

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Роль Берингии в адаптации человека к условиям Арктики по результатам геномных исследований современного и древнего населения

Б.А. Малярчук^{1,2}

¹ Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

² Северо-Восточный комплексный научно-исследовательский институт им. Н.А. Шило Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

✉ malyarchuk@ibpn.ru

Аннотация. Результаты исследований в области четвертичной геологии, археологии, палеоантропологии и генетики человека показывают, что предки американских индейцев прибыли в средние широты Северной Америки главным образом по тихоокеанскому побережью. Но до этого они населяли Арктику и во время последнего ледникового максимума укрывались в рефугиуме на территории Берингии, соединявшей Евразию и Северную Америку. Генофонд американских индейцев представлен уникальными гаплогруппами митохондриальной ДНК и Y-хромосомы, эволюционный возраст которых составляет от 13 до 22 тыс. лет. Результаты анализа палеогеномных данных также свидетельствуют о том, что во время последнего ледникового максимума на территории Берингии сохранялись группы населения, возникшие в результате взаимодействия древнейшего верхнепалеолитического населения Северной Евразии и пришлых групп населения из Восточной Азии. Примерно 20 тыс. лет назад началось формирование популяций Берингии, а время их существования в относительной изоляции оценивается примерно в 5 тыс. лет. Таким образом, период адаптации берингийцев к условиям Арктики мог занять несколько тысячелетий. Адаптация предков америндов к высоким широтам и холодному климату подтверждается геномными данными, показавшими, что адаптивные генетические варианты у американских индейцев ассоциируются с различными метаболическими путями: процессами продукции меланина в коже, волосах и глазах, функционированием сердечно-сосудистой системы, энергетическим обменом и особенностями иммунного ответа. Между тем анализ существующих гипотез об отборе некоторых генетических вариантов у берингийских предков америндов в связи с адаптацией к условиям Арктики (например, в генах *FADS*, *ACTN3*, *EDAR*) демонстрирует неоднозначность результатов проверки, что может быть связано с утратой некоторых следов «берингийской» адаптации в генофондах современных американских индейцев. Наиболее оптимальной стратегией дальнейших исследований представляется поиск адаптивных вариантов с помощью анализа палеогеномных данных с территории Берингии, однако таких генетических данных пока очень мало. Ключевые слова: геномика; палеогеномика; митохондриальная ДНК; Y-хромосома; адаптация; Берингия; заселение Америки.

Для цитирования: Малярчук Б.А. Роль Берингии в адаптации человека к условиям Арктики по результатам геномных исследований современного и древнего населения. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023; 27(4):373-382. DOI 10.18699/VJGB-23-45

The role of Beringia in human adaptation to Arctic conditions based on results of genomic studies of modern and ancient populations

Б.А. Malyarchuk^{1,2}

¹ Institute of Biological Problems of the North, Far-East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

² N.A. Shilo North-East Interdisciplinary Scientific Research Institute, Far-East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

✉ malyarchuk@ibpn.ru

Abstract. The results of studies in Quaternary geology, archeology, paleoanthropology and human genetics demonstrate that the ancestors of Native Americans arrived in mid-latitude North America mainly along the Pacific Northwest Coast, but had previously inhabited the Arctic and during the last glacial maximum were in a refugium in Beringia, a land bridge connecting Eurasia and North America. The gene pool of Native Americans is represented by unique haplogroups of mitochondrial DNA and the Y chromosome, the evolutionary age of which ranges from 13 to 22 thousand years. The results of a paleogenomic analysis also show that during the last glacial maximum Beringia was populated by human groups that had arisen as a result of interaction between the most ancient Upper Paleolithic populations of Northern Eurasia and newcomer groups from East Asia. Approximately 20 thousand years ago the Beringian populations began to form, and the duration of their existence in relative isolation is estimated at about 5 thousand

years. Thus, the adaptation of the Beringians to the Arctic conditions could have taken several millennia. The adaptation of Amerindian ancestors to high latitudes and cold climates is supported by genomic data showing that adaptive genetic variants in Native Americans are associated with various metabolic pathways: melanin production processes in the skin, hair and eyes, the functioning of the cardiovascular system, energy metabolism and immune response characteristics. Meanwhile, the analysis of the existing hypotheses about the selection of some genetic variants in the Beringian ancestors of the Amerindians in connection with adaptation to the Arctic conditions (for example, in the *FADS*, *ACTN3*, *EDAR* genes) shows the ambiguity of the testing results, which may be due to the loss of some traces of the "Beringian" adaptation in the gene pools of modern Native Americans. The most optimal strategy for further research seems to be the search for adaptive variants using the analysis of paleogenomic data from the territory of Beringia, but such genetic data are still very scarce.

Key words: genomics; paleogenomics; mitochondrial DNA; Y chromosome; adaptation; Beringia; peopling of America.

For citation: Malyarchuk B.A. The role of Beringia in human adaptation to Arctic conditions based on results of genomic studies of modern and ancient populations. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(4):373-382. DOI 10.18699/VJGB-23-45

Введение

Междисциплинарные исследования имеют большое значение в изучении вопросов, связанных с ролью Берингии как арктического сухопутного моста в процессе заселения западного полушария. К сожалению, затопление низин Берингии в результате подъема уровня океана примерно 12 тыс. лет тому назад привело к утрате большого числа археологических памятников, в том числе возможных человеческих поселений. В результате основные гипотезы, связанные с историей заселения Америки, базируются главным образом на синтезе археологических, геологических и биологических данных из более доступных регионов Азии и Америки (Potter et al., 2018; Batchelor et al., 2019; Waters, 2019). Согласно одной из моделей заселения Америки, древние люди из Северо-Восточной Азии мигрировали в Америку через Берингию по свободному ото льда коридору на территории нынешней Западной Канады, который возник в результате таяния ледников в конце плейстоцена. По другому сценарию, предки коренного населения Америки активно осваивали приморскую зону и мигрировали на северо-запад Северной Америки вдоль южного побережья Берингии (Waters, 2019; Willerslev, Meltzer, 2021).

Однако оба прогноза, по всей видимости, недоучитывают более сложную роль Берингии, которую та играла в процессах заселения Америки популяциями человека (Potter et al., 2018). Результаты новых геохронологических исследований свидетельствуют о том, что «канадский коридор» был заблокирован льдом во время предполагаемых миграций людей ~15–16 тыс. лет назад и освободился лишь ~13.8 тыс. лет назад (Clark et al., 2022). Поэтому, скорее всего, более вероятным миграционным путем является северо-западное побережье Америки (Lesnek et al., 2018). Так как таяние ледников на этих территориях могло произойти еще 18 тыс. лет назад, береговой миграционный путь мог быть освоен первыми американцами ~17 тыс. лет назад (Lesnek et al., 2018).

В то же время результаты геномных исследований указывают на то, что предки коренного населения Америки, по всей видимости, достаточно долгое время жили в арктических условиях Берингии и пережили там последний ледниковый максимум, который закончился ~19 тыс. лет тому назад (Tamm et al., 2007; Amorim et al., 2017; Moreno-Mayar et al., 2018a; Niedbalski, Long, 2022). Предполагается, что за время жизни в Берингии эти популяции

адаптировались к суровым условиям Крайнего Севера, и по мере потепления климата потомки берингийцев мигрировали на Северо-Запад Америки.

Популяционная геномика коренного населения Сибири: генетические истоки американских индейцев

Геномный подход находит широкое применение в современных исследованиях в области археологии и палеоантропологии, что обусловлено бурным развитием методологий секвенирования ДНК. Генетические исследования коренного населения Сибири показали, что наиболее древние генетические компоненты, присутствовавшие еще 30–40 тыс. лет назад у древнейших жителей как юга, так и севера Сибири, позже были утрачены в результате дрейфа генов и периодов смены населения. Так, геномный анализ древнего населения Сибири (во временном интервале от 31 до 0.6 тыс. лет назад) показал, что в Сибири имело место несколько периодов почти полной смены населения (Sikora et al., 2019). Наиболее древнее позднепалеолитическое население Сибири сменилось 20–11 тыс. лет назад выходцами из Восточной Азии, в результате чего сформировались сибирские популяции, давшие начало предкам как палеосибиряков, так и америндов. В интервале от 11 до 4 тыс. лет эта популяция была частично замещена другими группами восточноазиатского происхождения, давшими начало современному населению Сибири. В это время зарегистрированы также дополнительные потоки генов в обоих направлениях вдоль Берингова пролива. Эти потоки повлияли на генетическую структуру популяций эскимосов и индейцев на-дене (Flegontov et al., 2019; Sikora et al., 2019).

Результаты палеогеномных исследований продемонстрировали, что формирование предковых популяций по отношению к древнему населению севера Сибири и Америки могло произойти в широкой зоне от Забайкалья до Берингии (Sikora et al., 2019; Yu et al., 2020; Kiliñç et al., 2021). Палеогеномные данные свидетельствуют о том, что во время голоцена популяции Северо-Восточной Азии (от Прибайкалья до современной Якутии) были очень динамичными, в отличие от населения Забайкалья, проявляющего генетическую преемственность от мезолита до бронзового века (Kiliñç et al., 2021). Получены также доказательства того, что носители белькачинской культуры Якутии могут рассматриваться в качестве пред-

ков палеоэскимосов, которые осуществили миграцию в Америку примерно 5–6 тыс. лет тому назад (Kilinc et al., 2021).

Большое развитие за последние более чем 40 лет получили популяционные исследования полиморфизма митохондриальной ДНК (мтДНК) и Y-хромосомы, которые наследуются по материнской и отцовской линиям соответственно. Результаты молекулярного датирования эволюционного возраста гаплогрупп мтДНК и Y-хромосомы, распространенных среди современного коренного населения Сибири, показали, что наиболее древние генетические линии на юге Сибири относятся к послеледниковому периоду (моложе 21 тыс. лет), а на Северо-Востоке Сибири их эволюционный возраст не превышает 10 тыс. лет (Derenko et al., 2010, 2014; Malyarchuk et al., 2011; Duggan et al., 2013).

Генетические данные для современного населения Сибири не согласуются, таким образом, с археологическими и палеоантропологическими данными, свидетельствующими о присутствии *Homo sapiens* как на юге, так и на севере Сибири еще 40–45 тыс. лет назад (Vasil'ev et al., 2002; Pitulko et al., 2004), но позволяют считать, что вследствие генетического дрейфа наиболее древние генетические линии были утрачены современным населением Сибири (Derenko et al., 2010, 2014; Raghavan et al., 2014). Это предположение полностью подтвердилось результатами палеогеномного исследования населения Сибири, показавшего, как отмечалось выше, что в Сибири имело место несколько периодов почти полной смены населения (Sikora et al., 2019). Полученные генетические данные, таким образом, не противоречат гипотезе о том, что во время последнего ледникового максимума арктическая часть Азии и Америки (в частности, Берингия) могла быть заселена человеком.

На основании данных об изменчивости мтДНК установлено, что дивергенция между предками населения Сибири и индейцев Америки произошла ~25 тыс. лет назад, эволюционный возраст митохондриальных линий-основательниц генофонда америндов составил ~18.5 тыс. лет, а их распространение по Америке началось ~16 тыс. лет тому назад (Llamas et al., 2016). Митохондриальный генофонд американских индейцев представлен всего семью гаплогруппами мтДНК (A2, B2, C1, D1, D4h3a, C4c и X2a), эволюционный возраст которых находится в диапазоне от 13 до 20 тыс. лет назад (Perego et al., 2009; Hooshiar Kashani et al., 2012). Все американские гаплогруппы мтДНК уникальны, и для шести из них (кроме D4h3a) до сих пор не обнаружены аналоги где-либо в остальном мире. Это означает, что они сформировались в глубокой изоляции и, скорее всего, во время проживания в Берингии.

Для гаплогруппы D4h3a у современных китайцев обнаружен родственный D4h3b-гаплотип, который дивергировал от общего D4h3-предка ~18.3 тыс. лет, а эволюционный возраст самой D4h3a составляет ~13 тыс. лет (Behar et al., 2012). Примечательно также, что во всех случаях (кроме X2a) американские гаплогруппы мтДНК происходят от восточноазиатских предков в составе гаплогрупп A, B, C и D, распространенных преимущественно в Восточной Азии. Между тем ареал гаплогруппы X

находится в Западной Евразии и поэтому, по всей видимости, возникновение гаплогруппы X2a у берингийцев (и тем самым у предков америндов) произошло на основе генофонда их верхнепалеолитических предков, родственных населению Западной Евразии. Это следует из палеогеномных данных, показавших, что популяции Сибири и Восточной Европы эпохи верхнего палеолита (во временном диапазоне от 18 до 45.5 тыс. лет назад) характеризовались примерно одинаковым набором гаплогрупп мтДНК западноевразийского происхождения (например, гаплогруппы N*, U*, U2, U8c, R1b) (Raghavan et al., 2014; Sikora et al., 2017, 2019; Yu et al., 2020). Таким образом, не исключено, что в генофонде этого древнейшего населения были распространены и X-линии мтДНК, на основе которых сформировалась гаплогруппа X2a. Ее возраст составляет ~13 тыс. лет (Behar et al., 2012), а ареал ограничен лишь северо-западом Северной Америки (Hooshiar Kashani et al., 2012).

Аналогичные географическое распространение и эволюционный возраст (~14 тыс. лет) имеет гаплогруппа C4c (Hooshiar Kashani et al., 2012; Achilli et al., 2013). Это, видимо, свидетельствует о том, что носители гаплогрупп X2a и C4c были одними из последних берингийцев, заселивших Северную Америку. Примерно в это же время, но по тихоокеанскому побережью, предположительно, распространилась на юг Америки гаплогруппа D4h3a (Perego et al., 2009). Таким образом, результаты исследований полиморфизма мтДНК указывают на возможность использования обоих путей (и «канадского коридора», и тихоокеанского побережья Америки) в процессе заселения Америки.

Результаты исследований изменчивости Y-хромосомы также показали, что мужской генофонд американских индейцев характеризуется небольшим набором генетических линий – это гаплогруппы Q-M3, Q-M848 и Q-Z780, распространенные повсеместно у индейцев Америки, а также более редкие гаплогруппы C-P39 и Q-Y4276, характерные для североамериканских индейцев, и гаплогруппа C-MPB373, обнаруженная у индейцев Южной Америки (Pinotti et al., 2019; Colombo et al., 2022). Эволюционный возраст этих Y-гаплогрупп находится в диапазоне от 15.0 до 21.6 тыс. лет, что говорит о том, что они сформировались в Берингии. В пользу этой гипотезы свидетельствует обнаружение в популяциях Северо-Западной Европы (у норвежцев, шведов, англичан) редкой гаплогруппы Q-L804, родственной американской гаплогруппе Q-M3. Поскольку время дивергенции между ними составляет ~17.3 тыс. лет, то предполагается, что миграции из Берингии происходили не только в сторону Америки, но и в направлении Европы (Pinotti et al., 2019).

Необходимо отметить, что и по результатам исследований полиморфизма мтДНК очень редкие гаплогруппы C1e и C1f, родственные американским C1-гаплогруппам (C1b, C1c и C1d), были зарегистрированы у исландцев, а также у мезолитического населения Карелии (Южный Олений остров) (Ebenesersdóttir et al., 2011; Der Sarkisian et al., 2014). Таким образом, эти данные позволяют считать, что в Берингии произошла не краткая остановка мигрировавших с юга популяций, а действительно, в течение долгого времени там формировалось население

со своими генетическими особенностями и уникальными гаплогруппами мтДНК и Y-хромосомы.

Вопрос о длительности существования берингийской популяции также представляет большой интерес и периодически изучается. В одном из первых генетических исследований этой проблемы был сделан вывод о том, что берингийская популяция существовала довольно долгое время – ~15 тыс. лет, если отталкиваться от первых находок останков *Homo sapiens* в азиатской части Арктики ~30 тыс. лет назад и до того момента, когда произошла экспансия берингийцев в Америку, т. е. ~15 тыс. лет назад, по генетическим данным (Tamm et al., 2007). M. Raghavan с коллегами (2015), основываясь на результатах палеогеномного исследования, показали, что верхней границей дивергенции между предками америндов и восточных азиатов нужно считать отметку в ~23 тыс. лет. В таком случае изоляционный период в Берингии (до момента ухода в Америку 15 тыс. лет назад) составлял ~8 тыс. лет. Оценки длительности «берингийской стоянки», полученные с помощью анализа древних митогеномов, продемонстрировали, что с учетом различного рода неопределенностей период изоляции популяции в Берингии мог составлять от 2.4 до 9.0 тыс. лет (Llamas et al., 2016).

Столь длительное пребывание в Берингии предполагает, что ее население было достаточно большим по численности и подразделенным внутри этой территории (Hoffecker et al., 2016; Moreno-Mayar et al., 2018a). Предполагается, что западную часть Берингии (Чукотка) населяли палеосибирские популяции, в Восточной Берингии (Аляска и Юкон) на юге обитали предки америндов, а на севере – отдельная группа древних берингийцев, которые исчезли или были поглощены северными племенами американских индейцев (Moreno-Mayar et al., 2018a; Sikora et al., 2019; Willerslev, Meltzer, 2021). Обе эти группы древнего населения Восточной Берингии были очень близкими по происхождению, поскольку у древних берингийцев выявлены типичные для америндов митохондриальные гаплогруппы C1b и B2 (Tackney et al., 2015; Moreno-Mayar et al., 2018b). Причем в настоящее время эти гаплогруппы характерны в большей степени для населения более южных районов Америки, однако в прошлом они присутствовали на севере Восточной Берингии, что подтверждает гипотезу о «берингийской стоянке» (Tackney et al., 2015; Moreno-Mayar et al., 2018a).

Не исключено, что во время ледникового максимума южная часть Берингии представляла собой рефугиум, характеризовалась довольно мягким климатом, богатой биотой и потому была вполне пригодна для проживания древних людей (Hoffecker et al., 2016; Sikora et al., 2019). Согласно результатам моделирования палеогеномных данных, дивергенция между палеосибирским населением и популяцией, давшей начало берингийцам, произошла ~24 тыс. лет назад, но верхнепалеолитический генетический компонент обе эти популяции получили ~20 тыс. лет назад (у берингийцев его доля составила ~18 %) (Sikora et al., 2019). Таким образом, предполагается, что во время последнего ледникового максимума на территории Берингии сохранялось древнейшее верхнепалеолитическое население, а при взаимодействии с пришлыми группами, родственными населению Восточной Азии, ~20 тыс. лет

назад началось формирование берингийцев, включая предков америндов (Sikora et al., 2019). При таком сценарии время существования относительно изолированной берингийской популяции оценивается в ~5 тыс. лет.

Исследование полиморфизма Y-хромосомы у коренного населения Америки также показало, что длительность «берингийской стоянки» могла и не превышать 4.6 тыс. лет (Pinotti et al., 2019). Следовательно, результаты геномных исследований позволяют считать, что адаптация к условиям Арктики укрывшегося на территории Берингии древнего населения могла занять несколько тысячелетий.

Адаптивный отбор у предков американских индейцев

По данным некоторых генетических исследований, считается, что в геномах коренного населения Америки могут присутствовать сигналы адаптации к условиям жизни в Арктике, возникшие еще на берингийском этапе формирования предков американских индейцев, который, как отмечалось выше, мог занять длительный промежуток времени (Ruiz-Pesini et al., 2004; Amorim et al., 2017). В недавнем исследовании геномного полиморфизма в различных континентальных группах современного населения мира было показано, что у коренных американцев практически зафиксированы в геномах не менее 20424 вариантов, возникших, предположительно, еще в Берингии (Niedbalski, Long, 2022). По величине это сопоставимо с числом генетических вариантов, отличающих африканцев от неафриканцев. В десятки раз меньше наблюдается генетических вариантов, специфичных для населения Евразии, при этом у европейцев подобные маркеры, показывающие фиксированные генетические различия между географическими группами популяций, вообще не обнаружены, что свидетельствует о достаточно интенсивных межэтнических контактах внутри Евразии (Niedbalski, Long, 2022).

Исследование влияния адаптивного отбора на генетический профиль американских индейцев обнаружило, что появление американо-специфичных генетических вариантов может быть связано в функциональном отношении с различными метаболическими путями, однако наиболее важные из них ассоциируются с процессами продукции меланина в коже, волосах и глазах, а также с функционированием сердечно-сосудистой системы (Niedbalski, Long, 2022).

Необходимо отметить, однако, что наиболее отчетливые следы адаптации к суровым условиям жизни на Крайнем Севере найдены не у американских индейцев, а в генофондах эскимосского и палеоазиатского населения. Эти популяции также формировались в азиатской и американской частях Арктики на протяжении последних 5–6 тыс. лет (Flegontov et al., 2019; Willerslev, Meltzer, 2021) и, таким образом, периоды их адаптации вполне сопоставимы во времени с берингийской популяцией. Однако берингийцы в последующие 15 тыс. лет после изоляции стали осваивать более южные территории Америки, в связи с чем неизвестно, насколько сохранились в генофондах современных американских индейцев те самые следы адаптации их берингийских предков к условиям Арктики (Adhikari et al., 2019).

В ряде исследований современных и древних популяций Крайнего Севера Азии и Америки обнаружены свидетельства генетической и физиологической адаптации предков эскимосов и палеоазиатов к низким температурам и «арктической» диете, основанной на преимущественном потреблении продуктов морского зверобойного промысла, богатых полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) (Cardona et al., 2014; Clemente et al., 2014; Fumagalli et al., 2015).

Один из наиболее ярких примеров генетических маркеров, связанных с диетой, – «арктический» вариант гена *CPT1A* (rs80356779-A) (Clemente et al., 2014; Малярчук, 2020). Известно, что «арктический» вариант с высокой частотой распространен в современных популяциях эскимосов, чукчей, коряков и других народов Охотоморского региона, хозяйственный уклад которых связан с морским зверобойным промыслом (Малярчук и др., 2016). Согласно палеогеномным данным, самые ранние находки «арктического» варианта гена *CPT1A* обнаружены у гренландских и канадских палеоэскимосов (4 тыс. лет назад), представителей токаревской культуры Северного Приохотья (3 тыс. лет назад) и носителей культуры позднего дзёмона острова Хоккайдо (3.5–3.8 тыс. лет назад). Появление «арктического» варианта гена *CPT1A*, по всей видимости, является приспособительной реакцией аборигенов Крайнего Севера к «арктической» диете, для которой характерны выраженный избыток липидов и белков и дефицит углеводов.

Кроме этого, в популяциях коренного населения Северо-Востока Азии получили высокую распространенность варианты генетического полиморфизма, связанные с метаболизмом углеводов. Так, у эскимосов, чукчей и коряков обнаружена максимальная частота делеции гена панкреатической амилазы *AMY2A* (частота 52 %), необходимой для расщепления крахмала; у ~30 % представителей коренного населения Северо-Востока Азии этот ген отсутствует (Inchley et al., 2016). Высокая распространенность делеции гена *AMY2A* на Северо-Востоке Азии может объясняться дефицитом крахмала и дисахаридов в традиционном рационе питания коренного населения в прошлом. Дефицитом олигосахаридов можно объяснить и высокую распространенность среди коренного населения Крайнего Севера Азии и Америки неактивного гена сахаразы-изомальтазы (гена *SI*) (Malyarchuk et al., 2017; Pedersen et al., 2017). Кроме этого, у гренландских эскимосов были выявлены связанные с гомеостазом глюкозы мутации в генах *TBC1D4* и *ADCY3*, которые повышают риск ожирения и диабета 2-го типа (Moltke et al., 2014; Grarup et al., 2018).

Таким образом, генетические изменения, произошедшие в прошлом в результате адаптации к экстремальным условиям жизни, в современных условиях, когда в рационах питания коренного населения Крайнего Севера нет дефицита углеводов, становятся вредными, так как повышают риск развития метаболических и других заболеваний.

Интересно, что в ряде случаев адаптивные изменения в генофондах эскимосов и палеоазиатов обусловлены несинонимичными заменами с высокими индексами патогенности (в генах *CPT1A*, *CRAT*), нонсенс-мутациями,

приводящими к стоп-кодонам или к нарушению сплайсинга (в генах *SI*, *TBC1D4* и *ADCY3*), а также делецией целого гена (как в случае гена *AMY2A*) (Малярчук, Деренко, 2017; Pedersen et al., 2017; Малярчук, 2018). Вероятно, такие достаточно глубокие генетические изменения могли бы сохраниться в генофондах америндов, если бы они адаптировались к условиям Арктики сходным образом, включая весьма специфическую «арктическую» диету.

Существует предположение о том, что поскольку древние жители Берингии мигрировали сначала на субарктическое тихоокеанское побережье, а затем далее на Северо-Запад Америки, то на субарктическом этапе они могли практиковать морской тип хозяйства (Hoffecker et al., 2016; Pedersen et al., 2016; McLaren et al., 2018). Но, видимо, этот этап миграций не отразился в генофондах америндов или же их предки не занимались охотой на морских млекопитающих, а охотились главным образом на представителей мегафауны: мамонтов, бизонов, лошадей и других наземных животных Великой Арктической равнины (Pitulko et al., 2017; Lindgren et al., 2018; Harris et al., 2019). В таком случае считается, что предкам америндов пришлось адаптироваться прежде всего к дефициту витамина D, поскольку в высоких широтах уровень УФ-излучения недостаточен для круглогодичного синтеза холекальциферола D3 в коже, а поступление эргокальциферола D2 зависит от характера питания.

Генетическая адаптация к дефициту витамина D предполагает, что диетические источники этого вещества, доступные арктическим народам (например, морские млекопитающие, рыба, яйца), были скудными или отсутствовали в условиях берингийской тундростепи. Дефицит витамина D в большей степени отражается на здоровье детей, поэтому L.J. Hlusko с коллегами (2018) предположили, что берингийцы адаптировались к недостатку УФ-излучения с помощью замены V370A в рецепторе эктодислазина, кодируемого геном *EDAR*. Эта мутация с высокой частотой распространена в популяциях Восточной и Северной Азии, а также у американских индейцев. Одно из проявлений этой мутации связано с увеличением плотности долей в молочных железах, что способствует повышению количества витамина D в грудном молоке (Hlusko et al., 2018).

Недавнее исследование латиноамериканских популяций показало, что решающую роль в процесс адаптации популяций к условиям Америки внесли гены, связанные энергетическим метаболизмом (Mendoza-Revilla et al., 2022). Неоднократно также отмечалось большое значение в адаптивных процессах генов иммунного ответа, прежде всего генов *HLA*. Причем положительный отбор в этих генах регистрируется в геномах американских индейцев в различные периоды их истории – как после европейской колонизации Америки, привнесшей новые патогены, так и во время первоначального заселения Америки при первой встрече с эндемичными патогенами (Lindo et al., 2016; Mendoza-Revilla et al., 2022).

Кластер генов *FADS*

Гипотеза о влиянии недостатка УФ-излучения в условиях высоких широт на генетические особенности древнего населения Берингии основывается на еще одном аргументе, связанном с адаптивным отбором вариантов поли-

морфизма в генах *FADS* у американских индейцев (Hlusko et al., 2018). Гены десатураз жирных кислот, *FADS1* и *FADS2*, кодируют ферменты, участвующие в биосинтезе ПНЖК из более коротких предшественников (Nakamura, Nara, 2004). Считается, что предковые А-варианты генов *FADS* давали преимущества популяциям людей, потреблявших пищу, богатую липидами и белками (например, верхнепалеолитическому населению Евразии), но позже, в неолите, после возникновения технологий сельского хозяйства более распространенными стали D-варианты, позволяющие с большей скоростью синтезировать ПНЖК из липидов растений (Ameur et al., 2012; Mathieson S., Mathieson I., 2018).

Исследования показали, что гены *FADS* длительное время находились под действием положительного отбора, например в Европе произошло увеличение частоты гаплотипа D от менее 10 % 10 тыс. лет тому назад до 60–75 % в настоящее время (Mathieson, 2020). Однако точные причины повышения частот полиморфных вариантов генов *FADS* в тех или иных регионах мира до сих пор не установлены. Это связано с тем, что гены *FADS* являются высокоплейотропными. Для вариантов генов *FADS1* и *FADS2* обнаружены ассоциативные связи с липидами и другими метаболитами крови, различными фенотипами клеток крови, что указывает на связь с функционированием сердечно-сосудистой системы (Draisma et al., 2015). Кроме этого, метаболический баланс в отношении ПНЖК и других липидов очень важен для функционирования мозга, в котором происходит активная экспрессия гена *FADS1* (Mathieson et al., 2020).

Считается, что возникновение гаплотипа D не только могло быть связано с необходимостью повышения эффективности синтеза ПНЖК в условиях их дефицита в пище (например, в Африке, где частота D-гаплотипа до сих пор высока), но и способствовало также увеличению размеров головного мозга (Ameur et al., 2012). Кроме этого, установлено, что у гренландских эскимосов гены *FADS* задействованы в процессах адаптации к холоду, поскольку обнаружены связи между вариантами полиморфизма генов и распределением жира по телу, ростом, а также предполагается участие генов *FADS* в формировании предшественников гормонов роста (Fumagalli et al., 2015).

Популяционно-генетические исследования выявили, что предковый гаплотип А намного чаще встречается среди коренного населения Сибири и Америки (Amorim et al., 2017; Hsieh et al., 2017; Ye et al., 2017; Малайчук, Деренко, 2018). Обнаружено также, что у гренландских эскимосов и американских индейцев гены *FADS1* и *FADS2* находятся под действием положительного отбора, который способствовал почти полной фиксации гаплотипа А в этих популяциях (Fumagalli et al., 2015; Amorim et al., 2017). Между тем в ряде других исследований арктических популяций Сибири (эскимосов, чукчей, коряков, нганасан, якутов) и Северной Америки (эскимосы) действие отбора на гены *FADS1* и *FADS2* не выявлено (Cardona et al., 2014; Hsieh et al., 2017; Reynolds et al., 2019).

Тем не менее существует гипотеза о том, что изначально сигнал положительного отбора в генах *FADS1* и *FADS2* возник у древнего населения Берингии в связи с необходимостью адаптироваться к холоду и ограниченными

пищевым ресурсам, предоставленным Арктикой (Amorim et al., 2017). Предполагается, что возникшие таким образом адаптивные генетические варианты сохранились в генофондах америндов и эскимосов. Однако за действие отбора у аборигенов Арктики/Америки и у европейцев ответственны разные комбинации вариантов полиморфизма в генах *FADS* (Fumagalli et al., 2015; Amorim et al., 2017; Ye et al., 2017; Mathieson, 2020). Это может быть обусловлено различными причинами отбора вариантов полиморфизма генов *FADS* в популяциях. У европейцев – это сдвиг в сторону растительной диеты в неолите, вследствие чего более благоприятными оказались D-гаплотипы с повышенной десатуразной активностью, а у предков эскимосов – это возникновение специфической «арктической» диеты с очень высоким содержанием ПНЖК, вследствие чего более предпочтительным оказалось поддержание максимальной частоты вариантов гаплотипа А. Возможно, что такого рода варианты генов *FADS* у эскимосов обладают еще более низкой десатуразной активностью (Mathieson, 2020).

Проведенный недавно анализ полиморфизма генов *FADS* у современного и древнего населения продемонстрировал, что распространение гаплотипа А произошло под действием отбора еще у верхнепалеолитического населения Евразии, и поэтому в генофонде древних берингийцев этот гаплотип мог быть зафиксирован вполне случайно под действием дрейфа генов (Harris et al., 2019; Mathieson, 2020). Таким образом, адаптивные изменения генов *FADS* у предков америндов поставлены под сомнение, более вероятно гипотеза о том, что в генофондах американских индейцев сохраняются гаплотипы *FADS*, унаследованные от верхнепалеолитического населения Евразии.

Ген *ACTN3*

Согласно литературным данным, еще один пример селективных преимуществ, полученных американскими индейцами от древнего населения Берингии, может быть связан с адаптивными изменениями гена *ACTN3* (Amorim et al., 2015). Этот ген кодирует белок α -актинин-3, экспрессирующийся исключительно в быстросокращающихся волокнах скелетных мышц. Из полиморфных локусов гена *ACTN3* наиболее изучен rs1815739, мутация в котором приводит к терминации синтеза белка в аминокислотной позиции 577 экзона 16 (замена R577X) (North et al., 1999). Это приводит к дефициту α -актинина-3 в быстросокращающихся мышечных волокнах, что, в свою очередь, может стать причиной снижения скоростно-силовых показателей физической работоспособности человека (Alfred et al., 2011). Генетические исследования продемонстрировали, что частота аллеля 577X повышается по мере удаления от Африки на север Евразии и достигает максимума в популяциях Америки (Amorim et al., 2015). Предполагается, что распространению этой мутации способствовали такие преимущества, как повышение выносливости и улучшение защиты от холода, которые дает аллель 577X (Bramble, Lieberman, 2004; Wyckelsma et al., 2021).

Недавние физиологические и метаболомные исследования показали, что носители генотипа 577XX гораздо лучше переносят холод в сравнении с 577RR-индивиду-

мами (Wuyckelsma et al., 2021), что может свидетельствовать в пользу гипотезы об отборе X-аллеля гена *ACTN3* еще на начальном этапе освоения человеком просторов Евразии (Amorim et al., 2015). В соответствии с этой гипотезой повышенная частота аллеля *577X* в некоторых популяциях человека могла быть связана с отбором, направленным на увеличение эффективности метаболизма и способствующим динамическим видам деятельности (например, длительной охоте, а в спорте – марафону, плаванию, велогонке).

Наличие высокой частоты аллеля *577X* у американских индейцев предполагает, что и в древности этот аллель был широко распространен у предкового по отношению к америндам населения Берингии. Однако результаты анализа распространенности полиморфных вариантов локуса rs1815739 у коренного населения Северо-Востока Сибири (у чукчей, коряков и эвенов) показали, что на Северо-Востоке наблюдаются отнюдь не самые высокие частоты аллеля *577X* и генотипа *577XX* в Евразии. Если на Северо-Востоке Сибири частота аллеля *577X* составляет ~36 % (Malyarchuk et al., 2018), то в популяциях Южной Азии и у индейцев Америки зарегистрированы максимальные частоты этого генетического варианта – более 60 %, по данным базы dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp).

Недавний анализ географического распределения аллелей локуса rs1815739 у современного и древнего населения планеты выявил, что частота аллеля *577X* в популяциях не коррелирует ни с географической широтой, ни с температурой (Mörseburg et al., 2022). Ни один из статистических тестов, использованных в этой работе, не обнаружил доказательств действия положительного отбора для аллеля *577X* в высоких широтах. Таким образом, значительная распространенность этого генетического варианта в популяциях американских индейцев более всего согласуется с эффектом дрейфа генов, возможно, случившегося на стадии низкой численности предковой популяции еще в Берингии. Не исключено, однако, что увеличению частоты аллеля *577X* у предков америндов способствовали преимущества, которые дает этот генетический вариант, а именно – повышение выносливости и устойчивости к холоду.

Заключение

Результаты генетических исследований современного и древнего населения Евразии и Америки достаточно убедительно продемонстрировали, что роль Берингии в заселении американских материков очень высока. На сегодняшний день получены вполне надежные оценки времени дивергенции между предковыми генетическими линиями, которые привели к формированию различных групп населения Северо-Восточной Азии и Америки. Наиболее вероятным представляется сценарий, предполагающий, что в период последнего ледникового максимума на территории Берингии в течение нескольких тысячелетий (20–15 тыс. лет назад) сохранялась популяция, давшая начало предкам американских индейцев. Считается, что это была относительно небольшая (от нескольких сотен до нескольких тысяч человек (Fagundes et al., 2018)) группа людей, хорошо адаптированных к условиям жизни в высоких широтах и холодном климате, что подтверждается

результатами геномных исследований популяций современных американских индейцев.

Возможное проявление адаптации к условиям Арктики на геномном уровне ассоциируется с различными метаболическими путями – процессами синтеза меланина, функционированием сердечно-сосудистой системы, энергетическим обменом и генами иммунного ответа (Mendoza-Revilla et al., 2022; Niedbalski, Long, 2022). Предполагается также, что наблюдаемое у америндов ослабление отрицательного отбора в ряде белок-кодирующих генов также связано с берингийским этапом адаптации популяций (Niedbalski, Long, 2022). Однако до сих пор неясно, насколько могли сохраниться подобные адаптивные сигналы, учитывая последующий после «берингийской стоянки» примерно 15-тысячелетний период освоения Америки предками америндов (Adhikari et al., 2019).

Очевидно, что ответы на такие вопросы могут быть даны с помощью анализа палеогеномных данных, однако с территории Берингии во времена ее существования останков древних людей обнаружено очень мало. Получить некоторые представления о генетических особенностях населения Берингии можно пока только по одному геному потомка восточных берингийцев (11.5 тыс. лет назад, участок Upward Sun River, Аляска) (Moreno-Mayar et al., 2018a). Таким образом, исследования роли Берингии в формировании предков американских индейцев сохраняют свою актуальность и продолжаются.

Список литературы / References

- Мальярчук Б.А. Долговременные ген-средовые взаимодействия и генетика нарушений метаболизма в популяциях коренного населения Северо-Востока Азии. *Экол. генетика*. 2018;16(2): 30-35. DOI 10.17816/ecogen16230-35.
- [Malyarchuk B.A. Long-term gene-environment interactions and genetics of metabolic disorders in aboriginal populations of Northeast Asia. *Ekologicheskaya Genetika = Ecological Genetics*. 2018; 16(2):30-35. DOI 10.17816/ecogen16230-35. (in Russian)]
- Мальярчук Б.А. Генетические маркеры о распространении древних морских охотников в Приохотье. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(5):539-544. DOI 10.18699/VJ20.646.
- [Malyarchuk B.A. Genetic markers on the distribution of ancient marine hunters in Priokhotye. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(5):539-544. DOI 10.18699/VJ20.646. (in Russian)]
- Мальярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм генов карнитин-ацилтрансфераз у коренного населения Сибири. *Экол. генетика*. 2017;15(4):13-18. DOI 10.17816/ecogen15413-18.
- [Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Polymorphism of the genes encoding for the carnitine acyltransferases in native populations of Siberia. *Ekologicheskaya Genetika = Ecological Genetics*. 2017; 15(4):13-18. DOI 10.17816/ecogen15413-18. (in Russian)]
- Мальярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм генов метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (*FADS1* и *FADS2*) у коренного населения Сибири. *Вестн. Северо-Восточного научного центра ДВО РАН*. 2018;3:106-111.
- [Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Polymorphism of genes of polyunsaturated fatty acids metabolism (*FADS1* and *FADS2*) in aboriginal populations of Siberia. *Vestnik Severo-Vostochnogo Nauchnogo Tsentra DVO RAN = The Bulletin of the North-East Scientific Center*. 2018;3:106-111. (in Russian)]
- Мальярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н. Распространенность арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016;20(5):571-575. DOI 10.18699/VJ16.130.

- [Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A., Litvinov A.N. Distribution of the arctic variant of the *CPT1A* gene in indigenous populations of Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(5):571-575. DOI 10.18699/VJ16.130. (in Russian)]
- Achilli A., Perego U.A., Lancioni H., Olivieri A., Gandini F., Hooshiar Kashani B., Battaglia V., Grugni V., Angerhofer N., Rogers M.P., Herrera R.J., Woodward S.R., Labuda D., Smith D.G., Cybulski J.S., Semino O., Malhi R.S., Torroni A. Reconciling migration models to the Americas with the variation of North American native mitogenomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110(35):14308-14313. DOI 10.1073/pnas.1306290110.
- Adhikari K., Mendoza-Revilla J., Sohail A., Fuentes-Guajardo M., Lampert J., Chacón-Duque J.C., Hurtado M., Villegas V., Granja V., Acuña-Alonzo V., Jaramillo C., Arias W., Lozano R.B., Everardo P., Gómez-Valdés J., Villamil-Ramírez H., Silva de Cerqueira C.C., Hunemeier T., Ramallo V., Schuler-Faccini L., Salzano F.M., Gonzalez-José R., Bortolini M.C., Canizales-Quinteros S., Gallo C., Poletti G., Bedoya G., Rothhammer F., Tobin D.J., Fumagalli M., Balding D., Ruiz-Linares A. A GWAS in Latin Americans highlights the convergent evolution of lighter skin pigmentation in Eurasia. *Nat. Commun.* 2019;10(1):358. DOI 10.1038/s41467-018-08147-0.
- Alfred T., Ben-Shlomo Y., Cooper R., Hardy R., Cooper C., Deary I.J., Gunnell D., Harris S.E., Kumari M., Martin R.M., Moran C.N., Pitsiladis Y.P., Ring S.M., Sayer A.A., Smith G.D., Starr J.M., Kuh D., Day I.N., HALCyon study team. *ACTN3* genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. *Hum. Mutat.* 2011; 32(9):1008-1018.
- Ameur A., Enroth S., Johansson A., Zabolli G., Igl W., Johansson A.C., Rivas M.A., Daly M.J., Schmitz G., Hicks A.A., Meitinger T., Feuk L., van Duijn C., Oostra B., Pramstaller P.P., Rudan I., Wright A.F., Wilson J.F., Campbell H., Gyllenstein U. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;90(5):809-820. DOI 10.1016/j.ajhg.2012.03.014.
- Amorim C.E., Acuña-Alonzo V., Salzano F.M., Bortolini M.C., Hünemeier T. Differing 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.
- Amorim C.E., Nunes K., Meyer D., Comas D., Bortolini M.C., Salzano F.M., Hünemeier T. Genetic signature of natural selection in first Americans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017;114(9):2195-2199. DOI 10.1073/pnas.1620541114.
- Batchelor C.L., Margold M., Krapp M., Murton D.K., Dalton A.S., Gibbard P.L., Stokes C.R., Murton J.B., Manica A. The configuration of Northern Hemisphere ice sheets through the Quaternary. *Nat. Commun.* 2019;10(1):3713. DOI 10.1038/s41467-019-11601-2.
- Behar D.M., van Oven M., Rosset S., Metspalu M., Loogväli E.L., Silva N.M., Kivisild T., Torroni A., Villems R. A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;90(4):675-684. DOI 10.1016/j.ajhg.2012.03.002.
- Bramble D.M., Lieberman D.E. Endurance running and the evolution of *Homo*. *Nature*. 2004;432(7015):345-352. DOI 10.1038/nature03052.
- Cardona A., Pagani L., Antão T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., Yngvadottir B., Shwe M.T.T., Wee J., Romero I.G., Raj S., Metspalu M., Villems R., Willerslev E., Tyler-Smith C., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Kivisild T. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. *PLoS One*. 2014;9(5):e98076. DOI 10.1371/journal.pone.0098076.
- Clark J., Carlson A.E., Reyes A.V., Carlson E.C.B., Guillaume L., Milne G.A., Tarasov L., Caffee M., Wilcken K., Rood D.H. The age of the opening of the Ice-Free Corridor and implications for the peopling of the Americas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2022;119(14): e2118558119. DOI 10.1073/pnas.2118558119.
- Clemente F.J., Cardona A., Inchley C.E., Peter B.M., Jacobs G., Pagani L., Lawson D.J., Antão T., Vicente M., Mitt M., DeGiorgio M., Faltyskova Z., Xue Y., Ayub Q., Szpak M., Mägi R., Eriksson A., Manica A., Raghavan M., Rasmussen M., Rasmussen S., Willerslev E., Vidal-Puig A., Tyler-Smith C., Villems R., Nielsen R., Metspalu M., Malyarchuk B., Derenko M., Kivisild T. A selective sweep on a deleterious mutation in *CPT1A* in Arctic populations. *Am. J. Hum. Genet.* 2014;95(5):584-589. DOI 10.1016/j.ajhg.2014.09.016.
- Colombo G., Traverso L., Mazzocchi L., Grugni V., Rambaldi Migliore N., Capodiferro M.R., Lombardo G., Flores R., Karmin M., Rootsi S., Ferretti L., Olivieri A., Torroni A., Martiniano R., Achilli A., Raveane A., Semino O. Overview of the Americas' first peopling from a patrilineal perspective: new evidence from the Southern continent. *Genes*. 2022;13(2):220. DOI 10.3390/genes13020220.
- Der Sarkissian C., Brotherton P., Balanovsky O., Templeton J.E.L., Llamas B., Soubrier J., Moiseyev V., Khartanovich V., Cooper A., Haak W., The Genographic Consortium. Mitochondrial genome sequencing in Mesolithic North East Europe unearths a new sub-clade within the broadly distributed human haplogroup C1. *PLoS One*. 2014;9(2):e87612. DOI 10.1371/journal.pone.0087612.
- Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G., Perkova M., Litvinov A., Grzybowski T., Dambueva I., Skonieczna K., Rogalla U., Tsybovsky I., Zakharov I. Western Eurasian ancestry in modern Siberians based on mitogenomic data. *BMC Evol. Biol.* 2014;14:217. DOI 10.1186/s12862-014-0217-9.
- Derenko M., Malyarchuk B., Grzybowski T., Denisova G., Rogalla U., Perkova M., Dambueva I., Zakharov I. Origin and post-glacial dispersal of mitochondrial DNA haplogroups C and D in northern Asia. *PLoS One*. 2010;5(12):e15214. DOI 10.1371/journal.pone.0015214.
- Draisma H.H.M., Pool R., Kobl M., Jansen R., Petersen A.K., Vaarhorst A.A.M., Yet I., Haller T., Demirkan A., Esko T., Zhu G., Böhringer S., Beekman M., van Klinken J.B., Römisch-Margl W., Pohn C., Adamski J., de Craen A.J.M., van Leeuwen E.M., Amin N., Dharuri H., Westra H.J., Franke L., de Geus E.J.C., Hottenga J.J., Willemsen G., Henders A.K., Montgomery G.W., Nyholt D.R., Whitfield J.B., Penninx B.W., Spector T.D., Metspalu A., Slagboom P.E., van Dijk K.W., 't Hoen P.A.C., Strauch K., Martin N.G., van Ommen G.B., Illig T., Bell J.T., Mangino M., Suhre K., McCarthy M.I., Gieger C., Isaacs A., van Duijn C.M., Boomsma D.I. Genome-wide association study identifies novel genetic variants contributing to variation in blood metabolite levels. *Nat. Commun.* 2015;6:7208. DOI 10.1038/ncomms8208.
- Duggan A.T., Whitten M., Wiebe V., Crawford M., Butthof A., Spitsyn V., Makarov S., Novgorodov I., Osakovsky V., Pakendorf B. Investigating the prehistory of Tungusic peoples of Siberia and the Amur-Ussuri region with complete mtDNA genome sequences and Y-chromosomal markers. *PLoS One*. 2013;8(12):e83570. DOI 10.1371/journal.pone.0083570.
- Ebenesersdóttir S.S., Sigurðsson A., Sánchez-Quinto F., Lalueva-Fox C., Stefánsson K., Helgason A. A new subclade of mtDNA haplogroup C1 found in Icelanders: evidence of pre-Columbian contact? *Am. J. Phys. Anthropol.* 2011;144(1):92-99. DOI 10.1002/ajpa.21419.
- Fagundes N.J.R., Tagliani-Ribeiro A., Rubicz R., Tarskaia L., Crawford M.H., Salzano F.M., Bonatto S.L. How strong was the bottleneck associated to the peopling of the Americas? New insights from multilocus sequence data. *Genet. Mol. Biol.* 2018;41(Suppl. 1):206-214. DOI 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0087.
- Flegontov P., Altınışık N.E., Changmai P., Rohland N., Mallick S., Adamski N., Bolnick D.A., Broomandkoshbacht N., Candilio F., Culleton B.J., Flegontova O., Friesen T.M., Jeong C., Harper T.K., Keating D., Kennett D.J., Kim A.M., Lamnidis T.C., Lawson A.M., Olalde I., Oppenheimer J., Potter B.A., Raff J., Sattler R.A., Skoglund P., Stewardson K., Vajda E.J., Vasilyev S., Veselovskaya E., Hayes M.G., O'Rourke D.H., Krause J., Pinhasi R., Reich D., Schiffels S. Palaeo-Eskimo genetic ancestry and the peopling of Chukotka and North America. *Nature*. 2019;570(7760):236-240. DOI 10.1038/s41586-019-1251-y.

- Fumagalli M., Moltke I., Grarup N., Racimo F., Bjerregaard P., Jørgensen M.E., Korneliussen T.S., Gerbault P., Skotte L., Linneberg A., Christensen C., Brandslund I., Jørgensen T., Huerta-Sánchez E., Schmidt E.B., Pedersen O., Hansen T., Albrechtsen A., Nielsen R. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*. 2015;349(6254):1343-1347. DOI 10.1126/science.aab2319.
- Grarup N., Moltke I., Andersen M.K., Dalby M., Vitting-Seerup K., Kern T., Mahendran Y., Jørsboe E., Larsen C.V.L., Dahl-Petersen I.K., Gilly A., Suveges D., Dedoussis G., Zeggini E., Pedersen O., Andersson R., Bjerregaard P., Jørgensen M.E., Albrechtsen A., Hansen T. Loss-of-function variants in *ADCY3* increase risk of obesity and type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2018;50(2):172-174. DOI 10.1038/s41588-017-0022-7.
- Harris D.N., Ruczinski I., Yanek L.R., Becker L.C., Becker D.M., Guio H., Cui T., Chilton F.H., Mathias R.A., O'Connor T.D. Evolution of hominin polyunsaturated fatty acid metabolism: from Africa to the New World. *Genome Biol. Evol.* 2019;11(5):1417-1430. DOI 10.1093/gbe/evz071.
- Hlusko L.J., Carlson J.P., Chaplin G., Elias S.A., Hoffecker J.F., Huffman M., Jablonski N.G., Monson T.A., O'Rourke D.H., Pilloud M.A., Scott G.R. Environmental selection during the last ice age on the mother-to-infant transmission of vitamin D and fatty acids through breast milk. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018;115(19):E4426-E4432. DOI 10.1073/pnas.1711788115.
- Hoffecker J.F., Elias S.A., O'Rourke D.H., Scott G.R., Bigelow N.H. Beringia and the global dispersal of modern humans. *Evol. Anthropol.* 2016;25(2):64-78. DOI 10.1002/evan.21478.
- Hooshiar Kashani B., Perego U.A., Olivieri A., Angerhofer N., Gandini F., Carossa V., Lancioni H., Semino O., Woodward S.R., Achilli A., Torroni A. Mitochondrial haplogroup C4c: a rare lineage entering America through the ice-free corridor? *Am. J. Phys. Anthropol.* 2012;147(1):35-39. DOI 10.1002/ajpa.21614.
- Hsieh P., Hallmark B., Watkins J., Karafet T.M., Osipova L.P., Gutenkunst R.N., Hammer M.F. Exome sequencing provides evidence of polygenic adaptation to a fat-rich animal diet in indigenous Siberian populations. *Mol. Biol. Evol.* 2017;34(11):2913-2926. DOI 10.1093/molbev/msx226.
- Inchley C.E., Larbey C.D., Shwan N.A., Pagani L., Saag L., Antão T., Jacobs G., Hudjashov G., Metspalu E., Mitt M., Eichstaedt C.A., Malyarchuk B., Derenko M., Wee J., Abdullah S., Ricaut F.X., Mormina M., Mägi R., Vilems R., Metspalu M., Jones M.K., Armour J.A., Kivisild T. Selective sweep on human amylase genes postdates the split with Neanderthals. *Sci. Rep.* 2016;6:37198. DOI 10.1038/srep37198.
- Kilinc G.M., Kashuba N., Koptekin D., Bergfeldt N., Dönertaş H.M., Rodríguez-Varela R., Shergin D., Ivanov G., Kichigin D., Pestereva K., Volkov D., Mandryka P., Kharinskii A., Tishkin A., Ineshin E., Kovychev E., Stepanov A., Dalén L., Günther T., Kirdök E., Jakobsson M., Somel M., Krzewińska M., Storå J., Götherström A. Human population dynamics and *Yersinia pestis* in ancient northeast Asia. *Sci. Adv.* 2021;7(2):eabc4587. DOI 10.1126/sciadv.abc4587.
- Lesnek A.J., Briner J.P., Lindqvist C., Baichtal J.F., Heaton T.H. Deglaciation of the Pacific coastal corridor directly preceded the human colonization of the Americas. *Sci. Adv.* 2018;4(5):aar5040. DOI 10.1126/sciadv.aar5040.
- Lindgren A., Hugelius G., Kuhry P. Extensive loss of past permafrost carbon but a net accumulation into present-day soils. *Nature*. 2018;560(7717):219-222. DOI 10.1038/s41586-018-0371-0.
- Lindo J., Huerta-Sánchez E., Nakagome S., Rasmussen M., Petzelt B., Mitchell J., Cybulski J.S., Willerslev E., DeGiorgio M., Malhi R.S. A time transect of exomes from a Native American population before and after European contact. *Nat. Commun.* 2016;7:13175. DOI 10.1038/ncomms13175.
- Llamas B., Fehren-Schmitz L., Valverde G., Soubrier J., Mallick S., Rohland N., Nordenfellt S., Valdiosera C., Richards S.M., Rohrlach A., Romero M.I., Espinoza I.F., Cagigao E.T., Jiménez L.W., Makowski K., Reyna I.S., Lory J.M., Torrez J.A., Rivera M.A., Burger R.L., Ceruti M.C., Reinhard J., Wells R.S., Politis G., Santoro C.M., Standen V.G., Smith C., Reich D., Ho S.Y., Cooper A., Haak W. Ancient mitochondrial DNA provides high-resolution time scale of the peopling of the Americas. *Sci. Adv.* 2016;2(4):e1501385. DOI 10.1126/sciadv.1501385.
- Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A. The frequency of inactive sucrase-isomaltase variant in indigenous populations of Northeast Asia. *Russ. J. Genet.* 2017;53(9):1052-1054. DOI 10.1134/S1022795417090095.
- Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A. R577X polymorphism of alpha-actinin-3 in the human populations of Northeastern Asia. *Russ. J. Genet. Appl. Res.* 2018;8(1):59-64. DOI 10.1134/S2079059718010094.
- Malyarchuk B., Derenko M., Denisova G., Maksimov A., Wozniak M., Grzybowski T., Dambueva I., Zakharov I. Ancient links between Siberians and Native Americans revealed by subtyping the Y chromosome haplogroup Q1a. *J. Hum. Genet.* 2011;56(8):583-588. DOI 10.1038/jhg.2011.64.
- Mathieson I. Limited evidence for selection at the *FADS* locus in Native American populations. *Mol. Biol. Evol.* 2020;37(7):2029-2033. DOI 10.1093/molbev/msaa064.
- Mathieson I., Day F.R., Barban N., Tropf F.C., Brazel D.M., eQTLGen Consortium, BIOS Consortium, Vaez A., van Zuydam N., Bitarello B.D., Snieder H., den Hoed M., Ong K.K., Mills M.C., Perry J.R.B. Genome-wide analysis identifies genetic effects on reproductive success and ongoing natural selection at the *FADS* locus. *bioRxiv*. 2020. DOI 10.1101/2020.05.19.104455.
- Mathieson S., Mathieson I. *FADS1* and the timing of human adaptation to agriculture. *Mol. Biol. Evol.* 2018;35(12):2957-2970. DOI 10.1093/molbev/msy180.
- McLaren D., Fedje D., Dyck A., Mackie Q., Gauvreau A., Cohen J. Terminal Pleistocene epoch human footprints from the Pacific coast of Canada. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193522. DOI 10.1371/journal.pone.0193522.
- Mendoza-Revilla J., Chacón-Duque J.C., Fuentes-Guajardo M., Ormond L., Wang K., ... Balding D., Fumagalli M., Adhikari K., Ruiz-Linares A., Hellenthal G. Disentangling signatures of selection before and after European colonization in Latin Americans. *Mol. Biol. Evol.* 2022;39(4):msac076. DOI 10.1093/molbev/msac076.
- Moltke I., Grarup N., Jørgensen M.E., Bjerregaard P., Treebak J.T., Fumagalli M., Korneliussen T.S., Andersen M.A., Nielsen T.S., Krarup N.T., Gjesing A.P., Zierath J.R., Linneberg A., Wu X., Sun G., Jin X., Al-Aama J., Wang J., Borch-Johnsen K., Pedersen O., Nielsen R., Albrechtsen A., Hansen T. A common Greenlandic *TBC1D4* variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014;512(7513):190-193. DOI 10.1038/nature13425.
- Moreno-Mayar J.V., Potter B.A., Vinner L., Steinrücken M., Rasmussen S., Terhorst J., Kamm J.A., Albrechtsen A., Malaspina A.S., Sikora M., Reuther J.D., Irish J.D., Malhi R.S., Orlando L., Song Y.S., Nielsen R., Meltzer D.J., Willerslev E. Terminal Pleistocene Alaskan genome reveals first founding population of Native Americans. *Nature*. 2018a;553(7687):203-207. DOI 10.1038/nature25173.
- Moreno-Mayar J.V., Vinner L., de Barros Damgaard P., de la Fuente C., Chan J., ... Sikora M., Nielsen R., Song Y.S., Meltzer D.J., Willerslev E. Early human dispersals within the Americas. *Science*. 2018b;362(6419):eaav2621. DOI 10.1126/science.aav2621.
- Mörseburg A., Pagani L., Malyarchuk B., Derenko M., Kivisild T. 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. DOI 10.1016/j.ajhg.2022.03.014.
- Nakamura M.T., Nara T.Y. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. *Annu. Rev. Nutr.* 2004;24:345-376. DOI 10.1146/annurev.nutr.24.121803.063211.
- Niedbalski S.D., Long J.C. Novel alleles gained during the Beringian isolation period. *Sci. Rep.* 2022;12(1):4289. DOI 10.1038/s41598-022-08212-1.

- North K.N., Yang N., Wattanasirichaigoon D., Mills M., Eastal S., Beggs A.H. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat. Genet.* 1999;21(4):353-354. DOI 10.1038/7675.
- Pedersen C.T., Lohmueller K.E., Grarup N., Bjerregaard P., Hansen T., Siegismund H.R., Moltke I., Albrechtsen A. The effect of an extreme and prolonged population bottleneck on patterns of deleterious variation: insights from the Greenlandic Inuit. *Genetics.* 2017;205(2):787-801. DOI 10.1534/genetics.116.193821.
- Pedersen M.W., Ruter A., Schweger C., Friebe H., Staff R.A., Kjeldsen K.K., Mendoza M.L., Beaudoin A.B., Zutter C., Larsen N.K., Potter B.A., Nielsen R., Rainville R.A., Orlando L., Meltzer D.J., Kjær K.H., Willerslev E. Postglacial viability and colonization in North America's ice-free corridor. *Nature.* 2016;537(7618):45-49. DOI 10.1038/nature19085.
- Perego U.A., Achilli A., Angerhofer N., Accetturo M., Pala M., Olivieri A., Hooshiar Kashani B., Ritchie K.H., Scozzari R., Kong Q.P., Myres N.M., Salas A., Semino O., Bandelt H.J., Woodward S.R., Torroni A. Distinctive Paleo-Indian migration routes from Beringia marked by two rare mtDNA haplogroups. *Curr. Biol.* 2009;19(1):1-8. DOI 10.1016/j.cub.2008.11.058.
- Pinotti T., Bergström A., Geppert M., Bawn M., Ohasi D., Shi W., Lacerda D.R., Solli A., Norstedt J., Reed K., Dawtry K., González-Andrade F., Paz-Y-Miño C., Revollo S., Cuellar C., Jota M.S., Santos J.E.Jr., Ayub Q., Kivisild T., Sandoval J.R., Fujita R., Xue Y., Roewer L., Santos F.R., Tyler-Smith C. Y chromosome sequences reveal a short Beringian standstill, rapid expansion, and early population structure of Native American founders. *Curr. Biol.* 2019;29(1):149-157.e3. DOI 10.1016/j.cub.2018.11.029.
- Pitulko V.V., Nikolsky P.A., Girya E.Y., Basilyan A.E., Tumskey V.E., Koulakov S.A., Astakhov S.N., Pavlova E.Y., Anisimov M.A. The Yana RHS site: humans in the Arctic before the last glacial maximum. *Science.* 2004;303(5654):52-56. DOI 10.1126/science.1085219.
- Pitulko V., Pavlova E., Nikolskiy P. Revising the archaeological record of the Upper Pleistocene Arctic Siberia: Human dispersal and adaptations in MIS 3 and 2. *Quat. Sci. Rev.* 2017;165:127-148. DOI 10.1016/j.quascirev.2017.04.004.
- Potter B.A., Baichtal J.F., Beaudoin A.B., Fehren-Schmitz L., Haynes C.V., Holliday V.T., Holmes C.E., Ives J.W., Kelly R.L., Llamas B., Malhi R.S., Miller D.S., Reich D., Reuther J.D., Schiffels S., Surovell T.A. Current evidence allows multiple models for the peopling of the Americas. *Sci. Adv.* 2018;4(8):eaat5473. DOI 10.1126/sciadv.aat5473.
- Raghavan M., Skoglund P., Graf K.E., Metspalu M., Albrechtsen A., ... Nielsen R., Jakobsson M., Willerslev E. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature.* 2014;505(7481):87-91. DOI 10.1038/nature12736.
- Raghavan M., Steinrücken M., Harris K., Schiffels S., Rasmussen S., ... Song Y.S., Nielsen R., Willerslev E. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science.* 2015;349(6250):aab3884. DOI 10.1126/science.aab3884.
- Reynolds A.W., Mata-Míguez J., Miró-Herrans A., Briggs-Cloud M., Sylestine A., Barajas-Olmos F., Garcia-Ortiz H., Rzhetskaya M., Orozco L., Raff J.A., Hayes M.G., Bolnick D.A. Comparing signals of natural selection between three Indigenous North American populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116(19):9312-9317. DOI 10.1073/pnas.1819467116.
- Ruiz-Pesini E., Mishmar D., Brandon M., Procaccio V., Wallace D.C. Effects of purifying and adaptive selection on regional variation in human mtDNA. *Science.* 2004;303(5655):223-226. DOI 10.1126/science.1088434.
- Sikora M., Pitulko V., Sousa V.C., Allentoft M.E., Vinner L., ... Meltzer D., Excoffier L., Willerslev E. The population history of north-eastern Siberia since the Pleistocene. *Nature.* 2019;570(7760):182-188. DOI 10.1038/s41586-019-1279-z.
- Sikora M., Seguin-Orlando A., Sousa V.C., Albrechtsen A., Korneliusen T., Ko A., Rasmussen S., Dupanloup I., Nigst P.R., Bosch M.D., Renaud G., Allentoft M.E., Margaryan A., Vasilyev S.V., Veselovskaya E.V., Borutskaya S.B., Deviese T., Comeskey D., Higham T., Manica A., Foley R., Meltzer D.J., Nielsen R., Excoffier L., Mirazon Lahr M., Orlando L., Willerslev E. Ancient genomes show social and reproductive behavior of early Upper Paleolithic foragers. *Science.* 2017;358(6363):659-662. DOI 10.1126/science.aao1807.
- Tackney J.C., Potter B.A., Raff J., Powers M., Watkins W.S., Warner D., Reuther J.D., Irish J.D., O'Rourke D.H. Two contemporaneous mitogenomes from terminal Pleistocene burials in eastern Beringia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015;112(45):13833-13838. DOI 10.1073/pnas.1511903112.
- Tamm E., Kivisild T., Reidla M., Metspalu M., Smith D.G., Mulligan C.J., Bravi C.M., Rickards O., Martinez-Labarga C., Khusnutdinova E.K., Fedorova S.A., Golubenko M.V., Stepanov V.A., Gubina M.A., Zhadanov S.I., Ossipova L.P., Damba L., Voevoda M.I., Dipierri J.E., Vilems R., Malhi R.S. Beringian standstill and spread of Native American founders. *PLoS One.* 2007;2(9):e829. DOI 10.1371/journal.pone.0000829.
- Vasil'ev S.A., Kuzmin Y.V., Orlova L.A., Dementiev V.N. Radiocarbon-based chronology of the Paleolithic in Siberia and its relevance to the peopling of the New World. *Radiocarbon.* 2002;44(2):503-530. DOI 10.1017/S0033822200031878.
- Waters M.R. Late Pleistocene exploration and settlement of the Americas by modern humans. *Science.* 2019;365(138):eaat5447. DOI 10.1126/science.aat5447.
- Willerslev E., Meltzer D.J. Peopling of the Americas as inferred from ancient genomics. *Nature.* 2021;594(7863):356-364. DOI 10.1038/s41586-021-03499-y.
- Wycckelsma V.L., Venckunas T., Houweling P.J., Schlittler M., Lausche V.M., Tiong C.F., Wood H.D., Ivarsson N., Paulauskas H., Eimantas N., Andersson D.C., North K.N., Brazaitis M., Westerblad H. 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. DOI 10.1016/j.ajhg.2021.01.013.
- Ye K., Gao F., Wang D., Bar-Yosef O., Keinan A. Dietary adaptation of *FADS* genes in Europe varied across time and geography. *Nat. Ecol. Evol.* 2017;1:0167. DOI 10.1038/s41559-017-0167.
- Yu H., Spyrou M.A., Karapetian M., Shnaider S., Radzevičiūtė R., Nägele K., Neumann G.U., Penske S., Zech J., Lucas M., LeRoux P., Roberts P., Pavlenok G., Buzhilova A., Posth C., Jeong C., Krause J. Paleolithic to Bronze Age Siberians reveal connections with First Americans and across Eurasia. *Cell.* 2020;181(6):1232-1245.e20. DOI 10.1016/j.cell.2020.04.037.

ORCID IDB.A. Malyarchuk orcid.org/0000-0002-0304-0652**Благодарности.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-18-00319 (<https://rscf.ru/project/22-18-00319/>).**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 03.08.2022. После доработки 15.10.2022. Принята к публикации 15.10.2022.