

## Один из геномных регионов, связанных с формой лица у латиноамериканцев, оказался заимствован от денисовцев

Генетическую основу формы лица изучили на выборке более 6000 человек из популяций Латинской Америки. В ходе исследования GWAS выявили 32 геномных региона, проявивших достоверные ассоциации с признаками формы лица, из них 9 регионов, ранее не описанных в европейских популяциях. Один из них, в локусе 1p12, ассоциированный с толщиной губ, перекрывался с участком ДНК, заимствованным от денисовцев.

Ученые уже не в первый раз исследуют генетическую основу такой черты внешности как форма лица, но до сих пор они ограничивались [популяциями европейского происхождения](#). Авторы новой работы, [опубликованной в журнале Science Advances](#), провели полногеномное исследование ассоциаций (GWAS) параметров формы лица в популяциях Латинской Америки. Это часть проекта по генетическому исследованию черт внешности латиноамериканцев, который проводит консорциум Latin America the Consortium for the Analysis of the Diversity and Evolution of Latin America (CANDELA). Работа выполнена большим международным коллективом при координации специалистов из Франции (CNRS) и Великобритании (Университетский колледж Лондона).

В выборку для данного исследования вошли 6169 человек из базы CANDELA (3408 женщин и 2761 мужчина), проживающие в пяти латиноамериканских странах. Обследуемые индивиды из Латинской Америки имели смешанное происхождение, в среднем в их геномах было 51% европейского компонента, 45% компонента коренных американцев и 4% — компонента Африки южнее Сахары.

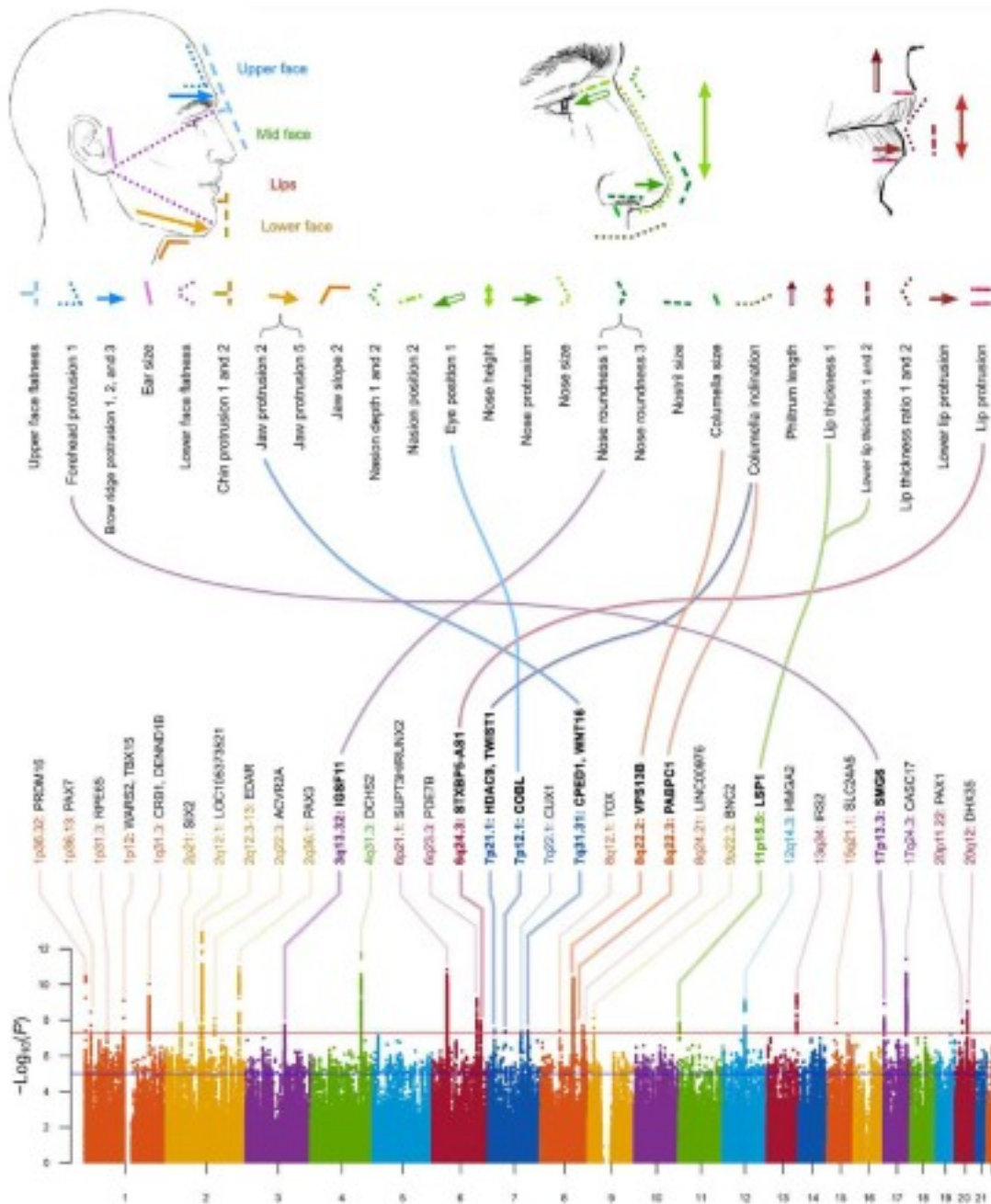
Анализ проводили по 59 параметрам (расстояния, отношения и углы), которые были измерены по двумерным фотографиям профилей; эти параметры отражали морфологию верхней, средней и нижней частей лица. Участники обследования были генотипированы по панели Illumina's OmniExpress BeadChip, для анализа взяли 671 038 SNP.

Большая часть параметров формы лица демонстрировала корреляции от низкой до средней степени с возрастом, индексом массы тела, полом и генетическим происхождением на уровне континента. Самый сильный эффект возраста, ИМТ и пола отмечался для толщины губ, для параметров, связанных с толщиной шеи, и для надбровных дуг.

Большинство параметров формы лица показали слабые или средние корреляции с геномным полиморфизмом, но для некоторых, таких как курносость носа или толщина губ, наблюдались высокие корреляции ( $>0,8$ ). Самый сильный эффект происхождения (преобладание европейского либо америндского генетического компонента) отмечался для положения назиона. Некоторые параметры выступления носа и подбородка и толщины губ имели более слабую корреляцию с преобладанием европейского или америндского происхождением. Субконтинентальное генетическое происхождение (Северная Европа – Иберия; Центральные Анды – юг Южной Америки) также достоверно коррелировало с определенными параметрами, особенно в средней зоне лица.

Авторы вычислили наследуемость разных признаков формы лица ( $h^2$ ); для всех признаков отмечалась средняя степень наследуемости – от 0,20 до 0,61. Самая высокая наследуемость ( $>0,60$ ) обнаружилась для величины выступления надбровных дуг, носа и губ. Генетическая корреляция между признаками была приблизительно пропорциональна фенотипической корреляции, это указывает на сходное влияние генетических и средовых факторов на черты лица.

В работе было выявлено 32 геномных региона (включающих 2684 SNP), ассоциированных по крайней мере с одним признаком формы лица. Соответственно, из 59 изученных параметров формы лица 32 проявляли ассоциацию по крайней мере с одним геномным регионом (от одного до пяти).



Признаки профиля лица, проявившие достоверные геномные ассоциации. Вверху: измеряемые параметры. Внизу: выявленные GWAS сигналы, хромосомные регионы и близлежащие кандидатные гены для наиболее сильных ассоциаций.

Для 24 из 32 геномных локусов, показавших достоверные ассоциации с признаками формы лица, есть подтверждение в данных литературы по GWAS исследованиям. Например, это касается позиции назиона, которая ассоциирована с несколькими SNP в гене *PAX3* региона 2q35. В то же время некоторые локусы в ранее опубликованных работах и в данном исследовании оказались ассоциированы с разными признаками формы лица. Например, ген *WARS2/TBX15* региона 1p12 в предыдущих исследованиях показал ассоциацию с разными признаками внутреннего уха либо морфологии средней части лица; в данной работе был ассоциирован с двумя показателями толщины губ. Для некоторых локусов, показавших достоверную ассоциацию с признаками формы лица, ранее была выявлена ассоциация с некоторыми наследственными заболеваниями (такими как расщепление нёба для гена *MYC* региона 8q24.21) или в экспериментах на животных показано их участие в эмбриональном формировании черепа (ген *Tbx15* региона 1p12).

Обнаружился интересный факт. SNP в регионе 1p12, в месте расположения гена *WARS2/TBX15* были ассоциированы с признаком отношения толщины губ (отношение толщины верхней губы к суммарной толщине верхней и нижней). Такая ассоциация для полиморфизма этого гена была выявлена впервые (как сказано выше, прежде его ассоциировали совсем с другими признаками). Этот ген, как было показано ранее, был мишенью положительного отбора у инуитов, что связывают с адаптацией к низким температурам. Но, кроме того, оказалось, что регион этого гена перекрывается с участком генома, заимствованным современным человеком у древних людей, вероятнее всего, у денисовцев.

Из 32 геномных локусов, обнаруживших достоверные ассоциации с чертами лица, 9 были описаны впервые. По мнению авторов, причина в том, что прежде GWAS по признакам формы лица проводили на людях европейского происхождения.

В работе были получены доказательства, что геномные ассоциации с признаками формы лица неодинаковы в разных популяциях. Частота аллелей, ассоциированных с чертами лица, различается как на уровне континентов, так и в разных регионах внутри одного континента. Например, регион *EDAR* в данной работе ассоциирован со степенью уплощения лица и с выступанием нижней челюсти. Эти ассоциированные варианты полностью отсутствуют в Европе, следовательно, в европейской популяции этот эффект не будет обнаружен. Такая изменчивая генетическая архитектура признаков формы лица указывает на необходимость ее дальнейших исследований в разных этногеографических группах для полного описания генетической основы морфологии лица у современного человека.

Естественный отбор играет большую роль в эволюции черепно-лицевой морфологии у многих видов млекопитающих, в ходе их приспособления к разным условиям окружающей среды. Не исключение и человек. Авторы обнаружили, что локус *WARS2/TBX15*, проявивший ассоциацию с отношением толщины губ, одновременно несет сигнал положительного отбора и перекрывается с участком, заимствованным из генома денисовцев. Иными словами, это пример адаптивной интрогрессии из древнего генома. Есть предположение, что этот аллель был поддержан отбором в связи с адаптацией к холодному климату. Древние люди, включая денисовцев, столкнулись с этой проблемой при миграции из более благоприятной климатической зоны в Сибирь.

SNP в регионе *WARS2/TBX15* по данным GWAS ассоциированы с распределением жира, высотой и пропорциями конечностей. Но эти SNP, как оказалось, не перекрываются с участком денисовской интрогрессии. Денисовский гаплотип очень редко встречается у европейцев, но с высокой частотой в популяциях Восточной Азии, а также у коренных американцев. В латиноамериканской выборке CANDELA, участвующей в исследовании, его частота составила около 50%. Ученые выдвигают гипотезу, что денисовский гаплотип может влиять на гены адаптации к холоду путем регуляции их экспрессии. Однако это предположение нуждается в проверке.

*текст Надежды Маркиной*

#### **Источник:**

Betty Bonfante et al. A GWAS in Latin Americans identifies novel face shape loci, implicating VPS13B and a Denisovan introgressed region in facial variation // Science Advances. 2021; 7 : eabc6160 5 February 2021 DOI: 10.1126/sciadv.abc6160

<https://advances.sciencemag.org/content/7/6/eabc6160>