

doi 10.18699/vjgb-26-07

Особенности полиморфизма гена рецептора тиреоидных гормонов *THRB* у коренного населения Сибири

Б.А. Малярчук , Н.В. Похилиук , Г.А. Денисова , А.Н. Литвинов 

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

 malbor@mail.ru

Аннотация. В процессах адаптации к холоду у человека задействованы гены, входящие в сигнальные пути тиреоидной системы, которыми регулируются термогенез, энергетические затраты и метаболические перестройки. Один из таких генов – *THRB*, кодирующий ядерный рецептор TR β , с которым взаимодействует гормон щитовидной железы – трийодтиронин (Т3). От концентрации комплексов TR β -Т3 зависит активность термогена UCP1, с помощью которого происходит разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях и усиливается производство тепла. Таким образом, рецепторы тиреоидных гормонов играют важную роль в адаптивном термогенезе. В настоящей работе нами впервые проведен анализ опубликованных данных о полиморфизме гена *THRB* в популяциях коренного населения Сибири с целью поиска вариантов полиморфизма, потенциально связанных с адаптацией к холоду. Анализ полиморфизма экзонов и прилегающих некодирующих участков гена *THRB* показал наличие всего одной нуклеотидной замены в белок-кодирующей области (синонимичная замена в локусе rs3752874), все остальные нуклеотидные замены выявлены преимущественно в 3'-нетранслируемых участках и интронах. Анализ распределения гаплотипов гена *THRB* позволил обнаружить два специфичных для коряков гаплотипа, характеризующиеся заменой rs762175401-A. Популяционный скрининг показал, что эта замена распространена среди коряков с частотой 13.8 %, а также присутствует у сибирских эскимосов, хотя в остальных группах населения мира частота замены rs762175401-A не превышает 0.05 % (у японцев и корейцев) или имеет еще более низкие значения (менее 0.02 %). Анализ нуклеотидной последовательности гена *THRB* показывает, что локус rs762175401 находится в 3'-нетранслируемой области в позиции +2 от терминирующего кодона. Вполне вероятно, что эта замена могла привести к изменениям в эффективности терминации трансляции и в случае повышения эффективности терминации способствовала увеличению скорости синтеза белка и, соответственно, концентрации комплексов TR β -Т3. Предполагается, что повышение частоты варианта rs762175401-A у коряков и эскимосов, представляющих древнейшее население Северо-Востока Сибири, обусловлено долговременной адаптацией популяций к холоду.

Ключевые слова: ген *THRB*; популяции человека; Сибирь; адаптация к холоду; тиреоидная система; адаптивный термогенез

Для цитирования: Малярчук Б.А., Похилиук Н.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н. Особенности полиморфизма гена рецептора тиреоидных гормонов *THRB* у коренного населения Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(1):94-100. doi 10.18699/vjgb-26-07

The specific features of the thyroid hormone receptor gene *THRB* polymorphism in indigenous populations of Siberia

B.A. Malyarchuk , N.V. Pokhilyuk , G.A. Denisova , A.N. Litvinov 

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

 malbor@mail.ru

Abstract. In the process of adaptation to cold in humans, genes belonging to the thyroid system signaling pathways that regulate thermogenesis, energy expenditure, and metabolic rearrangements are implicated. One such gene is the *THRB* gene, which encodes the nuclear receptor TR β , with which the thyroid hormone triiodothyronine (T3) interacts. The activity of thermogenin UCP1 is influenced by the concentration of TR β -T3 complexes, which serve to uncouple oxidative phosphorylation in mitochondria, thereby enhancing heat production. Consequently, thyroid hormone receptors have been demonstrated to play a significant role in adaptive thermogenesis. In the present study, we conducted a comprehensive analysis of published data on the *THRB* gene polymorphism in Siberian indigenous populations, with the objective of identifying potential associations between polymorphism variants and adaptation to cold. The analysis of exon and adjacent noncoding regions of the *THRB* gene revealed a single nucleotide substitution in the protein-coding region (synonymous substitution in the locus rs3752874). All other nucleotide substitutions were detected primarily in 3'-untranslated regions and introns. Analysis of the *THRB* haplotype distribution revealed two Koryak-specific haplotypes characterized by the rs762175401-A substitution. The results of population screening

demonstrated that this substitution is prevalent among the Koryak population, with a frequency of 13.8 %, and is also present in the Siberian Eskimo population. However, in other global populations, the frequency of the rs762175401-A substitution does not exceed 0.05 % (in the Japanese and Koreans) or has even lower values (less than 0.02 %). The analysis of the nucleotide sequence of the *THRB* gene indicates that the rs762175401 locus is situated in the 3'-untranslated region at position +2 from the terminating codon. It is plausible that this substitution may have led to alterations in translation termination efficiency. In the case of enhanced termination efficiency, it is conceivable that it contributed to an elevated rate of protein synthesis, thereby resulting in an increase in the concentration of TR β -T3 complexes. The higher frequency of the rs762175401-A variant in the Koryak and Eskimo populations, representing the oldest populations of Northeastern Siberia, is assumed to be due to long-term adaptation of these populations to cold.

Key words: *THRB* gene; human populations; Siberia; cold adaptation; thyroid system; adaptive thermogenesis

For citation: Malyarchuk B.A., Pokhilyuk N.V., Denisova G.A., Litvinov A.N. The specific features of the thyroid hormone receptor gene *THRB* polymorphism in indigenous populations of Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(1):94-100. doi 10.18699/vjgb-26-07

Введение

Физиологические исследования показали, что коренное население Сибири характеризуется повышенной скоростью метаболизма (особенно в зимнее время) и синхронными с характером метаболизма изменениями уровней тиреоидных гормонов (Leonard, 2024). У якутов, коренных жителей одного из самых холодных регионов мира, зимой метаболическая теплопродукция увеличивается в среднем на 6 % (Leonard et al., 2014). Предполагается, что в зимнее время ткани организма (прежде всего, бурая жировая ткань, БЖТ) для повышения теплопродукции гораздо активнее поглощают гормоны щитовидной железы, что приводит к резкому снижению уровней трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в крови (Levy et al., 2013; Nikanorova et al., 2023). Известно, что в БЖТ экспрессируется белок термогенин UCP1 (uncoupling protein-1), с помощью которого происходит разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях и выделения тепла (Bianco, Silva, 1988). В свою очередь, активация UCP1-опосредованного термогенеза обусловлена взаимодействием тиреоидных гормонов с ядерным рецептором TR β : чем больше концентрация комплексов TR β -Т3, тем выше активность UCP1 (Martinez de Mena et al., 2010; Lee et al., 2012; Yau, Yen, 2020; Ma et al., 2023). Таким образом, рецепторы тиреоидных гормонов, по всей видимости, играют важную роль в реализации процессов несократительного термогенеза, связанного с адаптацией к холоду.

К настоящему времени достаточно надежно установлено, что распределение вариантов полиморфизма генов разобщающих белков *UCP1*, *UCP2* и *UCP3* в популяциях человека связано с влиянием ряда природно-климатических факторов: географической широты, высоты над уровнем моря и суровости природных условий (Hancock et al., 2011; Nikanorova et al., 2021, 2022; Козлов и др., 2024).

Полиморфизм гена *THRB*, кодирующего ядерный рецептор TR β , также охарактеризован в различных базах генетических данных (dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), однако специальных публикаций, посвященных анализу распределения полиморфных вариантов этого гена в популяциях человека, нами не обнаружено. Основные публикации, связанные с полиморфизмом гена *THRB*, посвящены поиску генетических вариантов, ассоциированных с синдромом резистентности к гормонам щитовидной железы (Dumitrescu, Refetoff, 2013), риском онко-

логических заболеваний (González-Sancho et al., 2003), регуляцией транскрипции и ремоделированием хроматина (Grøntved et al., 2015).

Таким образом, целью настоящей работы являются характеристика полиморфизма гена *THRB* у коренного населения Сибири и поиск вариантов полиморфизма, потенциально связанных с адаптацией к холоду.

Материалы и методы

Проанализированы опубликованные ранее данные о полноэкзомном полиморфизме в популяциях коренного населения Северо-Восточной Сибири (эскимосы, чукчи, коряки; $N = 25$), Центральной Сибири (эвены, эвенки, якуты; $N = 29$), Южной Сибири (тувинцы, шорцы, алтайцы, буряты; $N = 28$) и Западной Сибири (кеты, ханты, манси, селькупы, ненцы, нганасаны; $N = 20$) – суммарно 102 человека (Pagani et al., 2016). Выполнен анализ полиморфизма всех экзонов и прилегающих к ним некодирующих участков гена *THRB*, расположенного на хромосоме 3 между позициями 24158651 и 24536773. Для выявления гаплотипов из генотипов с неизвестной гаметной фазой применяли алгоритм ELB (Excoffier et al., 2003), реализованный в пакете программ Arlequin 3.5. Для оценки статистической значимости различий в частотах полиморфных вариантов применяли точный тест Фишера. Медианную сеть гаплотипов гена *THRB* конструировали с помощью программы Network 10.2 (www.fluxus-engineering.com). Для сравнительного анализа в работе использовали информацию из баз геномных данных в популяциях человека: dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP), 1000 Genomes (<https://www.internationalgenome.org/>) и gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>).

Проведен популяционный скрининг полиморфизма в локусах rs762175401 (нуклеотидная позиция 3:24164373) и rs72619908 (позиция 3:24164268) гена *THRB*. Нумерация нуклеотидов приводится согласно референтной последовательности генома человека GRCh37.p13 (hg19). Материалом для исследования служила тотальная ДНК, выделенная из цельной крови от представителей коренного населения Северо-Эвенского района Магаданской области: коряков ($N = 98$) и эвенов ($N = 110$). На основании данных анкетирования обследованные коряки и эвены относили себя к указанным этническим группам на протяжении не менее двух-трех поколений.

Нуклеотидную последовательность гена *THRB*, включающую в свой состав локусы rs762175401 и rs72619908, амплифицировали с применением олигонуклеотидных праймеров 5'-GCGCCATTTTGCTGACTCAA-3' и 5'-TCTTCTCTCTCCCGCAGA-3'. Праймеры сконструированы на основе нуклеотидной последовательности гена *THRB* (под номером NC_000003.12 в базе данных GenBank) с помощью программы Primer3 (Untergasser et al., 2012).

Продукты амплификации секвенировали с использованием набора для циклического секвенирования ДНК BrilliantDye™ Terminator Cycle Sequencing kit v3.1 (Нидерланды) и генетического анализатора ABI Prism 3500xL (Applied Biosystems, США). Для выравнивания и анализа нуклеотидных последовательностей использовали пакет программ MEGA5 (Tamura et al., 2011). Частоту аллелей, гетерозиготность и соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга рассчитывали

с помощью пакета программ Arlequin 3.5 (Excoffier, Lischer, 2010).

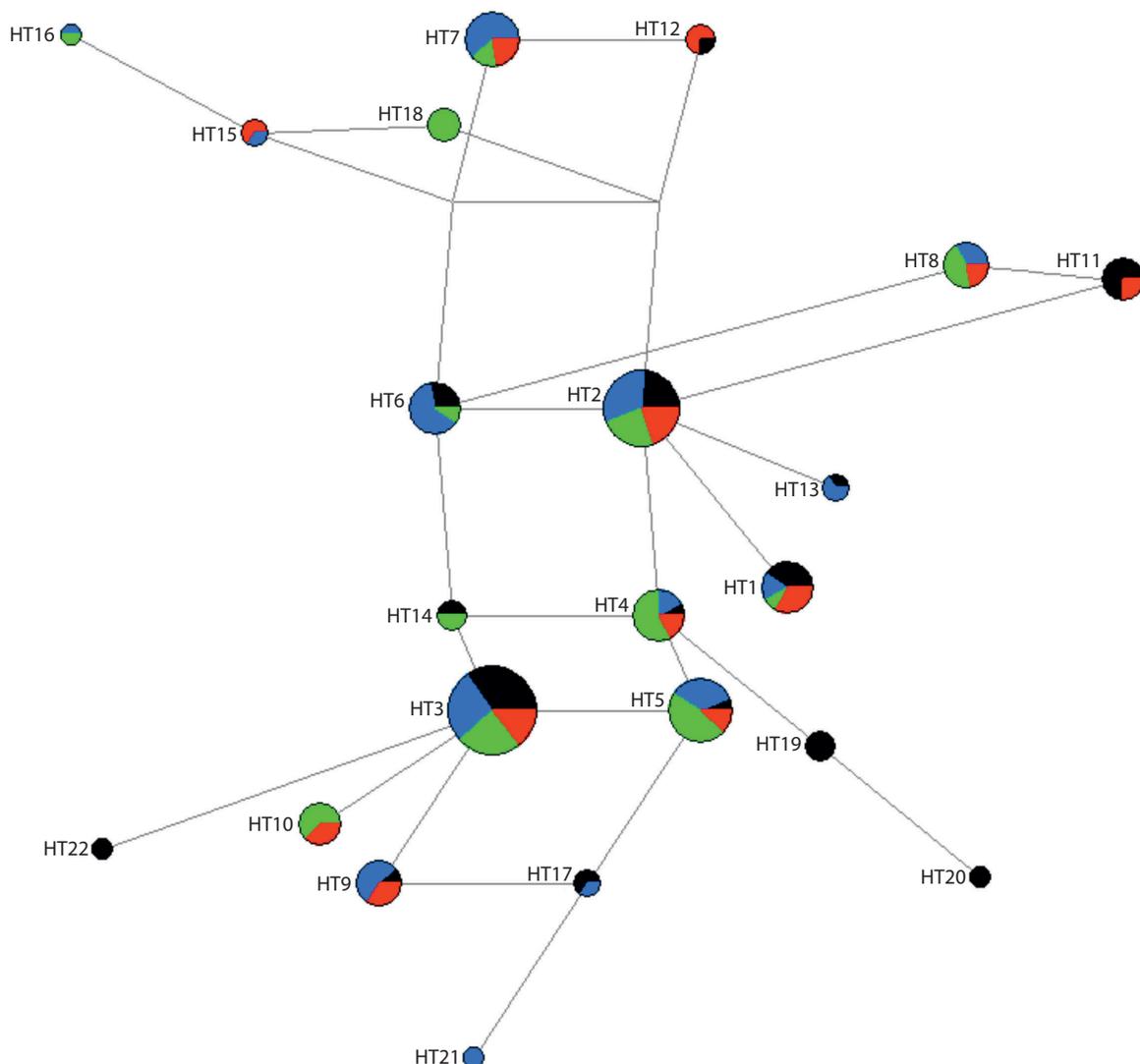
Результаты и обсуждение

Анализ нуклеотидных последовательностей гена *THRB* у 102 представителей различных этнических групп коренного населения Сибири показал наличие полиморфизма в 22 нуклеотидных позициях этого гена (табл. 1). Однако в экзонах обнаружен лишь один вариант полиморфизма – синонимичная замена в локусе rs3752874 (аминокислотная позиция 245). Все остальные полиморфные варианты найдены в некодирующей области (преимущественно в 3'-нетранслируемых участках и интронах гена). Анализ распределения полиморфных вариантов показывает, что только в двух случаях (для rs56204436-А и rs13326381-Т) выявляется сходное распределение частот аллелей в Сибири, Восточной Азии и Европе ($p > 0.05$).

Таблица 1. Частоты вариантов полиморфизма гена *THRB* у коренного населения Сибири, Восточной Азии и Европы

Вариант полиморфизма	Участок	Северо-Восточная Сибирь (N = 25)	Центральная Сибирь (N = 29)	Южная Сибирь (N = 28)	Западная Сибирь (N = 20)	Сибирь (N = 102)	Восточная Азия (N = 1170)	p (Сибирь-Восточная Азия)	Европа (N = 1266)	p (Сибирь-Европа)
rs3752874-A	syn	0.16	0.052	0.107	0.15	0.113	0.056	0.0031	0.149	0.181
rs34833017-G	Интрон	0	0.017	0.161	0.075	0.064	0.006	0	0.191	0.000001
rs13326381-T		0.6	0.397	0.5	0.525	0.5	0.546	0.187	0.472	0.511
rs60502621-C		0	0.017	0.018	0.025	0.015	0.101	0.000002	0.024	0.481
rs58274299-C		0	0.017	0.018	0.025	0.015	0.101	0.000002	0.024	0.481
rs150604595-A		0	0.017	0.018	0.025	0.015	0.101	0.000002	0.024	0.481
rs13090120-C		0.12	0.034	0.054	0.175	0.088	0.012	0	0.113	0.3
rs572372574-C	5'-UTR	0.02	0.069	0	0	0.025	nd	nd	nd	nd
rs75272640-T	3'-UTR	0.12	0.052	0.089	0.15	0.098	0.05	0.0085	0.137	0.134
rs2167116-A		0.06	0.19	0.143	0.225	0.152	0.092	0.0089	0.074	0.0004
rs56204436-A		0.04	0.052	0.107	0.075	0.069	0.046	0.169	0.057	0.53
rs1349265-G		0.54	0.431	0.607	0.375	0.495	0.697	0	0.694	0
rs79270057-T		0.12	0.052	0.089	0.15	0.098	0.05	0.0085	0.139	0.111
rs561918607-T		0.08	0.138	0.018	0.075	0.078	0	0	0.0003	0
rs844107-C		0.52	0.586	0.536	0.65	0.569	0.626	0.114	0.419	0.00005
rs826371-G		0.38	0.397	0.393	0.35	0.382	0.529	0.00007	0.262	0.0004
rs826372-C		0.38	0.397	0.393	0.35	0.382	0.529	0.00007	0.262	0.0004
rs826373-G		0.4	0.534	0.429	0.5	0.466	0.574	0.0032	0.257	0
rs826374-C		0.38	0.397	0.393	0.35	0.382	0.529	0.00007	0.262	0.0004
rs826375-C		0.4	0.534	0.429	0.5	0.466	0.574	0.0032	0.257	0
rs72619908-G		0.02	0.138	0.036	0.15	0.083	0.045	0.024	0	0
rs762175401-A		0.12	0	0	0	0.029	0	0	0.00003	0

Примечание. Данные для населения Восточной Азии и Европы взяты из баз данных 1000 Genomes (<https://www.internationalgenome.org/>) и gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Статистическая значимость различий (p) между частотами вариантов полиморфизма в сравниваемых регионах оценивалась с помощью точного теста Фишера. 3'-UTR и 5'-UTR – 3'- и 5'-нетранслируемые области; syn – синонимичная замена в белок-кодирующем участке; nd – нет данных. Полуужирным шрифтом выделены варианты полиморфизма, для которых в настоящей работе проведен дополнительный популяционный скрининг, а также значения $p > 0.05$ в случаях со сходным распределением частот аллелей в Сибири, Восточной Азии и Европе (для rs56204436-А и rs13326381-Т).



Медианная сеть гаплотипов гена *THRB* у коренного населения Сибири.

Черным цветом отмечены гаплотипы населения Северо-Восточной Сибири, синим – Центральной Сибири, зеленым – Южной Сибири, красным – Западной Сибири.

В большинстве случаев наблюдаются статистически значимые различия по частоте полиморфных вариантов в Сибири в сравнении с Европой и Восточной Азией. По ряду локусов частоты аллелей в сибирских популяциях проявляют большее сходство с европейскими, чем с восточноазиатскими значениями (rs75272640, rs79270057, rs3752874, rs60502621, rs58274299, rs150604595, rs13090120). В трех случаях обнаружены варианты полиморфизма, характерные лишь для сибирских популяций – всех четырех регионов (rs561918607-T) или отдельных популяций (rs572372574-C у чукчей и эвенков и rs762175401-A у эскимосов и коряков) (см. табл. 1).

Для анализа распределения гаплотипов гена *THRB* в популяциях Сибири набор полиморфных локусов нами был редуцирован до 16 (rs75272640, rs2167116, rs56204436, rs1349265, rs79270057, rs561918607, rs844107, rs826371, rs72619908, rs762175401, rs3752874, rs572372574, rs34833017, rs13326381, rs60502621, rs13090120). Это свя-

зано с тем, что ряд локусов, расположенных на небольших расстояниях друг от друга, показывал одинаковые частоты в сибирских, восточноазиатских и европейских выборках и был сцеплен. С помощью алгоритма ELV было выявлено 34 16-локусных гаплотипа (табл. S1 Приложения)¹. Для дальнейшего анализа филогенетических связей между гаплотипами использовано 22 гаплотипа, зарегистрированных в популяциях более одного раза.

Полученная медианная сеть гаплотипов демонстрирует довольно сложные филогенетические взаимоотношения, что связано, по всей видимости, с повторяющимися мутациями в некодирующих участках гена *THRB* или ошибками секвенирования в локусе rs13326381 (см. рисунок). Исследуемые гаплотипы обнаружены в различных региональных группах Сибири, и поэтому географическая кластеризация групп гаплотипов практически не прослежи-

¹ Табл. S1 Приложения см. по адресу: <https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2026-30/appx6.xlsx>

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей локуса rs762175401 гена *THRB* у коряков и эвенов

Популяция (N)	Генотипы			Аллели		H_e	p
	GG	GA	AA	G	A		
Коряки (98)	0.765	0.194	0.041	0.862	0.138	0.239	0.08
Эвены (110)	1.0	0	0	1.0	0	0	1.0

Примечание. Здесь и в табл. 3: N – размер выборки; H_e – ожидаемая гетерозиготность; p – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди–Вайнберга (достоверно при $p < 0.05$).

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей локуса rs72619908 гена *THRB* у коряков и эвенов

Популяция (N)	Генотипы			Аллели		H_e	p
	CC	CG	GG	C	G		
Коряки (96)	0.948	0.052	0	0.974	0.026	0.051	1.0
Эвены (110)	0.927	0.064	0.009	0.959	0.041	0.079	0.156

вается. Интерес представляют гаплотипы HT19 и HT20, найденные в выборках из Северо-Восточной Сибири. Эти гаплотипы характеризуются наличием замены G→A в локусе rs762175401, который расположен в 3'-нетранслируемой области гена. Данный вариант полиморфизма обнаружен только у эскимосов (частота 25 %) и коряков (частота 12 %), а по данным dbSNP и gnomAD, аллель rs762175401-A был выявлен с очень низкими частотами у японцев (0.042 %) и корейцев (0.04 %), а также в больших выборках из Восточной Азии (0.013 %), Ближнего Востока (0.016 %), Южной Азии (0.005 %) и Европы (0.002 %).

Поскольку размеры изученных выше сибирских выборок недостаточно велики, нами исследован полиморфизм локуса rs762175401 у коряков и эвенов Магаданской области в более представительных выборках. В исследуемый участок гена *THRB* попал также расположенный на расстоянии 104 п. н. от rs762175401 локус rs72619908 (табл. 2 и 3). Согласно историческим данным, коряки (наряду с чукчами) относятся к северо-восточным палеоазиатам – древнейшему населению Северо-Восточной Сибири, а тунгусоязычные эвены начали осваивать места проживания коряков примерно с XVII в. (Хаховская, 2024). Однако, несмотря на длительное соседство и брачные связи, эти этнические группы сохранили особенности своих генофондов, которые, как ожидается, в разной степени адаптированы к экстремальным условиям окружающей их природной среды (Cardona et al., 2014; Derenko et al., 2023; Малярчук, Деренко, 2024).

Анализ полиморфизма локуса rs762175401 показал, что в исследованных выборках только у коряков наблюдается аллель rs762175401-A с частотой 13.8 % (см. табл. 2). Полиморфные варианты локуса rs72619908 распределены в обеих этнических группах примерно одинаковым образом (см. табл. 3). Столь высокая частота варианта rs762175401-A, зарегистрированная у коряков, а также наличие этого аллеля у сибирских эскимосов позволяют предположить, что данный вариант полиморфизма имеет приспособительное значение в отношении адаптивного термогенеза. Локус rs762175401 расположен в 3'-нетранс-

лируемой области гена *THRB* в позиции +2 от терминирующего кодона UAG. Не исключено, что замена в этой нуклеотидной позиции могла привести к изменениям в эффективности терминации трансляции, поскольку ранее было показано, что 3'-контекст стоп-кодонов оказывает влияние на терминацию трансляции у эукариот (Cridge et al., 2018; Соколова и др., 2020). Если замена rs762175401-A способствовала повышению эффективности терминации, то это могло привести к увеличению скорости синтеза белка и тем самым к оптимизации трансляции (повышению стабильности мРНК, рециркуляции рибосом, точности трансляции), что ранее было установлено для *Escherichia coli* и дрожжей (Baggett et al., 2017; Wu et al., 2020).

Улучшение синтеза рецептора тиреоидных гормонов предположительно может способствовать увеличению концентрации комплексов TRβ-T3 и поэтому в условиях холода может иметь адаптивное значение. Таким образом, зарегистрированное нами повышение частоты варианта rs762175401-A у коряков и эскимосов, представляющих древнейшее население Северо-Востока Сибири, можно объяснить долговременным влиянием климатических факторов на функционирование гена *THRB*.

Известно, что в процессах адаптации к холоду у человека задействован ряд генов (*DIO2*, *UCP1*, *UCP3*, *THRB*, *PPARGC1A*, *RXRA*), входящих в сигнальные пути тиреоидной системы, которыми регулируются термогенез, энергозатраты и метаболические перестройки (Laurberg et al., 2005; Bianco et al., 2019; Tsibulnikov et al., 2020). Результаты генетических исследований показали, что в отношении некоторых генов (*UCP1*, *UCP3*) наблюдаются популяционно-генетические эффекты, проявляющиеся в повышении частоты определенных вариантов полиморфизма на Северо-Востоке Азии (Nikanorova et al., 2021, 2022; Козлов и др., 2024). В арктических популяциях под хроническим воздействием холода, вероятнее всего, повышается активность фермента *DIO2*, регулирующего уровень T3 в клетках, что позволяет поддерживать выработку этого гормона и компенсировать высокие метаболические потребности термогенеза (Noahsen et al., 2021).

Вполне возможное действие естественного отбора зарегистрировано также в генах *ANGPTL8* и *PLA2G2A* у коренного населения Сибири (коряков, юкагигов, ненцев и других народов) (Hallmark et al., 2019). Эти гены также задействованы в адаптивном ответе на холод: они активируются гормоном ТЗ и, в свою очередь, участвуют в регуляции метаболизма липидов (Sharma et al., 2014; Tseng et al., 2014). Действие отбора на ген *THRB* (с помощью теста PBS) также зарегистрировано в якутской выборке (Cardona et al., 2014), а анализ действия отбора в региональных группах мира обнаружил статистические связи (тест ЕНН) с функционированием тиреоидной системы, БЖТ и терморегуляцией только в центральносибирской выборке и у африканцев (Pagani et al., 2016).

Вместе с тем недавнее геномное исследование эскимосов Гренландии не выявило отбора, действующего на гены тиреоидной системы (Stæger et al., 2025). Варианты полиморфизма, специфичные для эскимосов Гренландии и Северной Америки и сибирских популяций (*FADS1/2*, *SI*, *CPT1A*, *TBC1D*) или же только для гренландских и американских эскимосов (*LDLR*, *HNFI1A*, *ADCY3*, *ATP8B1*, *PCCA/PCCB*), обнаружены преимущественно в генах липидного и углеводного обмена (Stæger et al., 2025).

Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения более детальных исследований полиморфизма генов тиреоидной системы среди коренного населения Крайнего Севера разного этнического происхождения, поскольку адаптивные изменения генофондов могут иметь популяционную специфику.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования позволили впервые оценить распространенность различных вариантов полиморфизма гена *THRB*, кодирующего ядерный рецептор тиреоидных гормонов, в этнических группах коренного населения Сибири. Анализ распределения гаплотипов гена *THRB* показал, что на Северо-Востоке Сибири достаточно широкое распространение получил вариант rs762175401-A, обнаруженный у коряков (с частотой 13.8 %) и также отмеченный у сибирских эскимосов. Вполне вероятно, что повышение частоты этого варианта полиморфизма связано с адаптацией популяций коренных народов Крайнего Севера к холоду и перестройками тиреоидной системы, непосредственно участвующей в процессах несократительного термогенеза. Дальнейшие молекулярно-генетические исследования помогут прояснить механизмы обнаруженного явления.

Список литературы / References

Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Мальярчук Б.А., Нагорная Е.Г., Парфентьева О.И., Балановская Е.В. Вариабельность генов разобщающих белков *UCP1* и *UCP3* в связи с климатом в популяциях коренного населения Сибири и Дальнего Востока. *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2024; 3:79-90. doi 10.55959/MSU2074-8132-24-3-7
[Kozlov A.I., Verhubskaya G.G., Malyarchuk B.A., Nagornaya E.G., Parfenteva O.I., Balanovska E.V. Variability of *UCP1* and *UCP3* uncoupling protein genes in relation to climate in indigenous populations of Siberia and the Far East. *Lomonosov Journal*

of Anthropology (Moscow University Anthropology Bulletin). Series XXIII. Anthropology. 2024;3:79-90. doi 10.55959/MSU2074-8132-24-3-7 (in Russian)]
Мальярчук Б.А., Деренко М.В. Генетическая история коряков и эвенов Магаданской области по данным о полиморфизме Y-хромосомы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(1):90-97. doi 10.18699/vjgb-24-11
[Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Genetic history of the Koryaks and Evens of the Magadan region based on Y-chromosome polymorphism data. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed*. 2024;28(1):90-97. doi 10.18699/vjgb-24-11]
Соколова Е.Е., Власов П.К., Егорова Т.В., Шувалов А.В., Алкалаева Е.З. Влияние A/G-состава 3'-контекстов стоп-кодонов на терминацию трансляции у эукариот. *Молекулярная биология*. 2020; 54(5):837-848. doi 10.31857/S0026898420050080
[Sokolova E.E., Vlasov P.K., Egorova T.V., Shuvalov A.V., Alkalaeva E.Z. The influence of A/G composition of 3' stop codon contexts on translation termination efficiency in eukaryotes. *Mol Biol*. 2020;54(5):739-748. doi 10.1134/S0026893320050088]
Хоховская Л.Н. Номенклатура коренных народов Магаданской области в историческом контексте. *Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН*. 2024;2:108-115. doi 10.34078/1814-0998-2024-2-108-115
[Khakhovskaya L.N. Nomenclature of indigenous peoples of Magadan oblast in the historical context. *Bulletin of the North-East Scientific Center of FEB RAS*. 2024;2:108-115. doi 10.34078/1814-0998-2024-2-108-115 (in Russian)]
Baggett N.E., Zhang Y., Gross C.A. Global analysis of translation termination in *E. coli*. *PLoS Genet*. 2017;13(3):e1006676. doi 10.1371/journal.pgen.1006676
Bianco A.C., Silva J.E. Cold exposure rapidly induces virtual saturation of brown adipose tissue nuclear T3 receptors. *Am J Physiol*. 1988;255(4):E496-E503. doi 10.1152/ajpendo.1988.255.4.E496
Bianco A.C., Dumitrescu A., Gereben B., Ribeiro M.O., Fonseca T.L., Fernandes G.W., Bocco B.M.L.C. Paradigms of dynamic control of thyroid hormone signaling. *Endocr. Rev*. 2019;40(4):1000-1047. doi 10.1210/er.2018-00275
Cardona A., Pagani L., Antao T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., Yngvadottir B., Shwe M.T.T., ... 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
Cridge A.G., Crowe-McAuliffe C., Mathew S.F., Tate W.P. Eukaryotic translational termination efficiency is influenced by the 3' nucleotides within the ribosomal mRNA channel. *Nucleic Acids Res*. 2018; 46(4):1927-1944. doi 10.1093/nar/gkx1315
Derenko M., Denisova G., Litvinov A., Dambueva I., Malyarchuk B. Mitogenomics of the Koryaks and Evens of the northern coast of the Sea of Okhotsk. *J Hum Genet*. 2023;68(10):705-712. doi 10.1038/s10038-023-01173-x
Dumitrescu A.M., Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(7):3987-4003. doi 10.1016/j.bbagen.2012.08.005
Excoffier L., Lischer H.E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour*. 2010;10(3):564-567. doi 10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x
Excoffier L., Laval G., Balding D. Gametic phase estimation over large genomic regions using an adaptive window approach. *Hum Genomics*. 2003;1(1):7-19. doi 10.1186/1479-7364-1-1-7
González-Sancho J.M., García V., Bonilla F., Muñoz A. Thyroid hormone receptors/THR genes in human cancer. *Cancer Lett*. 2003; 192(2):121-132. doi 10.1016/S0304-3835(02)00614-6
Grøntved L., Waterfall J.J., Kim D.W., Baek S., Sung M.H., Zhao L., Park J.W., Nielsen R., Walker R.L., Zhu Y.J., Meltzer P.S., Hager G.L., Cheng S.Y. Transcriptional activation by the thyroid hormone receptor through ligand-dependent receptor recruitment and

- chromatin remodelling. *Nat Commun.* 2015;6:7048. doi 10.1038/ncomms8048
- Hallmark B., Karafet T.M., Hsieh P., Osipova L.P., Watkins J.C., Hammer M.F. Genomic evidence of local adaptation to climate and diet in indigenous Siberians. *Mol Biol Evol.* 2019;36(2):315-327. doi 10.1093/molbev/msy211
- Hancock A.M., Clark V.J., Qian Y., Di Rienzo A. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for UCP3 in human cold resistance. *Mol Biol Evol.* 2011;28(1):601-614. doi 10.1093/molbev/msq228
- Laurberg P., Andersen S., Karmisholt J. Cold adaptation and thyroid hormone metabolism. *Horm Metab Res.* 2005;37(9):545-549. doi 10.1055/s-2005-870420
- Lee J.-Y., Takahashi N., Yasubuchi M., Kim Y.-I., Hashizaki H., Kim M.-J., Sakamoto T., Goto T., Kawada T. Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;302(2):C463-C472. doi 10.1152/ajpcell.00010.2011
- Leonard W.R. *Pearl Memorial Lecture.* Humans at the extremes: exploring human adaptation to ecological and social stressors. *Am J Hum Biol.* 2024;36(3):e24010. doi 10.1002/ajhb.24010
- Leonard W.R., Levy S.B., Tarskaia L.A., Klimova T.M., Fedorova V.I., Baltakhinova M.E., Krivoschapkin V.G., Snodgrass J.J. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of north-eastern Siberia. *Am J Hum Biol.* 2014;26(4):437-445. doi 10.1002/ajhb.22524
- Levy S.B., Leonard W.R., Tarskaia L.A., Klimova T.M., Fedorova V.I., Baltakhinova M.E., Krivoschapkin V.G., Snodgrass J.J. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia. *Am J Hum Biol.* 2013;25(6):814-820. doi 10.1002/ajhb.22457
- Ma Y., Shen S., Yan Y., Zhang S., Liu S., Tang Z., Yu J., ... Li Y., Hu C., Jiang J., Li Y., Ying H. Adipocyte thyroid hormone receptor-mediated hormone action fine-tunes intracellular glucose and lipid metabolism and systemic homeostasis. *Diabetes.* 2023;72(5):562-574. doi 10.2337/db22-0656
- Martinez de Mena R., Scanlan T.S., Obregon M.J. The T₃ receptor beta1 isoform regulates UCP1 and D2 deiodinase in rat brown adipocytes. *Endocrinology.* 2010;151(10):5074-5083. doi 10.1210/en.2010-0533
- Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Nakhodkin S.S., Gotovtsev N.N., Romanov G.P., Solovyev A.V., Kuzmina S.S., Sazonov N.N., Fedorova S.A. The role of nonshivering thermogenesis genes on leptin levels regulation in residents of the coldest region of Siberia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4657. doi 10.3390/ijms22094657
- Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Gotovtsev N.N., Romanov G.P., Solovyev A.V., Kuzmina S.S., Sazonov N.N., Fedorova S.A. Relationships between uncoupling protein genes *UCP1*, *UCP2* and *UCP3* and irisin levels in residents of the coldest region of Siberia. *Genes.* 2022;13(9):1612. doi 10.3390/genes13091612
- Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Nakhodkin S.S., Solovyev A.V., Romanov G.P., Burtseva T.E., Fedorova S.A. A systematic review and meta-analysis of free triiodothyronine (FT3) levels in humans depending on seasonal air temperature changes: is the variation in FT3 levels related to nonshivering thermogenesis? *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14052. doi 10.3390/ijms241814052
- Noahsen P., Rex K.F., Bülow Pedersen I., Mulvad G., Florian-Sørensen H.C., Pedersen M.L., Andersen S. Adaptation to a high iodine intake in Greenland Inuit suggested by thyroid disease pattern. *Thyroid.* 2021;31(12):1850-1857. doi 10.1089/thy.2021.0342
- Pagani L., Lawson D.J., Jagoda E., Mörseburg A., Eriksson A., Mitt M., Clemente F., ... Nielsen R., Villems R., Willerslev E., Kivisild T., Metspalu M. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia. *Nature.* 2016;538(7624):238-242. doi 10.1038/nature19792
- Sharma P., Levesque T., Boilard E., Park E.A. Thyroid hormone status regulates the expression of secretory phospholipases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;444(1):56-62. doi 10.1016/j.bbrc.2014.01.003
- Stæger F.F., Andersen M.K., Li Z., Hjerresen J.P., He S., Santander C.G., Jensen R.T., ... Nielsen R., Jørgensen M.E., Hansen T., Moltke I., Albrechtsen A. Genetic architecture in Greenland is shaped by demography, structure and selection. *Nature.* 2025;639(8054):404-410. doi 10.1038/s41586-024-08516-4
- Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol.* 2011;28:2731-2739. doi 10.1093/molbev/msr121
- Tseng Y.H., Ke P.Y., Liao C.J., Wu S.M., Chi H.C., Tsai C.Y., Chen C.Y., Lin Y.H., Lin K.H. Chromosome 19 open reading frame 80 is up-regulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism. *Autophagy.* 2014;10(1):20-31. doi 10.4161/auto.26126
- Tsibulnikov S., Maslov L., Voronkov N., Oeltgen P. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold. *Hormones.* 2020;19(3):329-339. doi 10.1007/s42000-020-00200-2
- Untergasser A., Cutcutache I., Koressaar T., Ye J., Faircloth B.C., Remm M., Rozen S.G. Primer3 – new capabilities and interfaces. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(15):e115. doi 10.1093/nar/gks596
- Wu C., Roy B., He F., Yan K., Jacobson A. Poly(A)-binding protein regulates the efficiency of translation termination. *Cell Rep.* 2020;33(7):108399. doi 10.1016/j.celrep.2020.108399
- Yau W.W., Yen P.M. Thermogenesis in adipose tissue activated by thyroid hormone. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):3020. doi 10.3390/ijms21083020

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 24.02.2025. После доработки 09.05.2025. Принята к публикации 21.05.2025.