Геногеографический атлас ДНК-маркеров, контролирующих цвет глаз и волос человека

Исследователи, ранее разработавшие панель из 31 SNP маркера для предсказания цвета глаз и волос по ДНК в населении Северной Евразии, изучили распространение этих генетических вариантов в популяциях России и сопредельных стран. Для этого генотипировали 1152 образца из 22 популяций. На основе полученных аллельных частот создали картографический атлас, который включил карты распространения 62 аллелей, а также карты чувствительности предикции фенотипа по генотипу. Картографический и статистический анализы выявили три основные закономерности генетического ландшафта маркеров пигментации. Во-первых, основным паттерном большинства карт является градиент изменений частот в направлении "восток–запад". В большинстве случаев к западу нарастает частота аллеля, определяющего светлую пигментацию глаз и волос (но есть и исключения). Во-вторых, отсутствует связь между величиной генетического вклада ДНК-маркера в пигментацию и его межпопуляционной изменчивостью. В-третьих, обнаружено генетическое своеобразие популяций Кавказа и Урала, у которых частоты генетических маркеров пигментации несводимы ни к "западному", ни к "восточному" типу. Карты чувствительности предикции пигментации выявили также своеобразие русских популяций.

Степень пигментации, определяющая цвет глаз и волос человека, находится под контролем многих генов. Основные аллели хорошо известны, но все время добавляются новые, также вносящие вклад в эти фенотипические признаки. Они появляются за счет накопления больших выборок, а также за счет изучения разнообразия человечества по генетике пигментации. Так, показано, что наборы аллелей, ассоциированных с цветом глаз, в популяциях Европы, Южной и Восточной Азии могут различаться. С цветом кожи дело обстоит еще сложнее – разнообразие вовлеченных в него аллелей велико даже в Африке южнее Сахары.

Информация о генетических вариантах, ассоциированных с пигментацией, дает возможность предсказывать внешность человека по его ДНК – она крайне важна для ДНК-идентификации, прежде всего, для целей криминалистики. С этой целью были созданы три панели ДНК-маркеров: IrisPlex (для цвета глаз), HIris-Plex (для цвета глаз и волос) и HIrisPlex-S (для цвета глаз, волос и кожи). Но есть проблема – эти панели были разработаны преимущественно на образцах из голландской популяции, и неизвестно, насколько они информативны для населения других регионов мира. Для населения России эта проблема особенно актуальна, так как генофонды разных коренных народов России генетически значительно отличаются не только от населения Западной Европы, но и друг от друга. Для повышения точности определения пигментации по генотипу необходимо исследовать связь ДНК-маркеров и признаков внешности в разных популяциях населения России и сопредельных стран.

Коллективом лаборатории геномной географии Института общей генетики РАН и лаборатории популяционной генетики человека Медико-генетического научного центра под руководством профессора РАН О.П.Балановского и профессора Е.В.Балановской была проведена проверка работы системы HIrisPlex на популяциях России и сделан вывод, что точность ее удовлетворительна, хотя и несколько снижена (по признакам цвета глаз и волос она составляет 0,9 для Западной Европы и 0,8 для России). Особенное расхождение наблюдается для оценки цвета глаз в популяциях Сибири. Специалисты провели полноэкзомное секвенирование (включающее интроны генов) для трехсот образцов представителей разных популяций России и сопредельных стран, для которых они также определили фенотипы пигментации. По его результатам сформировали панель из 31 ДНК-маркеров, из которых 18 ранее не связывали с признаками пигментации, они оказались эффективными именно для населения России.

В работе того же коллектива, результаты которой опубликованы в журнале «Генетика», была поставлена задача изучить распространение этих ДНК-маркеров, вошедших в российскую панель, в популяциях Северной Евразии и создать картографический атлас генетического контроля пигментации в коренном населении России и сопредельных стран.

Атлас генетического контроля пигментации построен на основе ДНК-профилей 1152 образцов из множества популяций, охватывающих основное генетическое разнообразие коренного населения России и сопредельных стран. Эти образцы получены из Биобанка Северной Евразии, они были собраны по строгим критериям, принятым в популяционной генетике.

Для целей данного исследования авторы выделили 22 метапопуляции, охватывающие основное генетическое разнообразие населения Северной Евразии (Камчатка, Амур, Тунгусы, Южная Сибирь, Алтае-Саяны, Монголия, Угры, Кахахстан, Таджикистан, Западный Кавказ, Восточный Кавказ, Закавказье, Русский Север, Русские (центральные), Зарубежная Европа, Западные финно-угры, Восточные славяне, Мордовия, Тюрки Приуралья, Марий Эл, Пермь, Южный Урал). Из коллекций биобанка отбирались образцы, относящиеся к каждой метапопуляции, чтобы каждая выборка составила около 50 образцов. Для охвата наибольшего разнообразия в метапопуляцию включали образцы не одной, а нескольких этнических или субъэтнических групп. Предпочтение отдавалось образцам, для которых в биобанке имелись не только биологические

образцы, но и антропологические фотографии для определения фенотипа.

Генотипирование проводили на платформе iScan (Illumina). Из 31 ДНК-маркера, используемого в отечественной панели, 15 маркеров наиболее важны, а 16 имеют меньший вес при расчете вероятности того или иного фенотипа. 13 маркеров из 31 присутствуют в зарубежных криминалистических панелях. Половина из этих маркеров связывалась в зарубежных панелях только с генетическим контролем цвета кожи, однако показан их вклад в генетический контроль цвета глаз и волос в популяциях Северной Евразии. На основании полученных генотипов были рассчитаны частоты встречаемости каждого маркера в каждой метапопуляции. Для каждого аллеля авторы вычислили его генетический вклад в пигментацию глаз (*C*E), волос (*C*H) и рыжины волос (*C*R), а также суммарный вклад (*C*) во все три признака.

Всю основную работу по биоинформатическому анализу генетического контроля признаков пигментации в населении России выполнял И.О. Горин. Программное обеспечение по геногеографическому анализу создано в сотрудничестве с професссиональным картографом С.М. Кошелем.

В атлас вошли 62 карты распространения частот 62 аллелей 31 ДНК-маркеров, используемых для предикции цвета глаз и волос. Семь ДНК-маркеров, о которых пойдет речь ниже, вносят **высокий вклад в генетический контроль пигментации.**

Из них наибольший вклад вносят два ДНК-маркера, оба относящиеся к гену *HERC2*, оба включены в криминалистическую панель HIrisPlex-S, оба отвечают за светлый цвет глаз и волос (рис. 1,*а, б*). При этом *HERC2_rs1129038_T* действует в три раза сильнее, чем *HERC2_rs12913832_G.* Вместе с тем, карты их распространения практически неотличимы. Минимальные частоты ($1 \leq q \leq 6\%$) охватывают коренное население Дальнего Востока, Монголии и Южной Сибири. В Алтае-Саянах, в Казахстане и Таджикистане они несколько выше ($13 \leq q \leq 17\%$). Еще выше частоты “осветления” на Кавказе, в Закавказье и в степях Южного Урала ($27 \leq q \leq 38\%$). С частотой выше средней они обнаружены у обских угров ($q = 46\%$) и славяноязычных македонцев Южной Европы ($q = 49\%$). Еще выше их частота у чувашей, марийцев и коми-пермяков ($62 \leq q \leq 74\%$). Максимальные значения охватывают ареал от Мордовии ($q = 78\%$) до западных финноязычных популяций карел и ижоры ($q = 93\%$). Популяции всех восточных славян занимают промежуточное положение ($79 \leq q \leq 85\%$) между западными и приуральскими финно-уграми. Третий ДНК-маркер этого гена – *HERC2_rs12916300_T* – обладает только вкладом в формирование светлых глаз, но не в цвет волос. Однако карта его распространения неотличима от двух предыдущих.

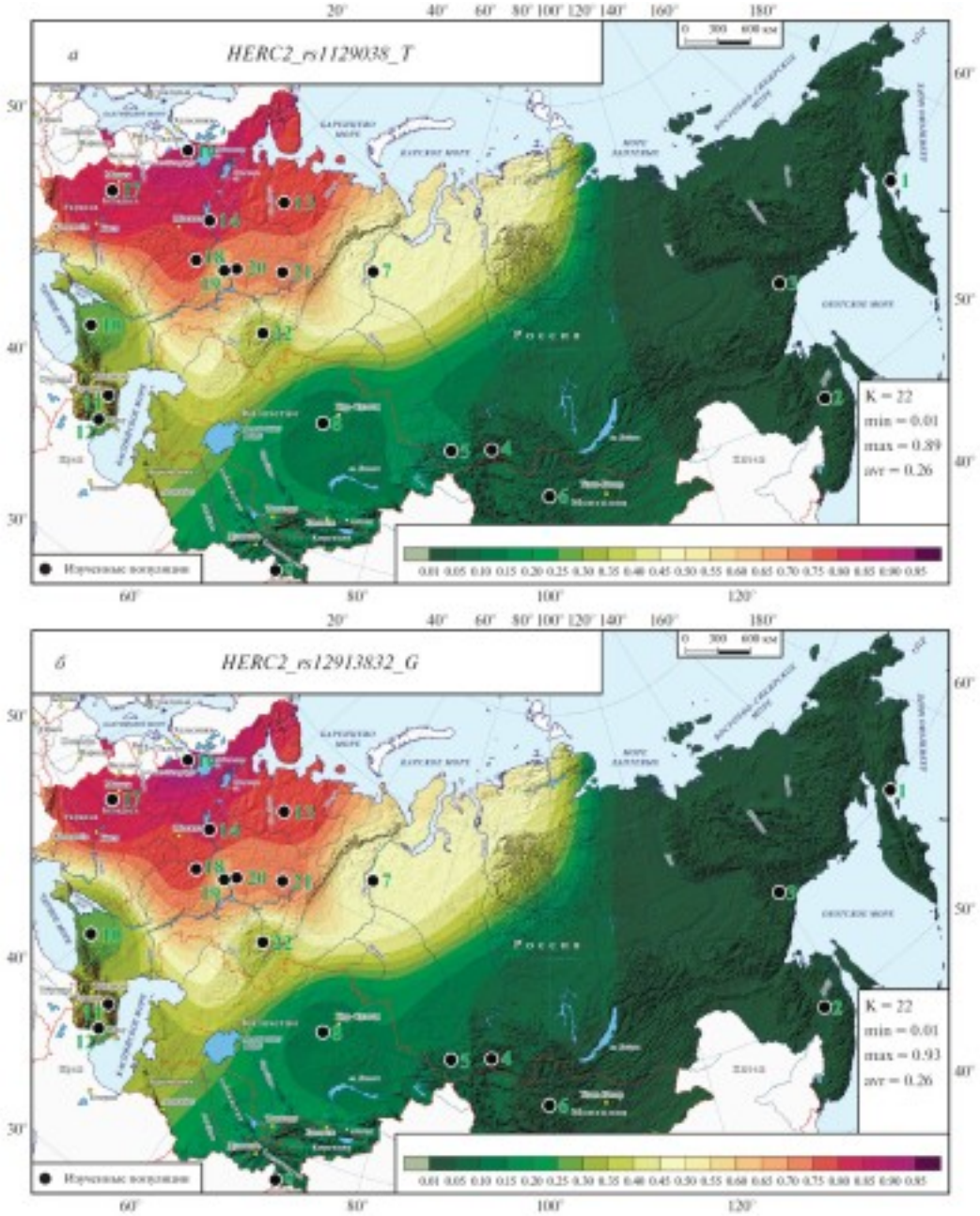

Рис 1. Карты распространения ДНК-маркеров HERC2_rs1129038_T (а) и HERC2_rs12913832_G (б) в метапопуляциях России и сопредельных стран. Высокие значения частоты обозначены красно-коричневыми тонами, низкие – зелеными, шкала переходов приведена в легенде под картой; изученные популяции обозначены черными кружками.

Четвертый ДНК-маркер гена *HERC2*, *HERC2_rs2238289_A* (рис. 2а) вносит несколько меньший вклад в пигментацию, хотя он входит в панель HIrusPlex, и отвечает только за осветление волос. Размах изменчивости его частоты вдвое ниже (56 $\leq q \leq$100%) и в пять раз меньше межпопуляционное разнообразие. Его карта окрашена в красноватые цвета высоких частот, указывающие на повсеместное распространение. В целом сохраняется общий для всех маркеров, связанных со светлой пигментацией, градиент увеличения частоты с востока на запад. ДНК-маркер *SLC45A2_rs35407_G* (рис. 2 b) оказывает влияние на все три признака пигментации: и на осветление волос, и на осветление глаз, и даже небольшое влияние на рыжину волос. Его карта распространения похожа на карты маркеров гена *HERC2,* но есть и отличия в особенностях перехода от низких значений частоты к высоким.

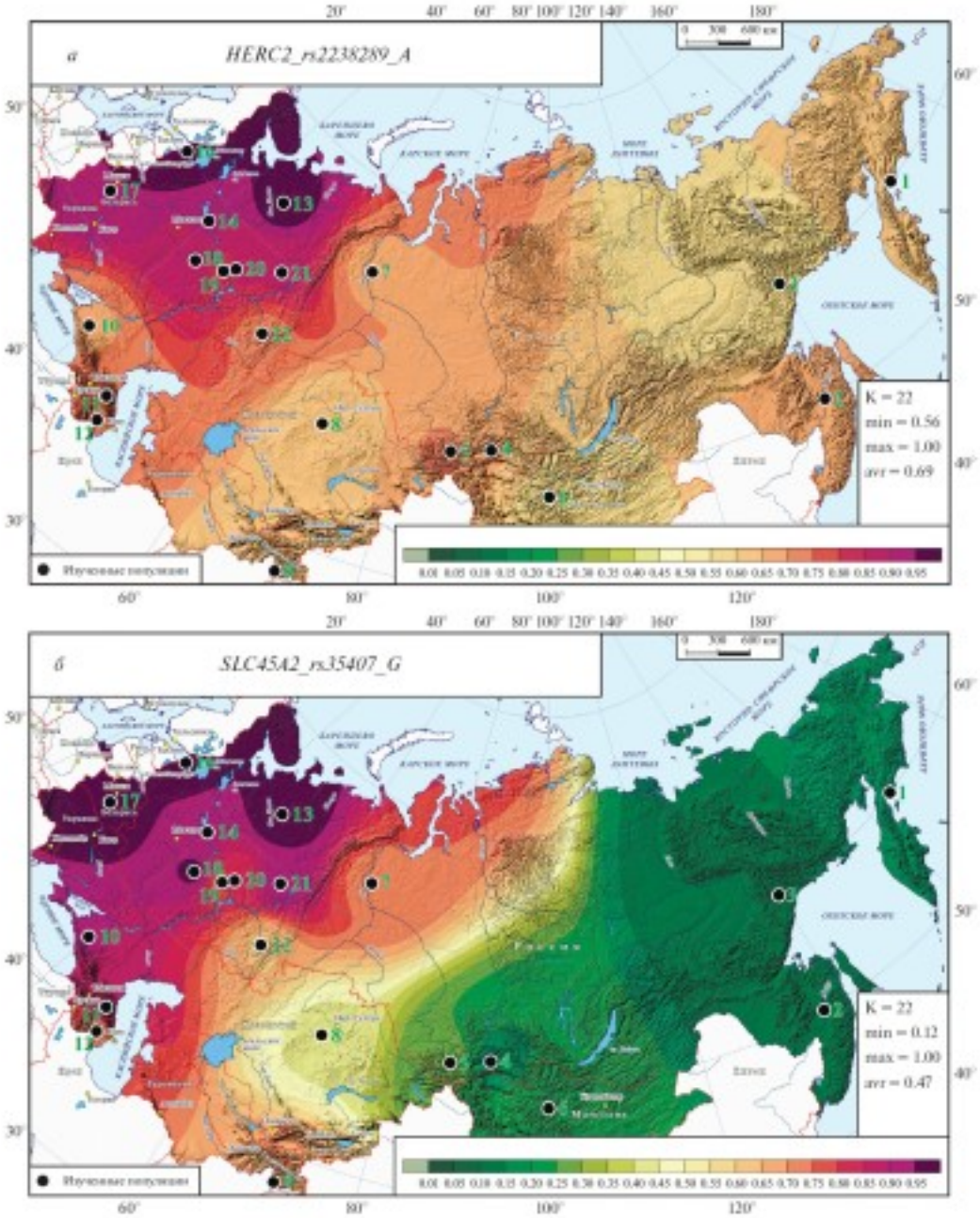

Рис. 2. Карты распространения ДНК-маркеров HERC2_rs2238289_A (а) и SLC45A2_rs35407_G (б) в метапопуляциях России и сопредельных стран.

Следующие два маркера отличаются низкой изменчивостью. ДНК-маркер *TP63_rs6804480_T* (рис. 3,*а*) оказывает влияние и на осветление волос , и на осветление глаз. Его межпопуляционная изменчивость *G*ST ниже почти в десять раз по сравнению с маркерами гена *HERC2*, что отражено в сглаженном генетическом рельефе. Обращает на себя внимание, что коми-пермяки входят в кластер популяций с высокими частотами, превосходя по частоте и русские популяции, и мордовские.

Для ДНК-маркера *MC1R_rs1805007_T* (рис. 3,*б*) характерны крайне низкие частоты и малая изменчивость. При этом его генетический вклад в осветление волос велик, а вклад в рыжину волос достигает максимальной величины. Видимо, именно поэтому он включен в панель HIrusPlex-S. Генетический рельеф карты выражен очень слабо. Отмечается лишь некоторое повышение частоты маркера на Русском Севере, у карел и на Западном Кавказе. А максимум частоты опять у коми-пермяков – в шесть раз выше средней величины.

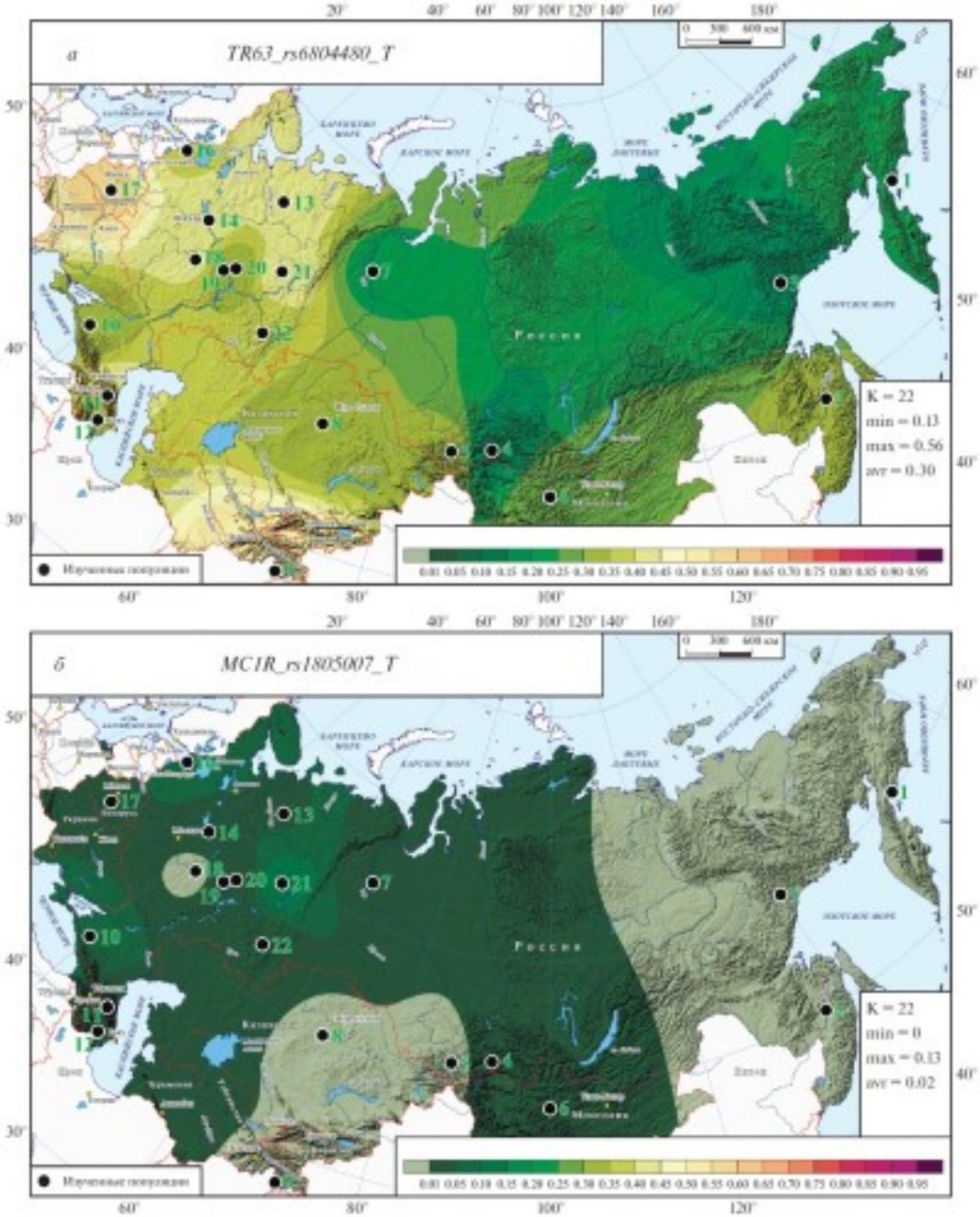

Рис. 3. Карты распространения ДНК-маркеров TP63_rs6804480_T (а) и MC1R_rs1805007_T (б) в метапопуляциях России и сопредельных стран.

Авторы отмечают, что семь ДНК-маркеров с наибольшим вкладом в контроль пигментации волос и глаз проявляют разные паттерны пространственной изменчивости – от резко выраженного генетического рельефа с ярко обозначенными западным и восточным “полюсами” до крайне сглаженного рельефа.

Перечислим некоторые ДНК-маркеры, вносящие **умеренный вклад в пигментацию глаз и волос**.

DEF8_rs8051733_G, входящий в панель HIrisPlex-S, оказывает влияние только на осветление волос. При средней величине диапазона частот (9 ≤q ≤43%) его межпопуляционная изменчивость очень мала. Минимальные частоты приходятся на народы Камчатки (коряки и чукчи) и на восточных славян (украинцев и белорусов), максимальные – на тунгусов Дальнего Востока, народы Южной Сибири, коми-пермяков и Русский Север.

EDAR_rs3827760_A оказывает такое же влияние на осветление волос и слабый вклад в рыжину. Но размах его частот (22 ≤q ≤99%) и особенно межпопуляционная изменчивость огромны. Ярко выражен градиент частоты: на Дальнем Востоке его частота мала (1 ≤q ≤12%), а уже начиная с Приуралья и далее на запад он достигает максимальный частоты (90 ≤q ≤99%). Особенность этого маркера – максимальные частоты на Кавказе (93 ≤q ≤99%) и в Таджикистане (q = 97%).

SPATA33_rs71396951_C схож *с MC1R_rs1805007_T* – оба они вносят вклад как в осветление волос, так и в рыжину, отличаются низкими частотами (0 ≤*q* ≤13%) и малой изменчивостью. Карты их распространения похожи: очень слабый градиент увеличения частоты с Дальнего Востока на запад, но самые высокие частоты вновь приходятся на коми-пермяков.

SLC45A2_rs28777_A обладает тем же паттерном, что и другой ДНК-маркер этого гена (рис. 2,*а*), при столь же высокой изменчивости (12 ≤*q* ≤100%). Хотя его вклад в пигментацию ниже, он оказывает влияние на все три анализируемых признака: и на осветление волос, и на осветление глаз, и на рыжину волос. Карты распространения обоих аллелей очень схожи: те же закономерности при небольшом различии частот.

RALY_rs6059655_A оказывает влияние на осветление волос и отличается минимальной изменчивостью. При этом у него все же есть градиент возрастания частоты от Дальнего Востока к европейской части России. Максимальные частоты приходятся как на восточных славян (русских, украинцев, белорусов), так и на Таджикистан.

LOC100996492_rs12915889_T влияет только на осветление волос. Его частоты колеблются около 0.6, межпопуляционная изменчивость очень мала. Частота повышается как на западе Северной Евразии, так и на востоке (у тунгусов Дальнего Востока), и на юге (монголы).

RUNX2_rs2820339_G похож на предыдущий маркер: он также связан только с осветлением волос , частоты колеблются около 0.7, межпопуляционная изменчивость столь же мала. Но его пространственное распределение резко отличается от всех остальных ДНК-маркеров пигментации: максимальные частоты сосредоточены на востоке (74 ≤*q* ≤86%) и на юге (монголы, алтайцы; 74 ≤*q* ≤82%) Северной Евразии. В то время как в Европе наибольшие значения обнаруживаются лишь у македонцев и коми-пермяков (72 ≤*q* ≤73%). Такое же нестандартное распределение – с максимумом на востоке и минимумом на западе демонстрирует карта еще одного маркера – *CA2_rs2871886_C* . Он имеет небольшой положительный вклад в осветление волос и слабый вклад в темные оттенки цвета глаз. В то же время результаты показывают, что эти два ДНК-маркера улучшают предикцию светлых волос на западе, при этом практически не влияя на предикцию цвета волос на востоке ареала.

GLB1_rs72856153_T отличается от большинства других ДНК-маркеров альтернативным генетическим контролем пигментации волос и глаз: осветление цвета глаз, но потемнение цвета волос. При этом у него хорошо выражены и межпопуляционная изменчивость, и генетический рельеф: минимальные частоты на востоке и юге (46 ≤*q* ≤66%), максимальные у восточных славян, в Мордовии и у западных финно-угров (90 ≤*q* ≤93%), причем область высоких частот захватывает Кавказ (81 ≤*q* ≤88%).

Из ДНК-маркеров с **небольшим генетическим контролем цвета глаз и волос** одни демонстрируют огромный диапазон частот, например *SLC24A5_rs1426654_A,* для других генетический рельеф карты гораздо более сглаженный — *SLC24A4_rs12588868_T, HERC2_rs7494942_G.* Для некоторых ДНК-маркеров отмечаются особенности, например для *TYR_rs1042602_A* максимальные частоты проявляются только на Кавказе (43 ≤*q* ≤48%). Для *C19orf45_rs685034_C* максимальный всплеск частоты (*q* = 77%) неожиданно приходится на центральную часть Северной Евразии – на обских угров. На карте *CACNA2D3_rs11283625_A* область максимальных частот своеобразно охватывает западной дугой популяции от Русского Севера до Восточного Кавказа, оставляя Поволжье и Приуралье в области более низких частот. А для *rs34191540_T* зона высоких частот, достигающая максимума (*q* = 100%) в Приуралье и на Восточном Кавказе, заходит за Урал, включая в себя не только обских угров (*q* = 68%), но неожиданно появляясь даже на Камчатке (*q* = 69%).

В анализ **чувствительности предикции цвета глаз и волос**, конечно же, можно было включить только тех индивидов, для которых имелись не только генотипы, но и качественные цветные антропологические фотографии. Поэтому в выборку не вошли шесть метапопуляций, а часть метапопуляций с малой выборкой фенотипированных образцов объединили в три региональные группы. Суммарный объем выборки полученных 11 региональных популяций составил 425 образцов. Пигментацию определяли по стандартным антропологическим шкалам (цвет глаз по шкале Бунака, цвет волос по шкале Фишера), а затем сводили к трем дихотомическим признакам: цвет глаз (темный, светлый), цвет волос (темный, светлый), рыжина волос (наличие, отсутствие). Сравнивая фенотип, предсказанный по генотипу, и фенотип, определенный по фотографиям, авторы рассчитали чувствительность предикции для 11 региональных популяций и построили карты ее региональной изменчивости.

Так, чувствительность предикции признака “темный цвет глаз” (рис. 4,*а*) очень высока, составляя в среднем 96% (по картографированным значениям – 98%). Минимальные значения приходятся на популяции русских и Мордовии (*p* = 76%). Немногим выше показатель у тюрок Приуралья (*p* = 89%) и марийцев (*p* = 93%). В остальных региональных популяциях чувствительность максимально высока: 98 < *p* < 100%.

Чувствительность предикции признака “темный цвет волос” (рис. 4,*б*) ненамного ниже: в среднем по популяциям 88% (по картографированным значениям – 92%). Минимальные значения вновь приходятся на популяции русских и Мордовии (*p* = 69%), а также на коми-пермяков (*p* = 70%). Несколько снижен (82 < *p* < 89%) показатель вновь у тюрок Приуралья и у марийцев, но также у западных финно-угров и на Западном Кавказе. В остальных метапопуляциях чувствительность высока:

93 < *p* < 100%.

Чувствительность предикции “отсутствие рыжины волос” имеет очень сходный паттерн: в среднем по популяциям 84% (по картографированным значениям – 87%). Минимальные значения приходятся вновь на коми-пермяков (*p* = 60%) и на популяции русских и Мордовии (*p* = 67%). Несколько сниженный показатель (71 < *p* < 85%) вновь отмечается у тюрок Приуралья, Марий Эл и на всем Кавказе. В остальных метапопуляциях чувствительность высока: 90 < *p* < 100%.

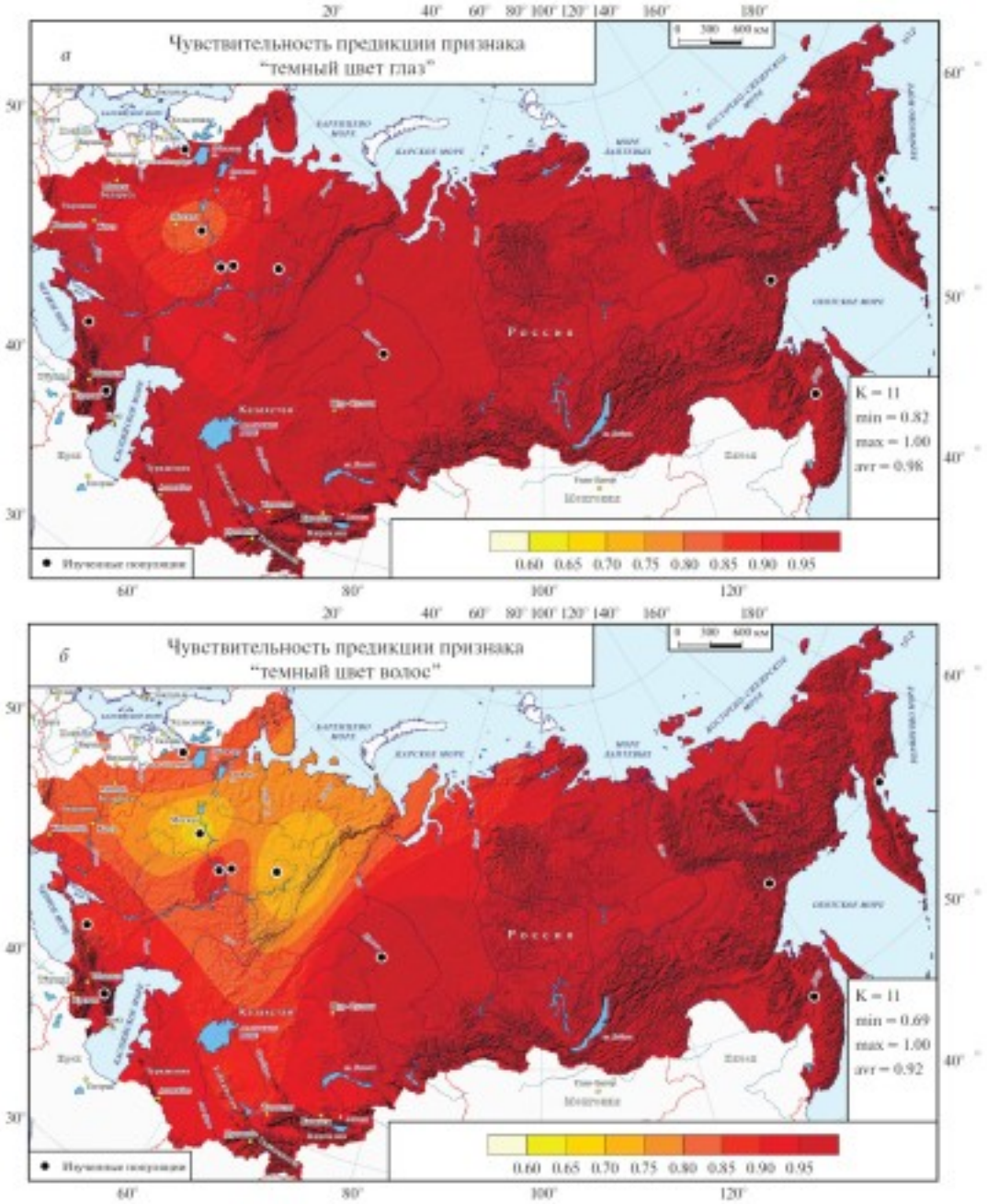

Рис. 4. Карты региональной чувствительности предикции признаков “темный цвет глаз” (а) и “темный цвет волос” (б) для 11 региональных популяций. Высокие значения частоты обозначены красно-коричневыми тонами, шкала переходов приведена в легенде под картой; изученные популяции обозначены черными кружками.

Вся совокупность карт атласа проявляет некоторые общие закономерности. Основная закономерность – это изменение частот в направлении “восток–запад”. Ядром “восточного полюса” практически всегда выступают популяции Дальнего Востока, к которым обычно присоединяются популяции Центральной Азии, но в более ослабленном варианте. Ядром “западного полюса”, как правило, выступают популяции всех восточных славян (русских, украинцев, белорусов), западных финно-угров и мордвы. Как правило, к западу возрастают частоты аллеля, определяющего светлую пигментацию глаз и/или волос, но выявлены и два случая, когда частота “светлого” аллеля возрастала к востоку.

Картографический анализ выявляет особое положение населения Кавказа: по одним ДНК-маркерам Кавказ входит в “западный полюс”, по другим – резко отделяется от него. Ранее уже высказывалось предположение, что для населения Кавказа могут быть характерны особенности набора аллелей, контролирующих пигментацию волос и глаз.

Своеобразное положение на ряде карт занимают также две финно-угорские популяции – обские угры и коми-пермяки. В целом угры (ханты и манси) занимают промежуточную зону между двумя полюсами. Но на одних картах они присоединяются к “западному полюсу”, на других – к “восточному”, на третьих – формируют собственное ядро экстремальных частот. Обские угры – единственные в популяционном массиве представители коренного населения Западной Сибири, возможно, этот регион обладает особенностями генетического контроля пигментации. Своеобразие генофонда коми-пермяков оказалось неожиданным. На многих картах они занимают особое положение не только среди своих географических и лингвистических соседей, но и среди всего массива популяций Северной Евразии.

Наконец, неожиданным оказалось то, что между уровнем изменчивости аллеля и его вкладом в пигментацию отсутствует видимая связь. Среди маркеров, вносящих основной вклад в формирование фенотипа, присутствуют как аллели, частоты которых резко различаются между популяциями, так и те, частоты которых распределены среди народонаселения Северной Евразии почти равномерно.

текст Надежды Маркиной

Источник:

Балановская Е. В., Горин И. О., Кошель С. М., Балановский О. П. Геногеографический атлас ДНК-маркеров, контролирующих цвет глаз и волос человека // Генетика, 2021, Т. 57, № 12, С. 1356–1375, DOI: 10.31857/S0016675821120031

Статью можно скачать в Библиотеке сайта