

Биоинформационный анализ генов миопии

Алейникова А.В.^{1*}, Савина Е.А.¹, Орлов Ю.Л.^{1, 2}

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*aleyn.a@mail.ru, orlov@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: медицинская информатика, медицинская генетика, заболевания глаз, миопия, базы данных, генные онтологии

Мотивация и цель: Миопия является мультифакториальным заболеванием, это значит, что развитие данной болезни зависит и от генетических особенностей индивида, и от образа его жизни [1]. Таким образом, сложное и неразрывное взаимодействие генетических факторов с окружающей средой приводит к началу близорукости и ее дальнейшей прогрессии. Для наибольшего понимания вопроса миопии, рассмотрим подробнее генетическую основу близорукости.

Методы и алгоритмы: Обзор литературы выполнен с помощью PubMed, PMC, базы elibrary.ru. Для определения генов, ассоциированных с миопией, использовались базы данных генетической информации OMIM, NCBI GenBank, GeneOntology.org и публикации GWAS, опубликованные популяционные данные. Списки генов анализировались с помощью ресурсов GeneCards.org и STRING-DB.org, metascape.org.

Результаты: Собрана научная литература по генетике миопии. Миопия может передаваться по аутосомно-доминантному, по аутосомно-рецессивному и по Х-сцепленному рецессивному типу наследования [2–4]. При наследовании по аутосомно-доминантному типу болезнь не проявляется долгое время. Обычно заболевание начинает беспокоить пациентов в подростковом, либо школьном возрасте. В таком случае клиническое течение болезни более мягкое. При наследовании по аутосомно-рецессивному типу болезнь сразу проявляет себя в раннем детском возрасте. Клиническая картина сопровождается множеством сопутствующих осложнений. Однако учеными было доказано, что при передаче по аутосомно-доминантному типу наследования неблагоприятные факторы внешней среды имеют гораздо большую роль в формировании патологий, чем при передаче аутосомно-рецессивной формы близорукости. При Х-сцепленном рецессивном наследовании заболевание проявляется у лиц мужского пола. Лица женского пола являются носителями мутаций, болезнь у них не находит фенотипических проявлений.

В целом близорукость представляет собой сложное заболевание, которое контролируется множеством взаимосвязанных генов. Наиболее распространенные формы легкой и средней миопии передаются как сложные многогенные признаки, тяжелые же формы миопии передаются как моногенные дефекты и чаще всего сопровождаются сопутствующими осложнениями и аномалиями. Именно поэтому в основе изучения генетики миопии существуют значительные сложности: множество генов, отвечающих за развитие миопии характеризуются низкой частотой встречаемости или слабо выраженным эффектом проявления, что вызывает затруднения в их определении с помощью

классических генетических методов. По данным ученых, исследования полногеномного поиска ассоциаций с применением методики GWAS выявило множество локусов, которые содержат гены, влияющие на течение и развитие миопии. Однако, по оценкам исследователей, на эти варианты локусов приходится менее 5 % от всех популяционных изменений. Данное явление называется проблема отсутствующей наследственности. Причиной этого может являться ограниченная статистическая мощность и наличие большого количества редких вариантов с низкой частотой встречаемости, которые не были идентифицированы методом GWAS. Известно, что статистическая мощность метода GWAS экспоненциально снижается с уменьшением частоты минорных аллелей, из-за этого традиционный полногеномный поиск ассоциаций GWAS не очень подходит для идентификации редких вариантов и выявляет в основном общие варианты.

На сегодняшний день идентифицированы 26 локусов хромосом, которые ассоциированы с проявлением миопии. В частности, найдена ассоциация для генов COL2A1, COL1A1, COL18A1, FBN1, NYX, CACNA1F, GRM6, LRIT3, RP2, RPGR, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTS18, VPS13B, OPN1LW, SCO2, ZNF644, CCDC111, LRPAP1, SLC39A5, P4HA2, ARR3, CPSF1, BSG, CTSH, DZIP1, LEPREL1, LOXL3, NDUFAF7, TNFRSF21, XYLT1. Рассмотрены категории генных онтологий и функциональная аннотация найденных генов.

Выводы: Подводя итоги, миопия представляет собой нарушение рефракции, которое происходит чаще всего из-за увеличения осевой длины глаза. Это мультифакториальное заболевание, большую роль в котором играет влияние факторов среды. Близорукость носит эпидемиологический характер и широко распространена по всему миру, особенно в странах Восточной Азии. На данный момент еще не создано действенного решения в излечении миопии, в связи со сложностью сбора информации по всем генетическим аспектам. Именно поэтому стоит продолжать изучать генетическую основу данной патологии для нахождения соответствующих потенциальных терапевтических генов-мишеней.

Финансирование: Исследование поддержано РНФ (грант 24-24-00563, «Разработка цифровых образовательных программ в биомедицине»).

Bioinformatics analysis of myopia genes

Aleynikova A.V.^{1*}, Savina E.A.^{1*}, Orlov Y.L.^{1, 2}

¹ *Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health (Sechenov University), Moscow, Russia*

² *Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia*

* *aleyn.a@mail.ru, orlov@bionet.nsc.ru*

Key words: medical informatics, medical genetics, eye diseases, myopia, databases, gene ontologies

Motivation and Aim: Myopia is a multifactorial disease, which means that the development of this disease depends on both the genetic characteristics of the individual and his lifestyle [1]. Thus, the complex and inextricable interaction of genetic factors with the environment leads to the onset of myopia and its further progression. For the best understanding of the issue of myopia, let's take a closer look at the genetic basis of myopia.

Methods and Algorithms: The literature review was carried out using PubMed, PMC, database elibrary.ru. OMIM and NCBI GenBank genetic information databases were used to identify genes associated with myopia, GeneOntology.org and GWAS publications, published population data. Gene lists were analyzed using resources GeneCards.org, STRING-DB.org, and metascape.org.

Results: Scientific literature on the genetics of myopia has been collected. Myopia can be transmitted by autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked recessive inheritance [2–4]. When inherited by an autosomal dominant type, the disease does not manifest itself for a long time. Usually, the disease begins to bother patients in adolescence or school age. In this case, the clinical course of the disease is milder. When inherited by an autosomal recessive type, the disease immediately manifests itself in early childhood. The clinical picture is accompanied by many concomitant complications. However, scientists have proved that in the transmission of an autosomal dominant type of inheritance, adverse environmental factors play a much greater role in the formation of pathologies than in the transmission of an autosomal recessive form of myopia. With X-linked recessive inheritance, the disease manifests itself in males. Female individuals are carriers of mutations, the disease does not find phenotypic manifestations in them.

In general, myopia is a complex disease that is controlled by many interconnected genes. The most common forms of mild and moderate myopia are transmitted as complex multigenic signs, while severe forms of myopia are transmitted as monogenic defects and are most often accompanied by concomitant complications and abnormalities. That is why there are significant difficulties in studying the genetics of myopia: many genes responsible for the development of myopia are characterized by a low frequency of occurrence or a weakly pronounced manifestation effect, which causes difficulties in determining them using classical genetic methods. According to scientists, studies of genome-wide association search using the GWAS technique have revealed many loci that contain genes that affect the course and development of myopia. However, according to the researchers, these locus variants account for less than 5% of all population changes. This phenomenon is called the problem of missing heredity. The reason for this may be limited statistical power and the presence of a large number of rare variants with a low frequency of occurrence that have not been identified by the GWAS method. It is known that the statistical power of the GWAS method decreases exponentially with a decrease in the frequency of minor alleles, because of this, the traditional genome-wide search for GWAS associations is not very suitable for identifying rare variants and reveals mainly common variants.

To date, scientists have identified 26 chromosome loci that are associated with the manifestation of myopia. In particular, an association was found for the genes COL2A1, COL1A1, COL18A1, FBN1, NYX, CACNA1F, GRM6, LRIT3, RP2, RPGR, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTS18, VPS13B, OPN1LW, SCO2, ZNF644, CCDC111, LRPAP1, SLC39A5, P4HA2, ARR3, CPSF1, BSG, CTSH, DZIP1, LEPREL1, LOXL3, NDUFAF7, TNFRSF21, XYLT1. The categories of gene ontologies and the functional annotation of the found genes were considered.

Conclusion: To summarize, myopia is a refractive error that occurs most often due to an increase in the axial length of the eye. This is a multifactorial disease, in which the influence of environmental factors plays an important role. Myopia is epidemiological in nature and is widespread around the world, especially in East Asian countries. At the moment, an effective solution has not yet been created in the treatment of myopia, due

to the complexity of collecting information on all genetic aspects. That is why it is worth continuing to study the genetic basis of this pathology in order to find appropriate potential therapeutic target genes.

Funding: The study was supported by the Russian Science Foundation (grant 24-24-00563).

Список литературы/References

1. Куликов А.Н., Чурашов С.В., Рейтузов В.А. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза прогрессирующей миопии. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(3):48-56. doi 10.17816/OV11348-56
[Kulikov A.N., Churashov S.V., Reituzov V.A. Molecular genetic aspects of complicated myopia pathogenesis. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(3):48-56. doi 10.17816/OV11348-56 (in Russian)]
2. Haarman A.E.G., Thiadens A.A.H.J., van Tienhoven M. et al. Whole exome sequencing of known eye genes reveals genetic causes for high myopia. *Hum Mol Genet*. 2022;31(19):3290-3298. doi 10.1093/hmg/ddac113
3. Chen C., An G., Yu X. et al. Screening Mutations of the Monogenic Syndromic High Myopia by Whole Exome Sequencing From MAGIC Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(2):9. doi 10.1167/iovs.65.2.9
4. Cai X.B., Shen S.R., Chen D.F., Zhang Q., Jin Z.B. An overview of myopia genetics. *Exp Eye Res*. 2019;188:107778. doi 10.1016/j.exer.2019.107778