоненту климатических переменных (см. [22]). В то же время генетические параметры (частоты аллелей и гетерозиготность) гораздо слабее связаны с длиной и переменными, характеризующими влажность климата и образующими вторую главную компоненту характеристик климата. Так, с длиной и среднегодовым количеством осадков корре-

лируют частоты только 20 маркеров из 28, а со средней относительной влажностью – лишь два маркера. Средняя ожидаемая гетерозиготность популяций связана, из этих переменных, лишь со среднегодовым количеством осадков ($r = -0.43$, $p = 0.0003$).

Таким образом, почти все генетические маркеры в кандидатных генах адаптации к холоду демонстрируют значимую связь частот аллелей с температурными показателями климата и с географической широтой локализации популяций. Единственным исключением из этой закономерности является маркер гена *ITGB8*, кодирующий бета-субъединицу интегрин $\alpha V\beta 8$ (rs2301727). Этот ген задействован в процессах клеточной адгезии и в передаче сигналов в межклеточных взаимодействиях [23], а его возможная роль в адаптации к холоду была зафиксирована в предыдущем полногеномном исследовании [24].

Поиск сигналов направленного отбора

Поиск локусов, находящихся под возможным действием направленного естественного отбора в ходе расселения человека, был проведен с помощью анализа распределения наблюдаемых значений F_{ST} по сравнению с ожидаемым распределением (тест FDIST), полученным в симуляционных расчетах (20000 симуляций) на основе иерархической островной модели популяционной структуры [17–20]. Тест основан на сравнении эмпирических

Таблица 2. Частоты аллелей и генетическое разнообразие в изученных популяциях

Маркер (SNP)	Предковый аллель	Узбеки	Кеты	Удмурты	Чукчи	Эскимосы	Якуты	Коряки	Буряты	Киргизы северные	Киргизы южные	Нивхи	Ханты
rs10509653	T	0.4423	0.3617	0.6344	0.2000	0.2857	0.2245	0.2528	0.3118	0.3864	0.3023	0.1649	0.4421
rs1088778	C	0.6923	0.5000	0.6667	0.9286	0.7857	0.5153	0.9326	0.5591	0.5814	0.6163	0.3736	0.4632
rs12446160	G	0.1923	0.0326	0.2340	0.0769	0.0714	0.0459	0.0449	0.0215	0.1250	0.1977	0.0319	0.0526
rs12946049	T	0.6739	0.5682	0.7713	0.7640	0.7857	0.6237	0.8512	0.5966	0.7558	0.7907	0.5769	0.7000
rs12979860	T	0.2453	0.2021	0.1755	0.1395	0.2857	0.0918	0.0730	0.0460	0.0930	0.1744	0.1452	0.3032
rs133036	T	0.6163	0.4651	0.5000	0.6429	0.4286	0.8093	0.7471	0.8333	0.6905	0.6310	0.8295	0.3511
rs1513687	C	0.6569	0.4468	0.5000	0.3846	0.4286	0.5567	0.3352	0.5753	0.5341	0.5233	0.4149	0.4789
rs16984239	C	0.6442	0.7174	0.8500	0.4835	0.5000	0.5266	0.4709	0.5298	0.6364	0.6279	0.5053	0.6789
rs1800592	A	0.6226	0.7234	0.8032	0.5222	0.5714	0.5714	0.6180	0.5538	0.5227	0.5814	0.3817	0.8579
rs1800849	C	0.7453	0.6522	0.6543	0.6685	0.5714	0.3939	0.4659	0.5195	0.6429	0.6463	0.7802	0.4842
rs1805490	G	0.6275	0.5652	0.5220	0.7472	0.7143	0.6134	0.6292	0.5707	0.6047	0.7093	0.7957	0.5585
rs2015865	C	0.8396	0.6848	0.7554	0.7474	0.5714	0.7350	0.9157	0.7419	0.8636	0.8023	0.7234	0.6263
rs2193045	A	0.3750	0.6196	0.3404	0.6319	0.2143	0.5306	0.6685	0.6344	0.3750	0.4186	0.5638	0.4521
rs2216163	C	0.6250	0.3804	0.6720	0.3667	0.7857	0.4643	0.3315	0.3736	0.6477	0.5814	0.4362	0.5474
rs2273428	T	0.5769	0.5745	0.5532	0.6374	0.2143	0.5206	0.6193	0.4892	0.6477	0.7326	0.7011	0.5000
rs2283792	G	0.5094	0.4111	0.3333	0.2750	0.0714	0.2418	0.1477	0.3900	0.3125	0.4342	0.3556	0.4000
rs2298432	C	0.5769	0.5543	0.5815	0.4611	0.5714	0.4439	0.2753	0.4620	0.4432	0.4651	0.3883	0.6579
rs2301727	C	0.7830	0.9130	0.9362	0.7692	0.4286	0.8061	0.8427	0.7688	0.7841	0.7326	0.7128	0.9521
rs2305508	A	0.5800	0.5213	0.4130	0.7926	0.7857	0.7474	0.8621	0.6193	0.6786	0.6512	0.9138	0.4000
rs3741135	C	0.7547	0.6522	0.7021	0.6474	0.5714	0.4750	0.5730	0.6290	0.6818	0.6744	0.7287	0.5851
rs4507607	A	0.1038	0.0638	0.0638	0.0632	0.0714	0.0859	0.0920	0.0272	0.0465	0.0581	0.0053	0.0842
rs4930248	C	0.3654	0.1170	0.2021	0.0914	0.0714	0.3300	0.0899	0.2283	0.3523	0.3837	0.0684	0.2234
rs4944925	G	0.7075	0.9239	0.8830	0.7637	0.7857	0.9175	0.8483	0.8187	0.7558	0.8140	0.7581	0.8351
rs608343	G	0.2451	0.1413	0.1044	0.0611	0.0000	0.2263	0.0562	0.2965	0.2955	0.2442	0.0860	0.1383
rs6724627	A	0.2404	0.1889	0.2394	0.2500	0.3571	0.0765	0.1067	0.0806	0.1932	0.1512	0.0815	0.2000
rs809812	G	0.2596	0.1087	0.2074	0.1813	0.2857	0.1378	0.2191	0.1183	0.2273	0.2907	0.1330	0.1684
rs892878	C	0.5755	0.6596	0.7181	0.6552	0.3571	0.8163	0.8034	0.7312	0.6818	0.6744	0.4840	0.6809
rs908394	A	0.2642	0.1304	0.3351	0.4444	0.4286	0.0408	0.2191	0.1559	0.1591	0.2209	0.0266	0.2000
H_c		0.4212	0.3762	0.3777	0.3638	0.3979	0.3375	0.3627	0.3152	0.3836	0.3969	0.4077	0.3318

Примечание. H_c – средняя ожидаемая гетерозиготность.

Таблица 3. Корреляция частот аллелей и средней ожидаемой гетерозиготности с климатическими и географическими переменными

Маркер (SNP)	Широта		Долгота		Среднегодовая температура		Температура наиболее холодного месяца		Температура наиболее теплого месяца		Разброс температур		Среднее количество осадков		Средняя относительная влажность	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
rs10509653	-0.4184	0.0005	-0.7315	0.0000	0.3564	0.0038	0.4531	0.0001	0.1830	0.1475	-0.5210	0.0000	0.1971	0.1184	0.0133	0.9165
rs10887778	-0.4696	0.0000	-0.2282	0.0696	0.3580	0.0036	0.4838	0.0000	0.1846	0.1442	-0.5499	0.0000	0.2892	0.0204	0.2007	0.1117
rs12446160	-0.7042	0.0000	-0.4803	0.0000	0.6286	0.0000	0.7300	0.0000	0.4151	0.0006	-0.7578	0.0000	0.3657	0.0029	0.0186	0.8836
rs12946049	-0.5817	0.0000	-0.5312	0.0003	0.6070	0.0000	0.6695	0.0000	0.3868	0.0124	-0.7174	0.0000	0.5127	0.0006	0.1740	0.2764
rs12979860	-0.3433	0.0279	-0.7849	0.0000	0.3903	0.0116	0.4885	0.0011	0.1461	0.3617	-0.5906	0.0000	0.3209	0.0407	0.2135	0.1799
rs133036	0.5096	0.0000	0.2123	0.0921	-0.5316	0.0000	-0.6087	0.0000	-0.3057	0.0140	0.6272	0.0000	-0.3376	0.0063	-0.1176	0.3545
rs1513687	-0.8283	0.0000	-0.1730	0.1713	0.6852	0.0000	0.7755	0.0000	0.5017	0.0000	-0.7852	0.0000	0.4948	0.0000	0.0206	0.8711
rs16984239	-0.7916	0.0000	-0.3129	0.0118	0.7248	0.0000	0.7871	0.0000	0.5489	0.0000	-0.7758	0.0000	0.4093	0.0007	-0.0427	0.7371
rs1800592	0.5415	0.0002	-0.0978	0.5427	-0.3686	0.0177	-0.4197	0.0062	-0.3245	0.0384	0.4243	0.0056	-0.3548	0.0227	-0.0322	0.8415
rs1800849	-0.5998	0.0000	-0.3257	0.0086	0.5519	0.0000	0.6113	0.0000	0.4275	0.0004	-0.5947	0.0000	0.2707	0.0304	-0.0312	0.8063
rs1805490	-0.6110	0.0000	-0.2685	0.0319	0.4395	0.0002	0.5610	0.0000	0.2773	0.0265	-0.6180	0.0000	0.2694	0.0313	0.0765	0.5476
rs2015865	-0.7774	0.0000	-0.1916	0.1292	0.6895	0.0000	0.7663	0.0000	0.5503	0.0000	-0.7217	0.0000	0.4320	0.0003	-0.0332	0.7944
rs2193045	0.7446	0.0000	0.2562	0.0409	-0.6703	0.0000	-0.7186	0.0000	-0.5712	0.0000	0.7056	0.0000	-0.3433	0.0054	0.1337	0.2919
rs2216163	-0.7836	0.0000	-0.3321	0.0073	0.7047	0.0000	0.7631	0.0000	0.5792	0.0000	-0.7428	0.0000	0.3866	0.0015	-0.1243	0.3275
rs2273428	-0.7739	0.0000	-0.1414	0.2648	0.6181	0.0000	0.7193	0.0000	0.4461	0.0002	-0.6876	0.0000	0.5507	0.0000	0.0863	0.4975
rs2283792	-0.5033	0.0000	-0.5194	0.0000	0.4470	0.0002	0.4945	0.0000	0.4036	0.0009	-0.4886	0.0000	0.0430	0.7355	-0.1524	0.2290
rs2298432	-0.5951	0.0000	-0.5501	0.0000	0.5288	0.0000	0.6181	0.0000	0.3273	0.0082	-0.6583	0.0000	0.1976	0.1173	-0.0541	0.6706
rs2301727	-0.1379	0.2771	-0.3211	0.0096	0.1864	0.1401	0.2314	0.0657	0.1096	0.3886	-0.2891	0.0204	-0.1370	0.2803	-0.0448	0.7246
rs2305508	-0.4907	0.0000	0.0858	0.5000	0.3529	0.0042	0.4322	0.0003	0.2237	0.0755	-0.4082	0.0008	0.4017	0.0010	0.0049	0.9689
rs3741135	-0.4594	0.0001	-0.2629	0.0357	0.5002	0.0000	0.5240	0.0000	0.4447	0.0002	-0.4868	0.0000	0.1228	0.3333	-0.0985	0.4385
rs4507607	-0.7984	0.0000	-0.3431	0.0055	0.6908	0.0000	0.8033	0.0000	0.4510	0.0001	-0.8506	0.0000	0.4814	0.0000	0.0417	0.7435
rs4930248	-0.5478	0.0000	-0.4597	0.0001	0.4846	0.0000	0.5583	0.0000	0.4070	0.0008	-0.5285	0.0000	0.2196	0.0811	-0.0975	0.4432
rs4944925	0.6557	0.0000	-0.2083	0.0984	-0.6254	0.0000	-0.6558	0.0000	-0.5373	0.0000	0.6079	0.0000	-0.3194	0.0100	0.0248	0.8455
rs608343	-0.4156	0.0006	-0.6219	0.0000	0.3811	0.0018	0.4133	0.0006	0.3184	0.0103	-0.4016	0.0010	0.1741	0.1686	-0.3171	0.0106
rs6724627	-0.5292	0.0000	-0.3119	0.0120	0.4006	0.0010	0.5521	0.0000	0.1327	0.2957	-0.6414	0.0000	0.5266	0.0000	0.2499	0.0464
rs809812	-0.7654	0.0000	-0.3269	0.0083	0.6871	0.0000	0.7696	0.0000	0.5010	0.0000	-0.7780	0.0000	0.3940	0.0012	-0.0750	0.5556
rs892878	-0.7696	0.0000	-0.0478	0.7073	0.6305	0.0000	0.6839	0.0000	0.4402	0.0002	-0.6962	0.0000	0.4945	0.0000	0.0019	0.9875
rs908394	-0.6318	0.0000	-0.1122	0.3771	0.5429	0.0000	0.6466	0.0000	0.3158	0.0109	-0.6915	0.0000	0.3558	0.0041	0.2045	0.1049
H _c	0.6531	0.0000	0.1520	0.2303	-0.5033	0.0000	-0.6331	0.0000	-0.2764	0.0270	0.6867	0.0000	-0.4371	0.0003	-0.2122	0.0921

Примечание. R — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p — уровень значимости корреляции. H_c — средняя ожидаемая гетерозиготность.

значений F_{ST} с 99%-ной квантилью симуляционного распределения F_{ST} при различных показателях внутривидового разнообразия. Попадание эмпирического значения в 1% крайних показаний (резко отклоняющиеся от нейтральных значения, “аутлайеры”) свидетельствует о возможной дифференциации популяций под действием отбора.

В табл. 4 для каждого маркера представлены эмпирические значения F_{ST} , рассчитанные на основе данных по частотам аллелей 28 маркеров кандидатных генов адаптации к холоду в 54 популяциях (12 популяций из настоящей работы и 42 мировые популяции из проектов “1000 genomes” и HGDP), а также значения (1 – квантиль F_{ST}), отражающие неслучайность попадания эмпирического значения показателя генетической дифференциации в число значений, резко отклоняющихся от нейтральных ожиданий.

Коэффициент генетической дифференциации популяций мира для отдельных маркеров варьирует от 4.21% (для rs3741135 гена *UCP3*) до 50.4% (для rs4507607 локуса *LOC107986645*). Общий уровень генетической дифференциации популяций мира по кандидатным генам адаптации к холоду составляет 16.2%, что существенно превышает уровень генетической дифференциации популяций Северной Евразии (7.6%).

Шесть из 28 маркеров демонстрируют эмпирические значения F_{ST} , попадающие в 1% верхних значений симуляционного распределения коэффициента генетической дифференциации. Среднее значение F_{ST} по этим маркерам составило 31.3%, что почти в 2 раза превышает уровень генетических различий популяций мира по всей панели SNP.

Значительно более высокая дифференциация популяций по этим маркерам, как предполагает тест *FDIST*, может быть следствием направленного отбора редких аллелей в определенных популяциях, что приводит к более высоким межпопуляционным отличиям по сравнению с нейтральными ожиданиями [20]. Разумеется, теоретически возможны и другие объяснения наблюдаемого феномена – например, генетическая подразделенность внутри изучаемых популяций, гетерогенность потока генов между популяциями, определенные сценарии изменения эффективной численности популяций. Тем не менее большой спектр исследованных популяций и учет тестом *FDIST* иерархической модели популяционной структуры минимизируют вероятность ложно-положительных результатов и позволяют интерпретировать крайние значения наблюдаемых уровней генетической дифференциации как возможный результат действия направленного отбора [20].

Сигналы направленного отбора зафиксированы нами для маркеров шести кандидатных генов адаптации к холоду – *MYOF*, *LONP2*, *IFNL4*, *MKL1*, *SLC2A12* и *CPT1A*. Ген *MYOF* кодирует белок миоферлин, который задействован в процессах репарации плазмалеммы эндотелиальных клеток, дифференцировки и роста поперечно-полосатой мускулатуры. Возможная роль гена *MYOF* в адаптации к холоду связана с участием миоферлина в регенерации и репарации мышечных волокон, в том числе в ответ на низкотемпературный стресс [25, 26].

Ген *LONP2* кодирует фермент лон-протеазу 2, который относится к АТФ-зависимым сериновым протеазам митохондрий, участвует в процессах бета-окисления жирных кислот в пероксисомах и, возможно, играет роль в ответе на тепловой шок, участвуя в процессах деградации поврежденных или неправильно собранных белковых молекул в митохондриальном матриксе [27, 28].

Ген *MKL1* кодирует белок, который взаимодействует с транскрипционным фактором миокардином, ключевым регулятором дифференцировки гладкомышечных клеток. *MKL* опосредует TGF-бета-1-индуцируемую экспрессию гладкомышечного актина [29].

Ген *CPT1A* кодирует фермент печеночную карнитин-пальмитоилтрансферазу 1А, который, как и лон-протеаза 2, играет роль в бета-окислении длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, а именно катализирует перенос ацильной группы от конъюгатов длинноцепочечных жирных кислот на карнитин [30].

Маркеры генов *MYOF*, *LONP2*, *MKL1* и *CPT1A* показали сигналы направленного отбора для холодовой адаптации в одном из предыдущих широкогеномных исследований [3], а также были выявлены как кандидатные мишени направленного отбора в сибирских популяциях в наших широкогеномных данных, частично представленных в работе [22]. Кроме того, для гена *CPT1A* обнаружены ассоциации с показателями липидного обмена у канадских эскимосов [31]. Высокая частота “арктического” варианта гена была ранее обнаружена в палеоазиатских популяциях Северо-Восточной Азии – у коряков, чукчей и эскимосов [1].

Ген *SLC2A12* кодирует мембранный белок, отвечающий за перенос глюкозы через клеточную мембрану. Ранее для различных генов семейства растворимых белков-переносчиков *SLC* было обнаружено действие направленного отбора, связанное с такими фенотипами как пигментация кожи и ответ на патогены [32–35].

Ген *IFN-λ4* кодирует интерферон *IFN-λ4*, относящийся к интерферонам типа III, и является редким примером орфанных генов у человека. Способность продуцировать *IFN-λ4* контролируется

Таблица 4. Анализ распределения наблюдаемых значений F_{ST} по сравнению с ожидаемым распределением, полученным в симуляционных расчетах (10000 симуляций) на основе иерархической островной модели популяционной структуры

Маркер (SNP)	Ген	F_{ST}	1 – квантиль F_{ST}
rs10509653	<i>MYOF</i>	0.2878	0.000004446
rs10887778	<i>LOC105378415</i>	0.1454	0.463
rs12446160	<i>LONP2</i>	0.4135	0.000000000
rs12946049	<i>RPTOR</i>	0.0636	0.997
rs12979860	<i>IFNL4</i>	0.2167	0.01712
rs133036	<i>MKL1</i>	0.2243	0.005823
rs1513687	<i>MIR924HG</i>	0.0998	0.939
rs16984239	<i>KCNS3/LOC105373451</i>	0.1425	0.0493
rs1800592	<i>UCP1/RN7SL152P</i>	0.1355	0.600
rs1800849	<i>UCP3</i>	0.0922	0.965
rs1805490	<i>GRIN2B</i>	0.0748	0.993
rs2015865	<i>LOC105373053/LOC105373054</i>	0.0829	0.9601
rs2193045	<i>LOC107984526/LOC100509370</i>	0.1558	0.330
rs2216163	<i>LOC107984526/LOC100509370</i>	0.1774	0.134
rs2273428	<i>COL19A1</i>	0.1223	0.759
rs2283792	<i>MAPK1</i>	0.0658	0.998
rs2298432	<i>MAPK1</i>	0.1649	0.228
rs2301727	<i>ITGB8</i>	0.1128	0.803
rs2305508	<i>CPT1A</i>	0.1624	0.264
rs3741135	<i>UCP3</i>	0.0421	1.000
rs4507607	<i>SLC2A12</i>	0.5042	0.000000000
rs4930248	<i>CPT1A</i>	0.2359	0.00163
rs4944925	<i>POLD3</i>	0.0687	0.997
rs608343	<i>LRP5</i>	0.1676	0.213
rs6724627	<i>MYO3B</i>	0.1666	0.214
rs809812	<i>MYOF</i>	0.1504	0.399
rs892878	<i>THSD7B</i>	0.1507	0.388
rs908394	<i>LOC105369791</i>	0.1237	0.746

Примечание. Выделены значения (1 – квантиль F_{ST}) < 0.01.

ется аллелями динуклеотидного генетического варианта rs368234815 (*TT/dG*). Предковый аллель *dG* поддерживает, а производный аллель *TT* элиминирует открытую рамку считывания для гена *IFNL4* [36]. Специфический для человека аллель *TT* возник в Африке примерно 60 тыс. лет назад и благодаря направленному отбору получил высокое распространение в неафриканских популяциях, прежде всего в Азии, где частота *TT* достигает 90–100% [37]. Причина селективного преимущества аллеля *TT* неясна, однако поскольку было показано, что отсутствие белка IFN- $\lambda 4$ улучшает ответ на вирус гепатита С [36], возможно носители *TT* обладают большей устойчивостью и к другим инфекционным агентам. Ранее в исследовании распределения частот аллелей *IFNL4* в мировых по-

пуляциях мы показали, что частоты производного аллеля (*TT*) минимальны в Африке (5–30%), невысоки в коренных популяциях индейцев Южной и Центральной Америки (35–50%), максимальны в Восточной Азии, Сибири и Северной Азии (70–100%) [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате представленного исследования мы зафиксировали корреляции генетического разнообразия кандидатных генов адаптации к холодному климату с ключевыми климатическими характеристиками, выявили для некоторых из этих генов возможное действие направленного отбора и обнаружили рост генетического разно-

образия в указанной системе генов по мере удаления от экватора, т.е. в ходе расселения человека из Африки.

Одно из потенциальных противоречий в зафиксированных трендах заключается в том, что мы демонстрируем сигналы направленного отбора в северных популяциях при росте генетического разнообразия, тогда как направленный отбор в конечном итоге должен приводить к снижению разнообразия за счет постепенной элиминации из популяции отбираемого аллеля. Разрешение этого противоречия заключается в том, что, во-первых, отбор является не самым сильным и не единственным микроэволюционным фактором, определившим генетическую структуру популяций Северной Евразии. Изоляция расстоянием, генетический дрейф и поток генов могут быть более существенными факторами популяционной динамики на уровне генофонда популяции в целом. Во-вторых, отбор в случае генов адаптации к холодному климату направлен на поддержание в северных популяциях производного аллеля, который в предковой популяции в период происхождения современного человека либо вообще отсутствовал (как в случае с аллелем *TT* гена *IFNL4*), либо частота его была минимальной (как в современных африканских популяциях) за счет отбора производного аллеля, адаптивного для исходных условий среды обитания предковых популяций человека. Таким образом, направленный отбор в ходе расселения человека за пределы тропиков менял частоту производного аллеля от исходных значений, близких к 0, к нынешним значениям в популяциях Северной Евразии (для большинства маркеров – в районе 30–60%, см. табл. 2). Иными словами, направленный отбор редкого аллеля привел к превращению его в частый и, соответственно, к росту гетерозиготности по мере удаления от Африки, в отличие от изменчивости общего уровня генетического разнообразия в мировых популяциях.

Полученные в настоящей работе данные, как и их интерпретация с точки зрения роли отбора в адаптации к смене климато-географических условий среды обитания, поддерживают ранее сформулированную Гибсоном [39, 40] и развитую нами [9, 21, 22] гипотезу деканализации геном-феномных отношений под действием естественного отбора в ходе расселения человека по территории земного шара.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 15-04-02442) и Программы повышения конкурентоспособности ТГУ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Маларчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н.* Распространенность арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2016. Т. 20. № 5. С. 571–575. doi 10.18699/VJ16.130
2. *Бабенко В.Н., Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т. и др.* Полиморфизм гена *TRPM8* в кыргызской популяции: возможная связь с высокогорной адаптацией // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2015. Т. 19. № 5. С. 630–637. doi 10.18699/VJ15.080
3. *Cardona A., Pagani L., Antao T. et al.* Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous siberian populations // PLoS One. 2014. V. 9. № 5: e98076. doi 10.1371/journal.pone.0098076
4. *Lappalainen T., Salmela E., Andersen P.M. et al.* Genomic landscape of positive natural selection in Northern European populations // Eur. J. Human Genetics. 2010. V. 18. P. 471–478. doi 10.1038/ejhg.2009.184
5. *Rasmussen M., Li Y., Lindgreen S. et al.* Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo // Nature. 2010. V. 463. P. 757–762. doi 10.1038/nature08835
6. *Hancock A.M., Witonsky D.B., Alkorta-Aranburu G. et al.* Adaptations to climate-mediated selective pressures in humans // PLoS Genet. 2011. V. 7. № 4: e1001375. doi 10.1371/journal.pgen.1001375
7. *Степанов В.А.* Этногеномика населения Северной Евразии. Томск: Печатная мануфактура, 2002. 244 с.
8. *Хитринская И.Ю., Харьков В.Н., Воевода М.И., Степанов В.А.* Генетическое разнообразие и взаимоотношения популяций Северной Евразии по полиморфным инсерциям *Alu*-элемента // Мол. биология. 2014. Т. 48. № 1. С. 69–80. doi 10.7868/S0026898414010054
9. *Чередниченко А.А., Трифонова Е.А., Вагайцева К.В. и др.* Связь полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов в популяциях человека с климатическими и географическими факторами // Генетика. 2014. Т. 50. № 10. С. 1254–1258. doi 10.7868/S0016675814100038
10. *The 1000 Genomes Project Consortium.* A global reference for human genetic variation // Nature. 2015. V. 526. P. 68–74. doi 10.1038/nature15393
11. *Sudmant P.H., Rausch T., Gardner E.J. et al.* An integrated map of structural variation in 2504 human genomes // Nature. 2015. V. 526. P. 75–81. doi 10.1038/nature15394
12. *Cann H.M., De Toma C., Cazes L. et al.* A human genome diversity cell line panel // Science. 2002. V. 296. № 5566. P. 261–262.
13. *Stepanov V.A., Vagajceva K.V., Bocharova A.V., Khar'kov V.N.* Development of multiplex genotyping method of polymorphic markers for genes involved in human adaptation to cold climate // Sci. Evolution. 2016. V. 2. № 2. P. 92–101. doi 10.21603/2500–1418–2016–1–2–92–101
14. *Степанов В.А., Трифонова Е.А.* Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в

- популяциях человека // Мол. биология. 2013. Т. 47. № 6. С. 976–986. doi 10.7868/S0026898413060153
15. *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. Res.* 2010. V. 10. P. 564–567. doi 10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x
 16. *Степанов В.А., Харьков В.Н., Трифонова Е.А., Марусин А.В.* Методы статистического анализа в популяционной и эволюционной генетике человека. Учебно-методическое пособие. Серия “Наследственность и здоровье”. Вып. 12. Томск: Печатная мануфактура. 2014. 100 с.
 17. *Schlotterer C.* A microsatellite-based multilocus screen for the identification of local selective sweeps // *Genetics.* 2002. V. 160. P. 753–763.
 18. *Beaumont M.A., Balding D.J.* Identifying adaptive genetic divergence among populations from genome scans // *Mol. Ecol.* 2004. V. 13. P. 969–980.
 19. *Foll M., Gaggiotti O.E.* A genome scan method to identify selected loci appropriate for both dominant and codominant markers: A Bayesian perspective // *Genetics.* 2008. V. 180. P. 977–993. doi 10.1534/genetics.108.092221
 20. *Excoffier L., Hofer T., Foll M.* Detecting loci under selection in a hierarchically structured population // *Heredity.* 2009. V. 103. P. 285–298. doi 10.1038/hdy.2009.74
 21. *Степанов В.А., Канделария П., Кхо С. и др.* Деканализация иммунного ответа при расселении современного человека: связь генетического разнообразия в генах иммунной системы с климато-географическими факторами // *Мед. генетика.* 2013. № 12. С. 8–18.
 22. *Степанов В.А.* Эволюция генетического разнообразия и болезни человека // *Генетика.* 2016. Т. 52. № 7. С. 852–864. doi 10.7868/S0016675816070109
 23. *Pilewski J.M., Latoche J.D., Arcasoy S.M., Albelda S.M.* Expression of integrin cell adhesion receptors during human airway epithelial repair *in vivo* // *Am. J. Physiol.* 1997. V. 273. P. L256–L263.
 24. *Demonbreun A.R., Lapidos K.A., Heretis K. et al.* Myoferlin regulation by NFAT in muscle injury, regeneration and repair // *J. Cell Sci.* 2010. V. 123. P. 2413–2422. doi 10.1242/jcs.065375
 25. *Doherty K.R., Cave A., Davis D.B. et al.* Normal myoblast fusion requires myoferlin // *Development.* 2005. V. 132. P. 5565–5575. doi 10.1242/dev.02155
 26. *Zhang Y., Storey K.B.* Expression of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream muscle-specific proteins in ground squirrel skeletal and heart muscle during hibernation // *Mol. Cell. Biochem.* 2016. V. 412. № 27. P. 27–40. doi 10.1007/s11010-015-2605-x
 27. *Venkatesh S., Lee J., Singh K. et al.* Multitasking in the mitochondrion by the ATP-dependent Lon protease // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1823. № 1. P. 56–66. doi 10.1016/j.bbamcr.2011.11.003
 28. *Nordgren M., Wang B., Apanasets O., Fransen M.* Peroxisome degradation in mammals: mechanisms of ac-
 - tion, recent advances, and perspectives // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. № 145. P. 92–103.
 29. *Elberg G., Chen L., Elberg D. et al.* MKL1 mediates TGF-beta1-induced alpha-smooth muscle actin expression in human renal epithelial cells // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. V. 294. № 5. P. F1116–1128. doi 10.1152/ajprenal.00142.2007
 30. *Amengual J., Petrov P., Bonet M.L. et al.* Induction of carnitine palmitoyl transferase 1 and fatty acid oxidation by retinoic acid in HepG2 cells // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012. V. 44. № 11. P. 2019–2027. doi 10.1016/j.biocel.2012.07.026
 31. *Lemas D.J., Wiener H.W., O'Brien D.M. et al.* Genetic polymorphisms in carnitine palmitoyltransferase 1A gene are associated with variation in body composition and fasting lipid traits in Yup'ik Eskimos // *J. Lipid Res.* 2012. V. 53. № 1. P. 175–184. doi 10.1194/jlr.P018952
 32. *Biswas S., Akey J.M.* Genomic insights into positive selection // *Trends in Genetics.* 2006. V. 22. № 8. P. 437–446. doi 10.1016/j.tig.2006.06.005
 33. *Sabeti P.C., Varilly P., Fry B. et al.* The International HapMap Consortium. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations // *Nature.* 2007. V. 449. P. 913–918. doi 10.1038/nature06250
 34. *Izagirre N., García I., Junquera C. et al.* A scan for signatures of positive selection in candidate loci for skin pigmentation in humans // *Mol. Biol. Evol.* 2006. V. 23. № 9. P. 1697–1706. doi 10.1093/molbev/msl030
 35. *Duforet-Frebourg N., Luu K., Laval G. et al.* Detecting genomic signatures of natural selection with principal component analysis: Application to the 1000 genomes data // *Mol. Biol. Evol.* 2016. V. 33. № 4. P. 1082–1093. doi 10.1093/molbev/msv33
 36. *Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W. et al.* A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. P. 164–171. doi 10.1038/ng.2521
 37. *Key F.M., Peter B., Dennis M.Y. et al.* Selection on a variant associated with improved viral clearance drives local, adaptive pseudogenization of interferon lambda 4 (IFNL4) // *PLoS Genet.* 2014. V. 10. e1004681. doi 10.1371/journal.pgen.1004681
 38. *Prokunina-Olsson L., Tang W., Gilyazova I. et al.* Population analysis of a frame-shift genetic variant that creates a novel interferon lambda 4 protein (ifnl4) // *Joint Conf. HGM 2013 and 21st Intern. Congress of Genetics.* Abstract Book, 2013. P. 309.
 39. *Gibson G.* Decanalization and the origin of complex disease // *Nature Rev. Genetics.* 2009. V. 10. № 2. P. 134–140. doi 10.1038/nrg2502
 40. *McGrath J.J., Hannan A.J., Gibson G.* Decanalization, brain development and risk of schizophrenia // *Transl. Psychiatry.* 2011. V. 1. e14. doi 10.1038/tp.2011.16

SEARCH FOR GENETIC MARKERS OF CLIMATIC ADAPTATION IN POPULATIONS OF NORTH EURASIA**V. A. Stepanov^{a, b, #}, V. N. Kharkov^{a, b}, K. V. Vagaitseva^{a, b}, A. V. Bocharova^a, A. Yu. Kazantsev^c, A. A. Popovich^a, and I. Yu. Khitrinskaya^a**^a*Institute of Medical Genetics, Tomsk National Medical Research Center, Tomsk 634050*^b*Tomsk State University, Tomsk 634050*^c*Tomsk Polytechnic University, Tomsk 634050*#*e-mail vadim.stepanov@medgenetics.ru*

Genetic diversity of native populations of North Eurasia is investigated using a panel of genetic markers in candidate genes for cold climate adaptation. High level of within- and between-population variability is detected. Comparative analysis of data on North Eurasian populations combined with data on worldwide populations from 1000 genomes and HDGP projects reveal correlations of genetic diversity in candidate genes for cold climate adaptation with key climate parameters, as well as the increase of genetic diversity with the increase of latitude, i.e., as the modern humans migrated out of Africa. Using the method of searching for extreme empirical values of the coefficient of genetic diversity, signals of directional selection for markers of six genes adaptive to cold (*MYOF*, *LONP2*, *IFNL4*, *MKL1*, *SLC2A12*, and *CPT1A*) were found. The data are discussed in frames of the hypothesis of decanalization of genome-phenome relationships under the pressure of natural selection during human settlement throughout the world.

Keywords: Adaptation, natural selection, human populations, genetic diversity