

## Нашли 50 новых генетических вариантов, связанных с цветом глаз

Проведено масштабное исследование геномных ассоциаций (GWAS) с признаком цвета глаз, в которое вошли 192 986 участников европейского происхождения из 10 популяций. Найдены 124 независимые ассоциации, расположенные в 61 геномном регионе, 50 из них ранее не были описаны. Показана причинная связь с цветом глаз для генов, вовлеченных в метаболизм меланина, а также для генов, определяющих морфологию и структуру радужной оболочки. 34 найденных локуса, ассоциированных с цветом глаз, не имеют ассоциаций с пигментацией волос и кожи. Сравнение с данными 1636 индивидов азиатского происхождения показало, что большая часть геномных ассоциаций с цветом глаз работает как в европейских, так и в азиатских популяциях. Описанные геномные ассоциации объясняют 53,2% общей изменчивости цвета глаз у европейцев.

Цвет глаз определяется соотношением двух форм пигмента меланина: эумеланина и феомеланина в радужной оболочке. Из предыдущих исследований генетической основы этого признака известно, что ассоциацию с ним проявляют однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в 11 генах, основные гены – это *HERC2* и *OCA2*. В то же время довольно большая доля изменчивости по цвету глаз относится к так называемой потерянной наследуемости признака, которую нельзя объяснить известными полиморфизмами. Для двух категорий цвета – голубой-коричневый доля такой потерянной наследуемости составляет 26%, а для трех категорий цвета — 50%. Это говорит о том, что должны быть еще не известные генетические варианты, связанные с цветом глаз.

Для более полного понимания генетической архитектуры цвета глаз коллектив специалистов при координации генетиков из Королевского колледжа Лондона провел масштабное исследование полногеномных ассоциаций (GWAS). Результаты этой работы [опубликованы в журнале Science Advances](#). Исследованы две когорты индивидов европейского происхождения общей численностью 192 986 человек и 1636 человек азиатского происхождения, в общей сложности 194 622 человека.

Геномные данные 157 485 человек европейского происхождения из 10 популяций авторы взяли из базы пользователей компании 23andMe. На этой выборке они нашли 12 192 SNP, достоверно ассоциированных с цветом глаз. Эти SNP располагались в 52 геномных регионах – 50 аутосомных и двух – на X-хромосоме; из них 10 регионов были известны ранее, а 42 обнаружены впервые.

Как и ожидалось, большое число SNP, в сильной степени ассоциированных с цветом глаз, располагалось в генах *HERC2* и *OCA2*, а также в других генах, вовлеченных в пять из семи известных типов альбинизма (OCA): *OCA1*, *OCA3*, *OCA4* и *OCA6*. Найдены также достоверные ассоциации с цветом глаз в генах *TYR*, *TYRP1*, и *SLC45A2*, которые и раньше связывали с этим признаком. Хотя при этом ген *SLC45A2* прежде ассоциировали с цветом глаз только в южноазиатских, но не в европейских популяциях (в последних он был связан с цветом волос и кожи). Другие ранее ассоциированные с цветом глаз локусы, найденные в данной работе, это *LYST*, *IRF4*, *SLC24A4*, *TSRAN10* и *TTC3*.

Среди 41 новых локусов, в которых были получены достоверные SNP ассоциации с цветом глаз, авторы упоминают гены *TPCN2* и *MITF*, а также локусы вблизи генов *DTL*, *AP3M2*, *SOX5*, *DCT* и *SIK1*. Все они ранее были ассоциированы с цветом волос и кожи, но ассоциация с цветом глаз обнаружена впервые. В общей сложности 34 из 41 (81%) новых ассоциаций оказались уникальны именно для цвета глаз и не относятся к другим типам пигментации.

Из совсем новых локусов интересны *TRAF3IP1*, связанный с бороздками в радужной оболочке, и *SEMA3A*, связанный с вариациями крипта. Это говорит о том, что цвет глаз зависит не только от пигментации, но и от структуры радужки. Достоверные ассоциации найдены также в гене *HIVEP3*, который раньше связывали с нарушениями рефракции и миопией. Новые ассоциации найдены в генах *PPARGC1A* и *MAP2K6*, которые вовлечены в производство меланина.

Помимо аутосомных ассоциаций с цветом глаз найдены ассоциации, расположенные на X хромосоме, их кластер находится вблизи генов *SSX1* и *TMEM255A*.

При дальнейшем анализе этой выборки обнаружили 115 условных SNP ассоциаций с цветом глаз, распределенных между 52 геномными регионами. Из них 9 представляли собой миссенс мутации, и можно было предположить их причинную связь с цветом глаз.

На следующем этапе работы авторы провели метаанализ независимых данных, полученных от 35 501 индивида, также европейского происхождения, в рамках проекта Visible Trait Genetics (VisiGen). Для 48 ведущих SNP из 50 аутосомных регионов они получили такие же результаты, что и на выборке из 23andMe, причем в 47 SNP направление эффекта было одинаковым в обоих выборках.

Объединив две выборки европейцев (192 986 человек из 10 популяций) в одном анализе, ученые обнаружили дополнительные SNP ассоциации с цветом глаз в девяти геномных регионах, все они не были описаны ранее. Три из них: *PDE4D* (rs62370541), *JAZF1* (rs849142) и *SOX6* (rs2351061) ранее были ассоциированы с цветом волос.

Наконец, результаты, полученные на европейцах, сравнили с метаанализом 1636 человек из азиатских популяций (китайцы хань и индийцы из Сингапура). Для 44 из 52 ведущих аутомных локусов европейские данные повторились на азиатской выборке, остальные восемь были исключены. 70% SNP действовали в азиатских популяциях в том же направлении, что и в европейских. 11% (5 SNP) в азиатских популяциях были ассоциированы с цветом волос, в том числе в двух новых генах *GPR157* (rs6693258) и *SIK1* (rs622330), так же как и в ранее известном гене *HERC2* (rs1129038).

Для маркера *HERC2* (rs1129038) обнаружили наиболее сильные различия в степени ассоциации с цветом глаз между представителями европейских и азиатских популяций. Что касается последних, то в сингапурской когорте самые сильные ассоциации были найдены для маркера *SLC24A5* (rs1426654). Авторы отмечают, что различия по этому маркеру были меньше между европейской и южноазиатской выборкой, чем между европейской и восточноазиатской, что отражает степень генетических различий в целом.

Итого, в проведенном масштабном GWAS исследовании помимо 11 известных генов авторы описали еще 50 генных локусов, которые помогают объяснить потерянную наследуемость признака цвета глаз в европейских популяциях. По данным близнецовой когорты Великобритании, в общей сложности, 112 описанных аутомных SNP обуславливают 99,96% изменчивости для категорий цвета глаз голубой-коричневый и 38,5% изменчивости для трех категорий (с учетом промежуточного цвета). Для 34 локусов, ассоциированных с цветом глаз, не было ассоциаций с пигментацией волос и кожи.

Сравнение результатов на европейской и азиатской выборках показало, что большая часть ассоциированных с цветом глаз локусов работает на обоих континентах. Относительно постоянна генетическая архитектура цвета глаз для двух главных генов: *OCA2* и *HERC2*. Но при этом у европейцев помимо основных генетических вариантов, отвечающих за голубой либо коричневый цвет глаз, в обоих генах имеются независимые SNP ассоциации. Это дает в результате гораздо больше цветовых вариаций глаз у европейцев — от светло-голубого до темно-коричневого — по сравнению с ограниченными вариациями коричневых глаз у представителей азиатских популяций.

Как пишут авторы, большое число впервые описанных генных ассоциаций с цветом глаз послужит ценным ресурсом для дальнейших исследований молекулярных механизмов, обеспечивающих цвет глаз, а также базой данных для антропологических и криминалистических исследований.

*текст Надежды Маркиной*

#### **Источник:**

Mark Simcoe, Ana Valdes, Fan Liu et al. Genome-wide association study in almost 195,000 individuals identifies 50 previously unidentified genetic loci for eye color // Science Advances 10 Mar 2021:

Vol. 7, no. 11, eabd1239

DOI: 10.1126/sciadv.abd1239

[Статья в открытом доступе](#)