

doi 10.18699/vjgb-26-90

Полногеномное исследование генетических детерминант преждевременного старения крыс OXYS

В.М. Петрова , М.С. Протасова ^{1, 2}, А.Д. Манахов ^{1, 2}, Н.А. Стефанова ³, Н.Г. Колосова ³, Е.И. Рогаев ^{1, 4}

¹ Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

² Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия

³ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

⁴ Медицинская школа Чан Массачусетского университета, департамент психиатрии, Шрусбери, США

 petrova.vm@talantiuspeh.ru; evivrecc@gmail.com

Аннотация. Возраст – основной фактор риска ассоциированных со старением заболеваний, раннее развитие которых лежит в основе преждевременного старения, а более позднее – обеспечивает долголетие. Неблагоприятные генетические варианты способствуют преждевременному старению и его множественным проявлениям – увеличению числа коморбидных состояний. Установление предпосылок преждевременного старения и разработка подходов к его профилактике – основной резерв увеличения здорового периода жизни людей, что обуславливает необходимость в фундаментальных исследованиях на моделях животных. Нами проведено полногеномное секвенирование (с глубиной покрытия >25х) крыс линии OXYS – модели преждевременного старения, которое сопровождается ранним развитием комплекса гериатрических заболеваний: катаракты, ретинопатии, аналогичной возрастной макулярной дегенерации (ВМД), признаков болезни Альцгеймера (БА), остеопороза, саркопении и гипертрофической кардиомиопатии (контроль – родительская линия крыс Wistar/Isn). Поиск однонуклеотидных вариантов, инсерций-делеций (инделов) и вариаций числа копий геномных регионов (CNV) и сравнительный геномный анализ выявили генетические варианты, уникальные для крыс OXYS и не встречающиеся среди других линий крыс. Обнаружены: крупная делеция в энхансере гена *Fat1*; делеции в промоторных регионах генов *Abcf1* и *Gsta6*; а также миссенс-варианты в генах *Cic*, *Akap6*, *Nqo2*, *Cerkl*, *Bfsp1* и *Stua5*, приводящие к аминокислотным заменам в высококонсервативных регионах белков. Проведенный биоинформатический анализ показал, что данные варианты, вероятно, вносят вклад в развитие ключевых проявлений преждевременного старения у линии крыс OXYS. А именно: делеции в энхансере *Fat1* и промоторе *Gsta6*, а также миссенс-замены в *Cic*, *Akap6* и *Nqo2* могут способствовать ранней нейродегенерации и когнитивному дефициту, нарушая нейрогенез, снижая выживаемость нейронов и их антиоксидантную защиту; делеция в промоторной области *Abcf1* и миссенс-варианты в *Cerkl* могут приводить к возникновению признаков ВМД, нарушая гомеостаз сетчатки и ослабляя защиту фоторецепторов и клеток пигментного эпителия сетчатки (РПЭ) от окислительного стресса и апоптоза соответственно, а миссенс-замена в *Bfsp1* – к раннему развитию катаракты через снижение стабильности промежуточных филаментов хрусталика. Миссенс-варианты в *Stua5* и *Akap6* могут способствовать развитию саркопении и кардиомиопатии: замена в *Stua5* – за счет дестабилизации миофибрилл в кардиомиоцитах и скелетных мышцах, а замена в *Akap6* – за счет нарушения регенерации скелетных мышц и структурной организации кардиомиоцитов.

Ключевые слова: преждевременное старение; возраст-ассоциированные заболевания; линия крыс OXYS; полногеномное секвенирование; генетические варианты; вариации числа копий геномных регионов

Для цитирования: Петрова В.М., Протасова М.С., Манахов А.Д., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Рогаев Е.И. Полногеномное исследование генетических детерминант преждевременного старения крыс OXYS. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(6):883-898. doi 10.18699/vjgb-26-90

Финансирование. При поддержке гранта по государственной программе федеральной территории «Сириус» «Технологии старения и долголетия», соглашение № 18-03 от 10.09.2024, проект IMB-BFT-2403 (Протасова М.С.).

Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with senescence-accelerated phenotype of OXYS rats

V.M. Petrova , M.S. Protasova ^{1, 2}, A.D. Manakhov ^{1, 2}, N.A. Stefanova ³, N.G. Kolosova ³, E.I. Rogaev ^{1, 4}

¹ Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar region, Russia

² Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴ UMass Chan Medical School, Department of Psychiatry, Shrewsbury, United States

 petrova.vm@talantiuspeh.ru; evivrecc@gmail.com

Abstract. Age is the primary risk factor for age-related diseases, the early onset of which manifests as premature aging, whereas delayed development forms the basis for healthy aging and longevity. Adverse genetic variants contribute to premature aging and its diverse manifestations, including increased multimorbidity. Identifying the genetic underpinnings of premature aging and developing preventive approaches are essential to extending the human healthspan, which requires fundamental research using animal models. In this study, we performed whole-genome sequencing (coverage depth >25×) of OXYS rats – a unique model of premature aging characterized by the early onset of geriatric disorders, including cataracts, AMD-like retinopathy, Alzheimer's disease-like pathology, osteoporosis, sarcopenia, and hypertrophic cardiomyopathy – using the parental Wistar/Icgn rat strain as a control. The screening for single-nucleotide variants (SNVs), short insertions/deletions (indels), and copy number variations (CNVs) and comparative genomic analysis revealed genetic variants unique to OXYS rats that are absent in other rat strains. Specifically, we identified a large deletion in the *Fat1* enhancer, deletions in the promoter regions of *Abcf1* and *Gsta6*, and missense variants in *Cic*, *Akap6*, *Nqo2*, *Cerkl*, *Bfsp1*, and *Cmya5* that lead to amino acid substitutions in highly conserved protein regions. Bioinformatic analysis suggested that these variants may contribute to the key features of premature aging in OXYS rats. Notably, deletions in the *Fat1* enhancer and *Gsta6* promoter, alongside missense substitutions in *Cic*, *Akap6*, and *Nqo2*, may drive early neurodegeneration and cognitive deficits by disrupting neurogenesis, reducing neuronal survival, and impairing antioxidant defense. The deletion in the *Abcf1* promoter and the missense variants in *Cerkl* may induce retinopathy features by disrupting retinal homeostasis and weakening the protection of photoreceptors and retinal pigment epithelium (RPE) cells against oxidative stress and apoptosis. Furthermore, the missense substitution in *Bfsp1* likely contributes to early cataract development by reducing the stability of lens intermediate filaments. Finally, missense variants in *Cmya5* and *Akap6* may promote sarcopenia and cardiomyopathy via the destabilization of myofibrils in skeletal muscles and cardiomyocytes (*Cmya5*) and through impaired skeletal muscle regeneration and structural disorganization of cardiomyocytes (*Akap6*).

Key words: premature aging; age-associated diseases; OXYS rat strain; whole genome sequencing; genetic variants; copy number variations

For citation: Petrova V.M., Protasova M.S., Manakhov A.D., Stefanova N.A., Kolosova N.G., Rogaev E.I. Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with senescence-accelerated phenotype of OXYS rats. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(6):883-898. doi 10.18699/vjgb-26-90

Введение

Возрастные заболевания – естественное следствие процесса старения. Их развитие в более раннем возрасте становится проявлением преждевременного старения, тогда как их более поздняя манифестация – основой здорового старения, долголетия. Достижения в области лечения ассоциированных со старением заболеваний привели к тому, что продолжительность жизни в последние несколько десятилетий неуклонно растет, в то время как ее здоровый период увеличивается заметно медленнее. При этом более 60 % людей старше 65 лет страдают не одним, а несколькими гериатрическими расстройствами (Figueira et al., 2016), разнообразие и возраст манифестации которых определяются генетическими и экологическими факторами, качеством жизни и доступностью медицины. В этой ситуации выявление молекулярно-генетических предпосылок преждевременного старения и разработка надежных методов его профилактики становятся основой для увеличения здорового периода жизни людей.

Для решения этих задач необходимы фундаментальные исследования на моделях животных. В качестве одной из таких моделей используется линия крыс OXYS (ИЦиГ СО РАН) – уникальная модель преждевременного старения, проявлением которого становится раннее развитие комплекса гериатрических заболеваний (Kolosova et al., 2014). Линия создана в 70-е годы прошлого века отбором крыс Wistar/Icgn по признаку ранней спонтанной катаракты. В пяти первых поколениях ее развитие провоцировали нагрузкой галактозой, в дальнейшем проводился отбор по ранней спонтанной катаракте, сцепленно с которой животные унаследовали синдром преждевременного старения.

На фоне умеренно повышенного артериального давления у крыс OXYS спонтанно развиваются катаракта, гипертрофическая кардиомиопатия, саркопения, остеопороз, ретинопатия, аналогичная возрастной макулярной дегенерации (ВМД) у людей (Kolosova et al., 2014). Также у крыс OXYS развиваются все ключевые патогенетические и «клинические» признаки болезни Альцгеймера (БА) при отсутствии мутаций в генах (*App*, *Psen1* и *Psen2*), специфичных для семейной формы БА, что позволяет рассматривать их как модель наиболее распространенной (>95 %) спорадической формы этого заболевания (Stefanova et al., 2014). Все эти проявления преждевременного старения могли быть связаны с окислительным стрессом – дисбалансом в системах генерации и детоксикации активных форм кислорода (АФК), однако повышенный уровень окислительных повреждений липидов, белков и ДНК регистрируется в тканях крыс OXYS позже, чем возникают признаки преждевременного старения (Kolosova et al., 2006). Митохондриальная дисфункция, выявленная сначала в печени (Kolosova et al., 2001), затем в мышцах (Vays et al., 2014) и миокарде (El'darov et al., 2015), в структурах головного мозга (Tyumentsev et al., 2018) и сетчатке (Zhdankina et al., 2023), считается наиболее вероятной причиной преждевременного старения крыс OXYS. Связь между митохондриальной дисфункцией и преждевременным старением крыс OXYS подтверждается также тем, что в генах, связанных с митохондриальными функциями, на основе анализа транскриптомов головного мозга обнаружены однонуклеотидные варианты (ОНВ), способные приводить к аномалиям в структуре и/или функциях белков и влиять на развитие характерного для крыс OXYS фенотипа (Devyatkin et al., 2020a, b).

Цель настоящего исследования – идентификация генетических вариантов разных типов: ОНВ, коротких инсерций/делеций (инделов) и вариаций числа копий геномных регионов (CNV), с которыми может быть связано формирование фенотипа преждевременного старения у крыс OXYS.

Материалы и методы

Животные. Работа выполнена на самцах крыс линии OXYS ($n = 3$) и родительской линии Wistar/ICgn ($n = 3$) из Центра коллективного пользования «Генофонды лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали в стандартных лабораторных условиях ($22 \pm 2^\circ\text{C}$ и 12-часовой цикл свет/темнота) в клетках ($57 \times 36 \times 20$ см) при свободном доступе к воде и пище – стандартному гранулированному корму для лабораторных животных (БиоПро, Россия).

Содержание животных (включая соответствующие помещения, квалифицированный персонал, необходимую документацию) и все эксперименты с животными осуществляли в соответствии с позицией по этике использования животных в исследованиях, выполняемых при поддержке Российского научного фонда, а также в соответствии с Директивой 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. Исследования одобрены Комиссией по биоэтике ИЦиГ СО РАН (№ 85/1 от 18.06.2021).

Биоматериал. После эвтаназии углекислым газом были проведены декапитация и забор фрагментов мозжечка массой 30 мг от трех крыс линии OXYS и трех крыс родительской линии Wistar/ICgn в возрасте 3 месяцев в пробирку объемом 1.5 мл. Биоматериал был заморожен в жидком азоте, а затем хранился при -80°C .

Выделение ДНК. ДНК из ткани мозжечка была выделена с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия). Качество и количество выделенной геномной ДНК оценивали с помощью микрообъемного УФ-спектрофотометра NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США) и флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США).

Подготовка библиотек и полногеномное секвенирование. Библиотеки для полногеномного секвенирования были приготовлены с использованием набора TruSeq DNA PCR-Free (Illumina, США). Качество полученных библиотек оценивали с помощью капиллярного гель-электрофореза на приборе TapeStation 4150 (Agilent Technologies, США), молярность определяли методом количественной ПЦР набором KAPA Library Quantification Kit (Roche Sequencing Solutions, США). Секвенирование было выполнено на приборе NovaSeq 6000 (Illumina, США) в режиме парных чтений 151+151 п.н.

Обработка данных секвенирования. Качество полученных прочтений оценивали с помощью программного обеспечения FastQC 0.11.9 (Andrews, 2010). Для удаления адаптеров и фильтрации по качеству применяли программное обеспечение AdapterRemoval 2.3.3 с параметрами --minquality 20, --trimqualities и --minlength 50 (Schubert et al., 2016). После предобработки прочтения картирова-

лись на mRatBN7.2 сборку генома *Rattus norvegicus* с использованием алгоритма BWA-MEM из программного обеспечения BWA 0.7.17 (Li H., Durbin, 2009). Дубликаты прочтений маркировались командой MarkDuplicates из инструмента Picard v2.26.11 (Broad Institute, 2022). Качество выравнивания анализировалось с помощью набора программ Samtools v1.9 (Li H. et al., 2009). Глубина покрытия геномов оценивалась функцией CollectWgsMetrics из Picard v2.26.11 (Broad Institute, 2022).

Поиск, аннотация и отбор ОНВ и инделов. Позиции и генотипы ОНВ и инделов определяли с помощью команды HaplotypeCaller из пакета программ GATK v4.2.2.0 (McKenna et al., 2010). Анализ главных компонент (PCA) выполнен в программном пакете PLINK 1.9 (Purcell et al., 2007) и визуализирован в RStudio 4.3.2 при помощи библиотек tidyverse и ggplot2 (Wickham, 2016; Wickham et al., 2019). Для отбора и фильтрации генотипов использовали собственный скрипт на Python. Скрипт принимает на вход VCF-файл и отбирает варианты с минимальным покрытием $10\times$, гомозиготные по альтернативному аллелю у всех образцов тестовой группы (OXYS) и отсутствующие в гомозиготном состоянии у контрольной группы (Wistar/ICgn).

Для аннотации и классификации каждого ОНВ и индела использовали Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) версии 113 (McLaren et al., 2016). Сравнение генотипов ОНВ и инделов крыс OXYS с генотипами 146 линий крыс из базы данных Rat Genome Database (de la Cruz et al., 2004) осуществлялось с помощью инструмента BCFtools 1.15 (Danecek et al., 2021). Все отобранные генетические варианты проходили визуальную верификацию в геномном браузере Integrative Genomics Viewer (IGV) (Robinson et al., 2011). Анализ аминокислотных замен проводился для канонических транскриптов генов согласно аннотации Ensembl версии 115 (Dyer et al., 2025). Консервативность аминокислотных остатков оценивали на основе множественных выравниваний ортологов плацентарных млекопитающих (табл. S1 Приложения)¹ и грызунов и родственных им видов (табл. S2), собранных из базы данных Ensembl версии 115 (Dyer et al., 2025). Поиск паралогов также проводился в базе данных Ensembl версии 115 (Dyer et al., 2025). Визуализация множественных выравниваний осуществлялась при помощи программного обеспечения UGENE 45.0 (Okonechnikov et al., 2012). Предсказание и визуализация структур белков были сделаны в AlphaFold 3 (Abramson et al., 2024).

Поиск, аннотация и отбор CNV. Поиск CNV в геномах OXYS и Wistar/ICgn крыс проводился программой CNVpytor 1.3.1 с размером окна 100 п.н., рекомендованным для покрытия $20\text{--}30\times$ (Abyzov et al., 2011; Suvakov et al., 2021). Для уточнения координат CNV и генотипирования образцов использовалась программа Smoove 0.2.8 (Pedersen et al., 2020). Для последующей аннотации исключались CNV, локализованные в регионах с низким качеством картирования. Отбор генотипов проводился с помощью инструмента BCFtools 1.15 (Danecek et al., 2021).

¹ Табл. S1–S5, рис. S1–S25 и список S1 см. по адресу:
<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2026-30/appx44.pdf>

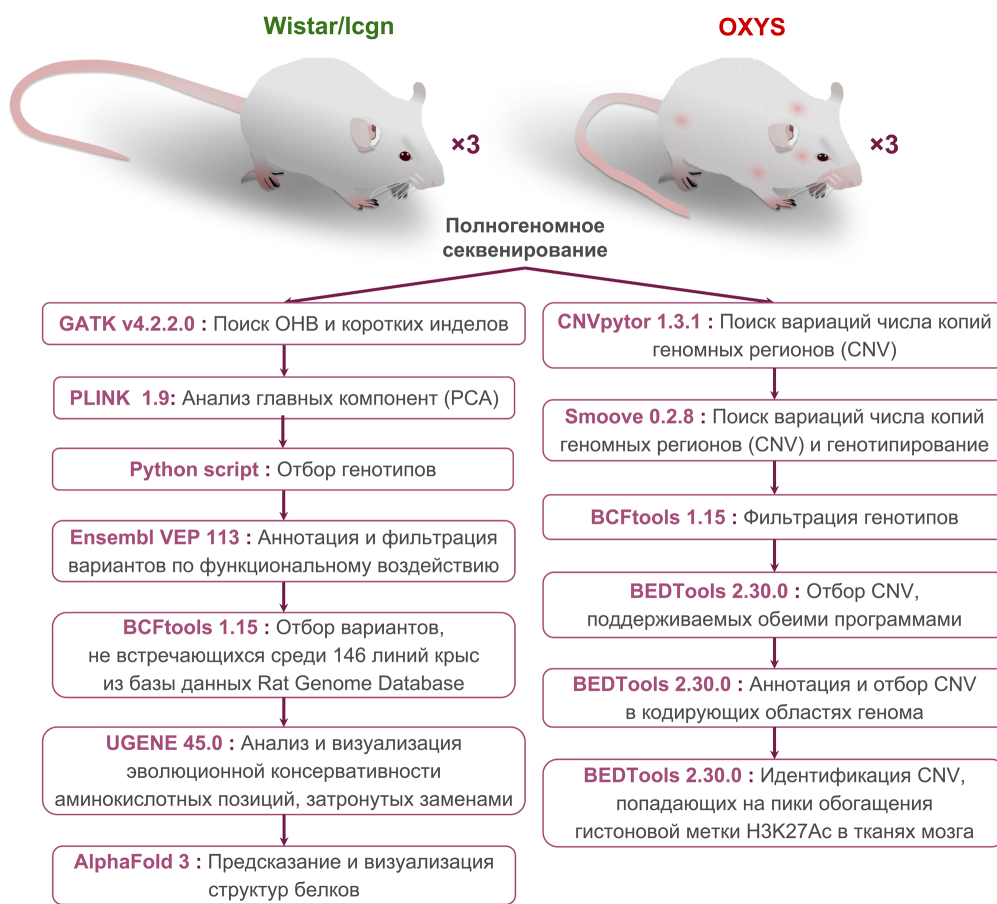


Рис. 1. Схематичное описание биоинформатического анализа геномов крыс линий Wistar/ICgn и OXYS.

Аннотация CNV была выполнена путем пересечения их координат с геномной аннотацией сборки mRatBN7.2 *Rattus norvegicus* с использованием команды 'bedtools intersect' из программного обеспечения BEDTools 2.30.0 (Quinlan, Hall, 2010). Для пересечения координат CNV с пиками обогащения гистоновой метки H3K27Ac, полученными программой MACS2 v2.2.6 (Zhang et al., 2008), также использовался инструмент BEDTools 2.30.0 (Quinlan, Hall, 2010). Визуализация CNV выполнена в IGV (Robinson et al., 2011).

Схематичное описание биоинформатического анализа представлено на рис. 1.

Результаты

Анализ главных компонент (PCA)

Глубина покрытия геномов каждого образца представлена в табл. S3. Для крыс OXYS средняя глубина покрытия составила 32.36×, для Wistar/ICgn – 28.88×. В их геномах было выявлено в общей сложности 12412404 генетических варианта, отличных от референсной сборки *Rattus norvegicus* mRatBN7.2.

На основе генотипов крыс OXYS и Wistar/ICgn был проведен PCA и построен двумерный график для первой (PC1) и второй (PC2) компонент, суммарно составляю-

щих 79.1 % дисперсии данных (рис. 2). Группы OXYS и Wistar/ICgn ожидаемо образовали отдельные кластеры. Следует отметить, что кластер крыс OXYS (обозначены красным) плотно сгруппирован, что указывает на генетическую однородность, характерную для инбредных линий животных.

Анализ ОНВ и инделов

Поскольку линия крыс OXYS является инбредной, ожидается, что генетические варианты, определяющие ее специфический фенотип, зафиксированы у всех особей в гомозиготном состоянии. Из 12009286 хромосомных генетических вариантов были отобраны 1363823 позиции, по которым все три OXYS крысы были гомозиготами (с глубиной покрытия ≥ 10) по одному и тому же аллелю. Среди животных из контрольной линии Wistar/ICgn гомозиготные особи по этому аллелю отсутствовали. Затем были отобраны варианты, приводящие к функционально значимым нарушениям в канонических транскриптах генов: вызывающие преждевременную терминацию трансляции, потерю функции гена или запуск нонсенс-опосредованного распада мРНК в соответствии с классификацией Sequence Ontology (Eilbeck et al., 2005) – 78 вариантов. Также были отобраны миссенс-варианты, приводящие к замене аминокислоты в транслируемом белке и предска-

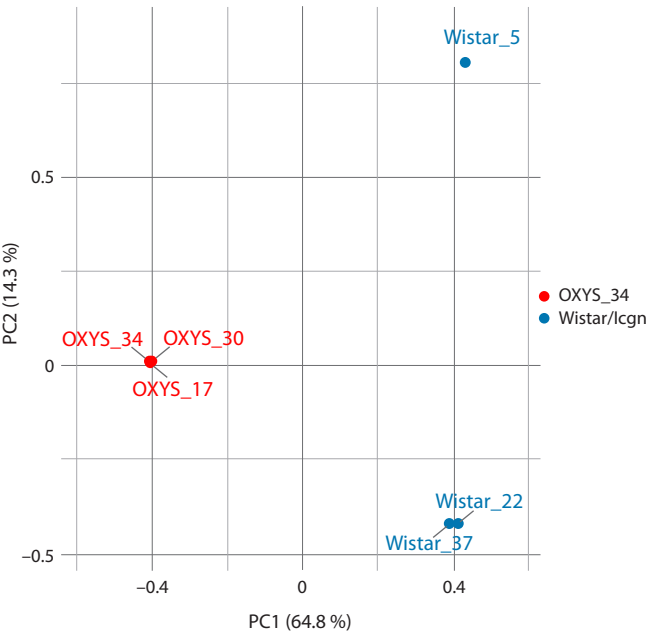


Рис. 2. Анализ главных компонент (PCA), выполненный с использованием программного обеспечения PLINK 1.9 на основе генотипов крыс линий Wistar/Lcgn и OXYS.

занные как повреждающие алгоритмом SIFT, – 423 варианта. В результате сопоставления генотипов OHB и инделов крыс OXYS с генотипами 146 линий крыс (см. Список S1 в Приложении) из базы данных Rat Genome Database (de la Cruz et al., 2004) были выделены 33 варианта, приводящих к функционально значимым нарушениям, и 87 повреждающих миссенс-вариантов, отсутствующих у всех линий, кроме OXYS.

Из полученного списка уникальных для крыс OXYS генетических вариантов проводился отбор вариантов в генах, вовлеченных в ключевые метаболические пути старения и связанные с возрастом патологии: митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, нейродегенерацию, когнитивные и зрительные нарушения, саркопению и расстройства липидного обмена. Каждый кандидатный вариант был верифицирован путем визуальной проверки выравниваний в IGV и анализа эволюционной консервативности затронутых аминокислотных позиций. Варианты в регионах с низким качеством картирования, артефактами выравнивания или низкой степенью консервативности были исключены из дальнейшего рассмотрения. В результате были отобраны гены-кандидаты: *Abca1*, *Apob*, *Cic*, *Nqo2*, *Akar6*, *Cmya5*, *Cerkl*, *Bfsp1*, функциональные нарушения которых могут лежать в основе формирования у крыс OXYS фенотипа преждевременного старения. Найденные в генах-кандидатах варианты описаны в табл. 1, визуализированы в IGV (рис. S1) и показаны на схеме транскриптов (рис. S2).

Расстройства липидного обмена. Гены *Apob* и *Abca1* связаны с липидным метаболизмом. *Abca1* экспрессируется преимущественно в жировой ткани и печени крыс, а также в различных типах иммунных клеток (Wu et al.,

Таблица 1. Уникальные для крыс OXYS миссенс-варианты в генах-кандидатах с генотипами всех анализируемых образцов (0 – референсный аллель, 1 – альтернативный)

Геномные координаты	Референсный аллель	Альтернативный аллель	Ген	Замена в транскрипте	Аминокислотная замена	OXYS 17	OXYS 30	OXYS 34	Wistar 5	Wistar 22	Wistar 37
1:80,874,547	G	A	<i>Cic</i>	ENSRNOT00000101741.1:c.4235G>A	ENSRNOP000000094181.1:p.Cys1412Tyr	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
2:24,306,965	T	A	<i>Cmya5</i>	ENSRNOT00000073710.4:c.11011A>T	ENSRNOP000000064514.2:p.Arg3671Trp	1/1	1/1	1/1	0/0	0/1	0/1
3:64,239,860	C	A	<i>Cerkl</i>	ENSRNOT000000057878.6:c.1345G>T	ENSRNOP000000054687.5:p.Val449Leu	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
3:64,239,861	A	C	<i>Cerkl</i>	ENSRNOT000000057878.6:c.1344T>G	ENSRNOP000000054687.5:p.Phe448Leu	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
3:131,199,280	C	T	<i>Bfsp1</i>	ENSRNOT00000007727.6:c.827G>A	ENSRNOP00000007727.4:p.Arg276Gln	1/1	1/1	1/1	0/0	0/1	0/0
5:67,724,612	C	G	<i>Abca1</i>	ENSRNOT00000110113.1:c.2083G>C	ENSRNOP000000078596.1:p.Val695Leu	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
6:30,878,853	C	T	<i>Apob</i>	ENSRNOT000000046811.5:c.10237C>T	ENSRNOP000000039779.2:p.Leu3413Phe	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
6:70,399,863	C	T	<i>Akar6</i>	ENSRNOT00000006562.4:c.2443C>T	ENSRNOP00000006562.2:p.Arg815Trp	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
17:30,913,758	C	T	<i>Nqo2</i>	ENSRNOT000000024141.6:c.370G>A	ENSRNOP000000024141.5:p.Gly124Arg	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0

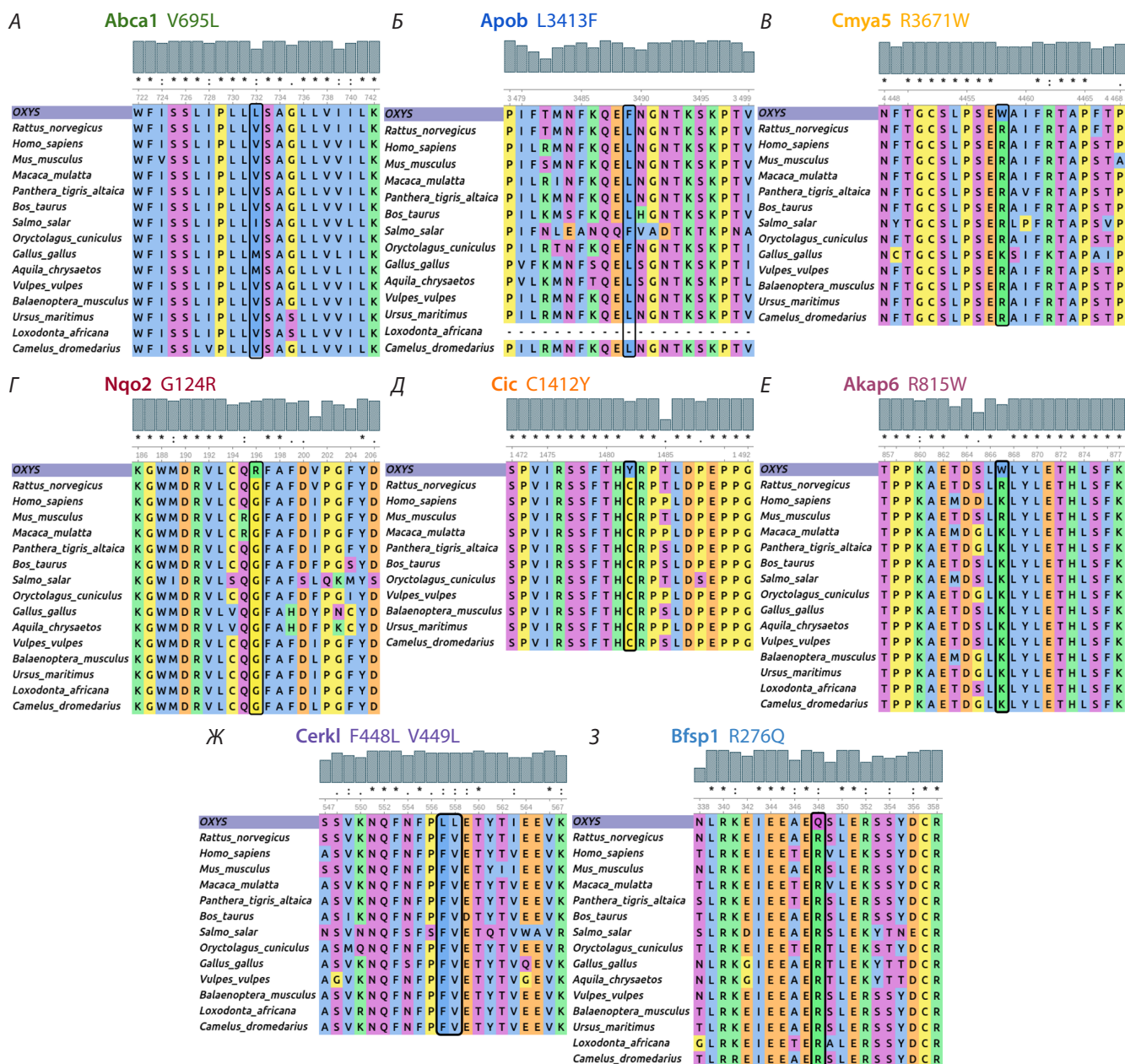


Рис. 3. Аминокислотные (АК) замены в белках OXYS крыс (сверху на каждой картинке) и гомологичная позиция (выделена черной рамкой) у ортологичных белков разных видов животных (норвежская крыса – *Rattus norvegicus*, человек разумный – *Homo sapiens*, домовая мышь – *Mus musculus*, макак-резус – *Macaca mulatta*, амурский тигр – *Panthera tigris altaica*, домашний бык – *Bos taurus*, атлантический лосось – *Salmo salar*, дикий кролик – *Oryctolagus cuniculus*, банкивский петух – *Gallus gallus*, беркут – *Aquila chrysaetos*, рыжая лисица – *Vulpes vulpes*, синий кит – *Balaenoptera musculus*, белый медведь – *Ursus maritimus*, саванный слон – *Loxodonta africana*, одногорбый верблюд – *Camelus dromedarius*).

Полярные незаряженные АК обозначены фиолетовым цветом (S, T, N, Q), гидрофобные – голубым (A, V, I, L, M, F, Y, W), положительно заряженные – зеленым (R, H, K), отрицательно – оранжевым (D, E), другие – желтым (C, G, P). Над АК последовательностями в виде столбцов расположен трек консервативности (высота столбца соответствует степени эволюционной консервативности АК). Изображения получены в программе UGENE 45.0 (Okonechnikov et al., 2012).

2009; RatGTEx Consortium, 2021). Продукт гена *Abca1* играет ключевую роль в процессе транспортировки холестерина и фосфолипидов через клеточную мембрану, важном для формирования липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в печени (Oram, 2003; Ghanbari-Niaki et al., 2007). Аминокислотная замена V695L находится в одном из трансмембранных доменов *Abca1*, обогащенном

гидрофобными аминокислотными остатками (рис. 3, А и рис. S3). Валин (V) в гомологичной позиции присутствует у большинства его ортологов среди плацентарных млекопитающих и грызунов, тем не менее у одного животного, арктического суслика (*Urocyon parryi*), обнаружен лейцин (L) (рис. S4, А). В этом положении могут находиться и другие гидрофобные аминокислоты: метионин (M) у птиц

(банкинский петух *Gallus gallus*, беркут *Aquila chrysaetos*) и изолейцин (I) у рыбы (атлантический лосось *Salmo salar*) (см. рис. 3, А). Abca1 имеет 15 древних паралогов, которые в гомологичной позиции кроме валина (V) содержат и другие гидрофобные аминокислоты: изолейцин (I), аланин (A), метионин (M) и лейцин (L) (рис. S5). В совокупности эти данные указывают на то, что замена V695L, вероятно, совместима с сохранением структурной целостности и функции белка.

Ген *ApoB* кодирует две изоформы аполипопротеина В: ApoB-100 – структурный белок липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), синтезируемый в печени, и ApoB-48 – компонент хиломикрон, липопротеиновых частиц клеток тонкого кишечника. ApoB-100 участвует в синтезе и секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – предшественников ЛПНП, необходимых для транспорта эндогенных триглицеридов и холестерина в кровь (Davidson, Shelness, 2000). Кроме того, ApoB-100 служит лигандом для рецепторов ЛПНП на гепатоцитах, опосредуя захват и клиренс ApoB-содержащих частиц печенью (Davidson, Shelness, 2000). У гена *ApoB* отсутствуют паралоги. Обнаруженная аминокислотная замена L3413F расположена в гепарин-связывающем домене ApoB-100, который опосредует связывание частиц ЛПНП с протеогликами внеклеточного матрикса, богатыми гликозаминогликанами (Flood et al., 2004) (см. рис. 3, В и рис. S6). У большинства грызунов и млекопитающих в гомологичном положении находится лейцин (L), однако у

дикого кролика (*Oryctolagus cuniculus*) и атлантического лосося (*S. salar*) в гомологичной позиции расположен фенилаланин (F) (см. рис. 3, В и рис. S4, В). Поскольку обе аминокислоты являются гидрофобными, а фенилаланин встречается в гомологичной позиции у эволюционно отдаленных видов без потери жизнеспособности, можно заключить, что замена L3413F не приводит к существенному нарушению функции белка. Тем не менее, учитывая, что фенилаланин обладает объемным ароматическим боковым радикалом, нельзя полностью исключить потенциальное влияние замены на локальную конформацию домена или эффективность взаимодействия с протеогликами внеклеточного матрикса. Таким образом, данная замена, вероятно, относится к вариантам с низким функциональным воздействием.

Дисфункции скелетной и сердечной мышц. Ген *Cmya5* кодирует крупный белок, который высоко экспрессирован в скелетных мышцах и сердце и участвует в структурной организации саркомеров в кардиомиоцитах и волокнах скелетной мускулатуры (Wu et al., 2009; Lu et al., 2022). Найденная в нем миссенс-замена приводит к R3671W в первом домене фибронектина типа III (Fibronectin type-III 1, FN3-1), который участвует во взаимодействии с М-доменами титина в М-линии саркомеров (Sarparanta, 2008; Sarparanta et al., 2010) (см. рис. 3, В и рис. 4, А). Аргинин (R) в этой позиции достаточно консервативен как среди эволюционно отдаленных видов животных (только у банкинского петуха *G. gallus* встречается

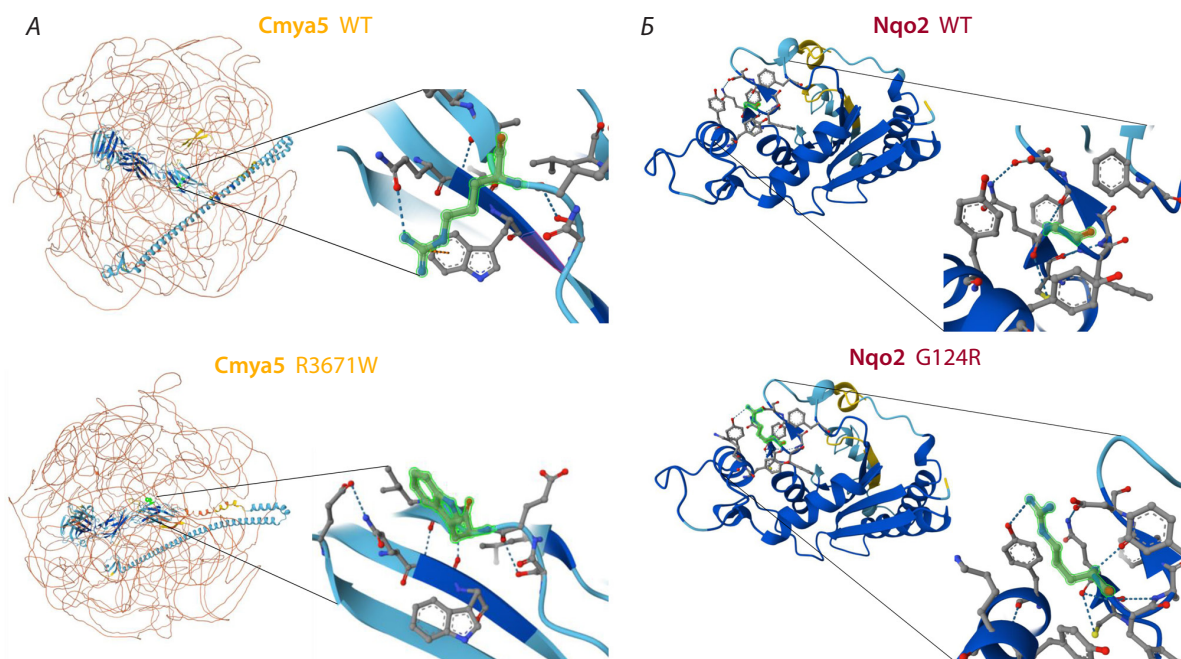


Рис. 4. Структуры белков, предсказанные с помощью AlphaFold 3 (Abramson et al., 2024). А – *Cmya5* (исходная – WT (3671R) и с заменой у крыс OXYS – R3671W). Участок FN3-1 домена, в котором локализована замена, приближен. Аминокислота в положении 3671 подсвечена зеленым. Б – *Nqo2* (исходная – WT (124G) и с заменой у крыс OXYS – G124R). Участок локализации замены приближен. Аминокислота в положении 124 подсвечена зеленым.

Цветовая кодировка отражает локальную надежность предсказания структуры (pLDDT): синий (90–100) – очень высокая, голубой (70–89) – высокая, желтый (50–69) – низкая, оранжевый (<50) – очень низкая. Участки с pLDDT < 50, вероятно, представляют собой неупорядоченные регионы белка.

лизин (К), который, как и аргинин, несет положительный заряд), так и среди грызунов (см. рис. 3, В и рис. S4, В). *Сmya5* имеет три эволюционно древних паралога: *Fsd1*, *Fsd2* и *Fsd11*, один из которых – *Fsd2*, экспрессируется в мышечной ткани, однако выполняет иные функции. Замена положительно заряженного аргинина на гидрофобный ароматический триптофан в положении 3671 (R3671W), локализованная в β -складчатой структуре FN3-1 домена *Сmya5*, нарушает взаимодействия с соседними аминокислотами и может повлиять на упаковку домена и тем самым на взаимодействие с другими белками, в частности с титином (см. рис. 4, А).

Нейродегенерация и когнитивный дефицит. Ген *Nqo2* кодирует флавин-зависимый белок *Nqo2*, который структурно гомологичен хинон дегидрогеназе *Nqo1*, но существенно отличается по кофакторной специфичности: *Nqo2* крайне неэффективно связывается с физиологическими кофакторами НАД(Ф)Н и, вероятно, выполняет преимущественно регуляторную, а не каталитическую функцию (Islam, Shilton, 2025). *Nqo2* высоко экспрессируется в почках и печени (Wu et al., 2009; RatGTEx Consortium, 2021). Обнаруженный у крыс OXYS миссенс-вариант в *Nqo2* приводит к замене G124R в высококонсервативном положении белка как среди эволюционно далеких животных, так и среди грызунов и родственных им видов (см. рис. 3, Г и рис. S4, Г). Данная замена локализована вблизи субстрат-связывающего сайта 127–129 FDV (фенилаланин-аспарагиновая кислота-валин) (см. рис. 4, Б). *Nqo2* имеет два паралога: предсказанный ген *AABR07044714*, который возник у крыс, и эволюционно более древний *Nqo1*, кодирующий фермент с функцией восстановления хинонов. Замена глицина на крупный положительно заряженный аргинин нарушает локальные взаимодействия внутри белка и может повлиять на белок-белковые взаимодействия, сродство к лигандам или редокс-зависимую регуляторную функцию *Nqo2* (см. рис. 4, Б).

Ген *Cic* кодирует транскрипционный репрессор *Capicua*, его экспрессия наиболее высока в нервной ткани (RatGTEx Consortium, 2021). Он играет важную роль в нейrogenезе и выступает как супрессор для различных видов опухолей (Wong, Yip, 2020; Hourigan et al., 2021). Найденная у крыс OXYS замена C1412Y находится в высококонсервативной области белка, которая, однако, не организована в упорядоченный домен и предсказана с низкой надежностью ($pLDDT < 50$) (см. рис. 3, Д и рис. S7). У всех анализируемых ортологов в гомологичном положении присутствует цистеин (С) (см. рис. 3, Д и рис. S4, Д). *Cic* имеет всего один древний паралог, *Bbx*, который выполняет иные функции и не содержит гомологичного региона. Поскольку замена цистеина на тирозин в позиции 1412 (C1412Y) расположена в высококонсервативной области белка, а функциональная компенсация со стороны паралога *Bbx* невозможна, данный вариант способен повлиять на функциональную активность белка *Cic*, несмотря на локализацию в структурно неупорядоченном регионе.

Ген *Akar6* кодирует адаптерный белок, закрепляющий сигнальные комплексы в ядерной оболочке и саркоплазм-

матическом ретикулуме (Dodge-Kafka et al., 2005; Vergarajaregui et al., 2020). У крыс он экспрессируется преимущественно в сердце, скелетной мускулатуре и головном мозге, включая гиппокамп и кору больших полушарий (Wu et al., 2009; RatGTEx Consortium, 2021). Обнаруженная замена аргинина на триптофан в положении 815 (R815W) расположена в пределах первого спектринового повтора (Spectrin 1, SR1) – домена, критичного для белок-белковых взаимодействий (Vergarajaregui et al., 2020) (см. рис. 3, Е и рис. S8). *Akar6* имеет один паралог – *Ser68*, который не содержит гомологичного региона и не выполняет похожих адаптерных функций. Анализ множественного выравнивания ортологов показывает, что позиция 815 строго консервативна по заряду: у всех исследуемых видов животных в гомологичной позиции присутствует либо аргинин (R), либо лизин (К) – положительно заряженные аминокислотные остатки (см. рис. 3, Е и рис. S4, Е). Таким образом, замена R815W является неконсервативной: аргинин (положительно заряженная полярная аминокислота) заменяется на триптофан (крупный гидрофобный остаток с ароматическим кольцом), что может привести к нарушению белок-белковых взаимодействий через SR1 домен.

Зрительные нарушения. Ген *Cerkl* участвует в регуляции аутофагии, динамики митохондрий и метаболизма, а также играет важную роль в защите фоторецепторов и клеток пигментного эпителия сетчатки (РПЭ) от окислительного стресса и апоптоза (Mirra et al., 2021). Выявленные у крыс OXYS в *Cerkl* две идущие подряд аминокислотные замены F448L и V449L локализуются в неупорядоченной С-концевой области белка, обогащенной гидрофобными аминокислотными остатками (см. рис. 3, Ж, рис. S9). Фенилаланин (F) в положении 448 консервативен среди всех анализируемых ортологов (см. рис. 3, Ж и рис. S4, Ж), однако валин (V) в положении 449 допускает замену на другую гидрофобную аминокислоту у грызунов – изолейцин (I) (см. рис. S4, Ж). *Cerkl* имеет четыре эволюционно древних паралога (*Cerk*, *Sphk1*, *Sphk2*, *Agk*), которые, в отличие от *Cerkl*, сохранили липид-киназную активность и реализуют иные регуляторные механизмы. Несмотря на это, обе найденные замены расположены в области, обогащенной гидрофобными аминокислотными остатками, поэтому их эффект на структуру и функции белка *Cerkl* может быть минимален.

В гене *Bfsp1*, кодирующем структурный белок промежуточных филаментов хрусталика, идентифицирована миссенс-замена, ведущая к R276Q в одном из α -спиральных доменов стержневой области (см. рис. 3, З, рис. S10). Эта область обеспечивает полимеризацию филаментов и их взаимодействие с *Bfsp2* для формирования цитоскелета волокон хрусталика (Perng et al., 2007). Аминокислота аргинин (R) в положении 276 достаточно консервативна среди анализируемых ортологов, но у одного вида – китайского хомячка (*Cricetulus griseus*) – в гомологичной позиции локализован триптофан (W) (см. рис. 3, З и рис. S4, З). Ген *Bfsp1* не имеет паралогов, что свидетельствует об уникальности его функции. Несмотря на сохраненную структуру белка, потеря положительного заряда в результате замены

аргинина на глутамин в центре одного из доменов стержневой области может привести к нарушению сборки промежуточных филаментов в хрусталике.

Визуализация тканеспецифичной экспрессии у крыс каждого из вышеперечисленных генов представлена на рис. S11–S18).

Митохондриальная дисфункция. Считается, что фенотип преждевременного старения у крыс OXYS связан с дисфункцией митохондрий (Tyumentsev et al., 2018). В связи с этим из списка миссенс-замен и вариантов, приводящих к функционально значимым нарушениям и отличающих крыс OXYS от Wistar/Icgn, были отобраны варианты в генах, связанных с митохондриальными функциями. В генах *Mrps30*, *Decr1*, *Mecr*, *Ptcd1* и *Afg3l1* у крыс OXYS обнаружены миссенс-замены, предсказанные как повреждающие алгоритмом SIFT (табл. S4). Анализ распространенности этих генетических вариантов среди 146 линий крыс (список S1 в Приложении) показал, что они встречаются с высокой частотой среди других, в том числе здоровых, линий (табл. S5), поэтому, вероятно, не вносят существенного вклада в развитие у крыс OXYS структурно-функциональных нарушений митохондрий.

Анализ вариаций числа копий геномных регионов (CNV)

Для повышения точности поиска и определения границ CNV применялись две программы, использующие разные подходы: CNVpytor – поиск по глубине прочтения, Smoove – по расщепленным и дискордантным парным

прочтениям. Большинство CNV, отличающих крыс OXYS от контрольной группы крыс Wistar/Icgn, найдено в некодирующих областях генома: межгенных регионах и интронах генов. После отбора функционально значимых категорий CNV (попадающих в кодирующие регионы и пересекающихся с регуляторными областями) все кандидаты относились к классу делеций. Структурные вариации других типов в функционально значимых регионах выявлены не были.

CNV в кодирующих регионах. В генах *LOC100911093*, *Ybx1l1*, *Gsta6* и *Mettl24* делеции у крыс OXYS затрагивают кодирующие области – экзоны (табл. 2). При этом гены *LOC100911093* и *Ybx1l1* полностью делетированы (рис. 5). *LOC100911093* предположительно кодирует митохондриальную ССА-тРНК-нуклеотидилтрансферазу и имеет один паралог, *Trnt1*, на уровне крысы (гомология 99.54 %), который выполняет ту же функцию как в цитоплазме, так и в митохондриях. *Ybx1l1* может связываться с нуклеиновыми кислотами, участвуя в регуляции экспрессии генов. *Ybx1l1* имеет шесть паралогов, один из которых, *Ybx1*, имеет высокую гомологию (94.48 %) с *Ybx1l1*. Человеческий ортолог, *YBX1*, участвует в репарации ДНК при окислительном стрессе (Zheng et al., 2025). Оба гена (*LOC100911093* и *Ybx1l1*) недостаточно изучены на модели крысы, что затрудняет оценку функциональных последствий их утраты, а наличие высокоомологичных паралогов (*Trnt1* и *Ybx1*) предполагает возможность частичной функциональной компенсации.

Таблица 2. Делеции, затрагивающие кодирующие участки генов – экзоны, и генотипы всех образцов (0 – референсный аллель, 1 – делеция)

Координаты	Длина, п. н.	Ген	OXYS 17	OXYS 30	OXYS 34	Wistar 5	Wistar 22	Wistar 37
1:170,720,408–170,722,750	2342	<i>LOC100911093</i>	1/1	1/1	1/1	0/0	0/1	0/1
1:171,304,588–171,306,097	1509	<i>Ybx1l1</i>	1/1	1/1	1/1	0/0	0/1	0/1
9:23,797,233–23,803,955	6722	<i>Gsta6</i>	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/1
20:44,142,209–44,146,664	4455	<i>Mettl24</i>	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0

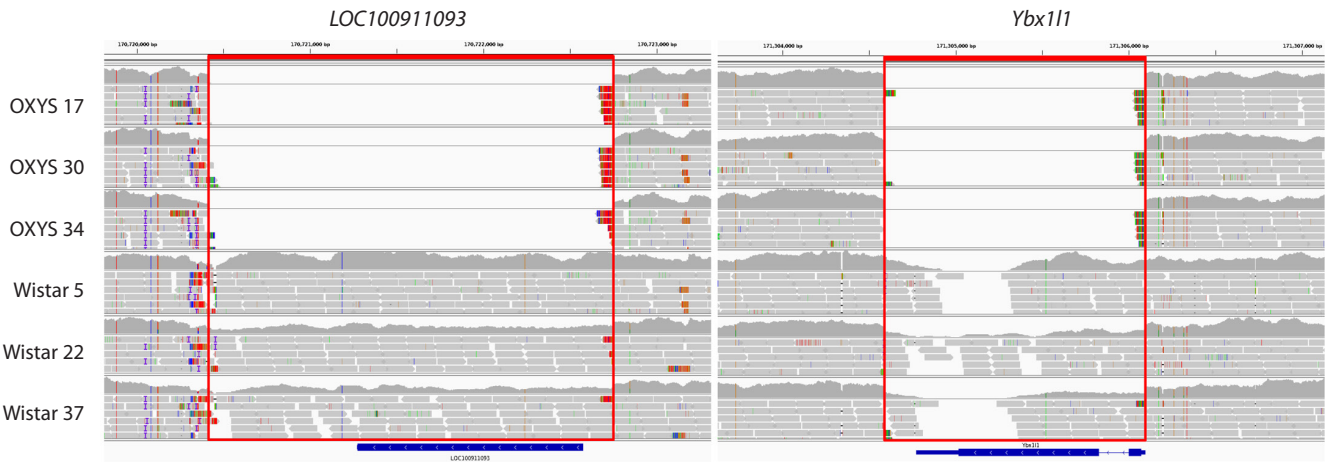


Рис. 5. Делетированные гены *LOC100911093* и *Ybx1l1* в геномах крыс OXYS. Масштаб 3500 п.н. Красными рамками обозначены границы делеций. Изображения получены в IGV (Robinson et al., 2011).

У генов *Gsta6* и *Mettl24* первый экзон попадает в область делеции. *Gsta6* принадлежит к семейству альфа глутатион-S-трансфераз и участвует в метаболизме одного из антиоксидантов – глутатиона, который играет важную роль в нейтрализации свободных радикалов и поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза (Forman et al., 2009). Этот ген на данный момент малоизучен и имеет 19 паралогов, пять из которых тоже относятся к семейству альфа глутатион-S-трансфераз, что может обеспечить частичную компенсацию функции *Gsta6*. *Mettl24* кодирует фермент с предсказанной метилтрансферазной активностью, однако на модели крыс он изучен слабо. Его ортолог, *METTL24*, у человека связан с иммунными функциями и ассоциирован с раком почки (KIRC) (Jiang et al., 2022). Ген *Mettl24* имеет два древних паралога (*Scara3* и *Cthrc1*) с низким уровнем гомологии (7.76 и 16.97 % соответственно), которые не относятся к метилтрансферазам.

CNV в регуляторных областях генома. H3K27Ac – эпигенетическая модификация (ацетилирование) 27-го лизина на N-концевом участке ДНК-упаковывающего белка, гистона H3. Обогащение геномного региона данной эпигенетической меткой сигнализирует о расположении в нем активных регуляторных элементов: промоторов и энхансеров. Показано, что развитие признаков БА у крыс OXYS, как и у людей, связано с нейродегенеративными изменениями прежде всего в гиппокампе и префронтальной коре (Stefanova et al., 2014). В связи с этим мы решили проверить, попадают ли найденные в геномах крыс OXYS CNV в участки активных регуляторных элементов тканей вентрального и дорсального гиппокампа и префронтальной коры.

На основе ChIP-seq данных участков мозга контрольной группы крыс аутбредной линии Long-Evans (Rayan et al., 2022) были получены координаты пиков обогащения по гистоновой метке H3K27Ac, которые соотнесли с координатами уникальных для крыс OXYS CNV. Делеции в генах *Gsta6*, *Mettl24*, *Fat1*, *Babam2* и перед 5'-концом гена *Abcf1* затрагивают участки, обогащенные H3K27Ac метками (табл. 3, рис. 6). Делеции в генах *Gsta6* и *Mettl24*, описанных выше, локализованы в их предполагаемой промоторной области и затрагивают первый экзон. Делеции в *Fat1* и *Babam2* расположены в их интронах и, вероятно, затрагивают активные энхансеры. Ген *Fat1* кодирует белок из семейства атипичных кадгеринов, который участвует в межклеточной адгезии, развитии мышц и нейронов, а также в положительной регуляции миграции различных клеток: нейронов, фибробластов, астроцитарных предшественников и гладкомышечных клеток в сосудах (Riascos-Bernal et al., 2023; Helmbacher, 2018). У *Fat1* имеется семь паралогов, три из которых тоже относятся к семейству атипичных кадгеринов. Ген *Babam2* кодирует адаптерный белок, входящий в состав комплексов BRCA1-A и BRISC. Он играет важную роль в репарации двуцепочечных разрывов ДНК, поддержании клеточного цикла и предотвращении клеточного старения (Chung et al., 2020), а также ингибирует митохондриальный путь апоптоза (Li Q. et al., 2004). Отсутствие паралогов у гена *Babam2* исключает возможность генетической компенсации при потенци-

альном нарушении его регуляции, вызванном делецией в энхансерной области. Делеция перед 5'-концом гена *Abcf1* может затрагивать его активный промотор. Продукт гена *Abcf1* относится к суперсемейству АТФ-связывающих каскадных ABC белков, участвует в инициации и элонгации трансляции и регулирует врожденный иммунный ответ (Wilcox et al., 2017). Оба паралога *Abcf1* принадлежат к тому же подсемейству ABC белков F.

В результате проведенного анализа показано, что обнаруженные у крыс OXYS делеции приводят к исключению регуляторных областей генов. Наибольшие повреждения могут иметь гены *Gsta6* и *Mettl24*, в которых делеции расположены в наиболее богатых H3K27Ac регионах, соответствующих активным промоторам генов.

Визуализация тканеспецифичной экспрессии у крыс каждого из вышеперечисленных генов представлена на рис. S19–S25.

Обсуждение

Целью данного исследования было идентифицировать у крыс линии OXYS генетические варианты, которые могут способствовать проявлению у них фенотипа преждевременного старения, сопровождающегося развитием различных возраст-ассоциированных патологий.

Когнитивные нарушения и нейродегенерация

С обнаруженными в генах *Fat1*, *Cic*, *Akap6*, *Gsta6*, *Nqo2* вариантами может быть связано раннее развитие у крыс OXYS нейродегенеративных изменений и снижение когнитивных функций. Так, в некодирующем регионе гена *Fat1* обнаружена крупная делеция, вероятно, затрагивающая активный энхансер. У позвоночных, включая крыс, ген *Fat1* экспрессируется в развивающемся и взрослом мозге: уровень экспрессии особенно высок в областях, участвующих в нейрогенезе (Ahmed et al., 2015; Peng et al., 2021). Его продукт FAT1 вовлечен в ранние стадии дифференцировки нейронов, контролирует рост аксонов через сигнальный путь Hippo и способствует терминальной дифференцировке клеток, ингибируя их пролиферацию (Peng et al., 2021). Таким образом, найденная делеция может снижать экспрессию *Fat1* в зонах нейрогенеза в гиппокампе, нарушая регуляцию синаптической пластичности и миграции нейронов, усугубляя когнитивный дефицит у крыс OXYS.

Белок CIC (Carcicua) – ключевой эффектор сигнального пути RTK/RAS/MAPK, регулирующий баланс пролиферации и дифференцировки нейрональных предшественников в гиппокампе (Hourigan et al., 2021). Он также выступает супрессором опухолей, репрессируя транскрипцию онкогенов семейства ETS (Wong, Yip, 2020), и образует комплекс с белком Ataxin-1, который ассоциирован с развитием нейродегенеративной патологии – спиноцереbellарной атаксии 1-го типа (SCA1) (Rousseaux et al., 2018). Патогенные варианты в *CIC* описаны в олигодендроглиомах человека, где его инактивация стимулирует пролиферацию глиальных клеток через активацию онкогенов *ETV1/4/5* (Yip et al., 2012). Утрата репрессорной функции CIC в гиппокампе мышей приводит к сокращению пула

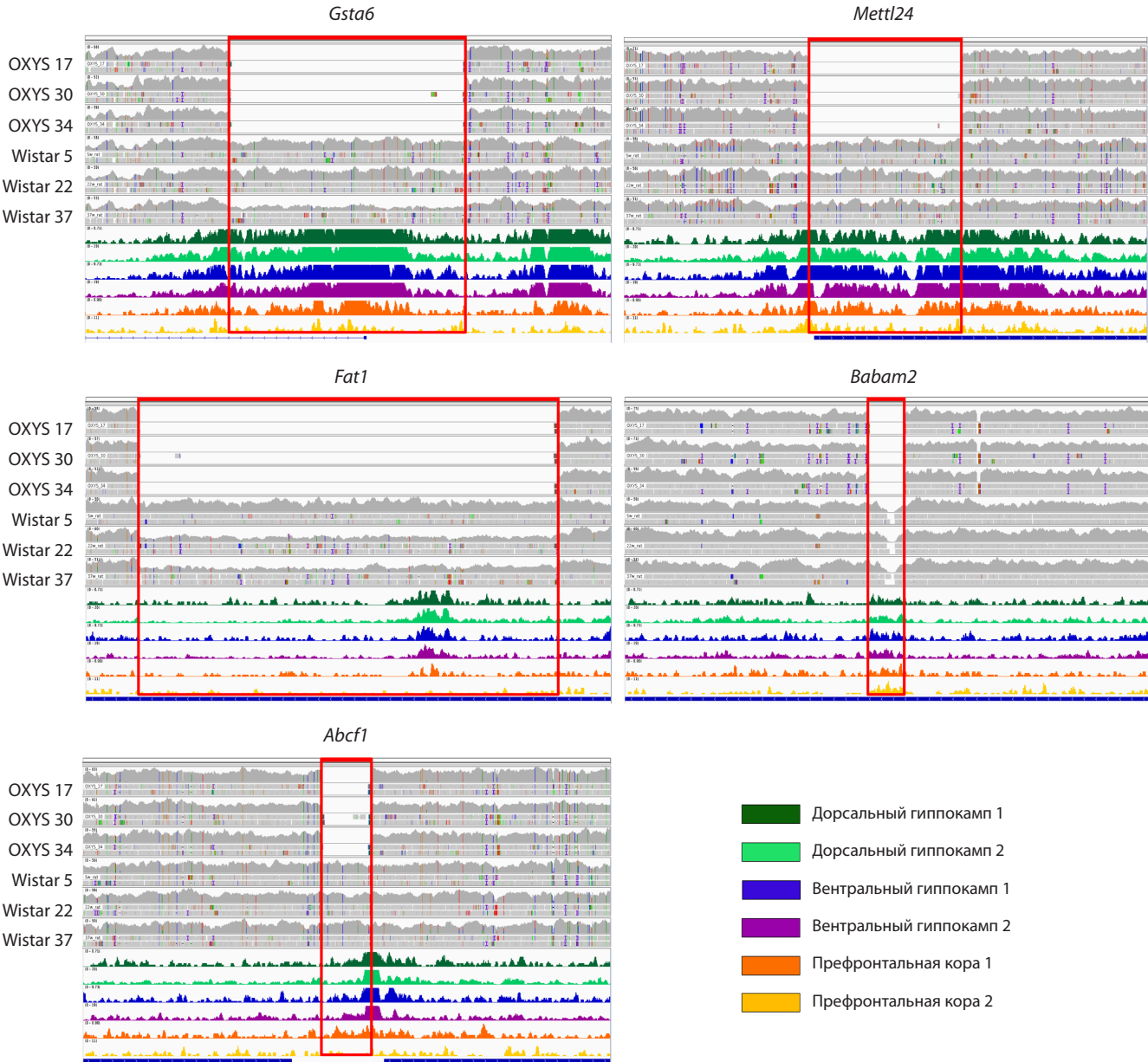


Рис. 6. Делеции в генах *Gsta6*, *Mettl24*, *Fat1*, *Babam2* и *Abcf1*, попадающие на участки обогащения гистоновой метки H3K27Ac в тканях префронтальной коры, дорсального и вентрального гиппокампа *Rattus norvegicus*. Масштаб 15 т.п.н. Красными рамками обозначены границы делеций. Изображения получены в IGV (Robinson et al., 2011).

Таблица 3. Делеции, затрагивающие пики обогащения гистоновой метки H3K27Ac в тканях префронтальной коры, дорсального и вентрального гиппокампа *Rattus norvegicus*, и генотипы всех анализируемых образцов (0 – референсный аллель, 1 – делеция)

Координаты	Длина, п.н.	Ген	OXYS 17	OXYS 30	OXYS 34	Wistar 5	Wistar 22	Wistar 37
9:23,797,233–23,803,955	6722	<i>Gsta6</i>	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/1
20:44,142,209–44,146,664	4455	<i>Mettl24</i>	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
16:47,224,153–47,236,087	11934	<i>Fat1</i>	1/1	1/1	1/1	0/0	0/1	0/1
6:24,707,559–24,708,619	1060	<i>Babam2</i>	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
20:2,800,714–2,802,114	1400	<i>Abcf1</i>	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0

нейрональных предшественников и препятствует их дифференцировке, а также нарушает миграцию нейронов и созревание их дендритных отростков (Hourigan et al., 2021). Можно предположить, что найденный у крыс OXYS миссенс-вариант *Cic* вносит вклад в выявленную у них задержку созревания мозга в ранний постнатальный период, связанную с изменением баланса пролиферации и дифференцировки нейронных предшественников (Rudnitskaya et al., 2020).

Замена R815W в SR1 домене Акaр6 ранее была описана в исследовании ОНВ на транскриптомных данных гиппокампа и префронтальной коры крыс OXYS как связанная с когнитивными нарушениями (Devyatkin et al., 2020b). Спектриновые повторы АКАР6 участвуют в связывании с белками ядерной оболочки (несприн-1α) и компонентами центра организации микротрубочек (перичесентрин, АКАР9) и обеспечивают якорение сигнальных молекул, таких как кальциневрин и NFATc4 (Mackiewicz et al., 2024). Нарушение структурной целостности спектриновых повторов АКАР6 способно дестабилизировать его закрепление на ядерной оболочке и организацию перинуклеарных сигнальных комплексов, что может ослабить передачу провыживательных сигналов от BDNF-рецепторов к транскрипционным мишеням (например, через путь кальциневрин-NFATc4), повышая уязвимость нейронов к стрессу и дегенерации (Mackiewicz et al., 2024). Недавние работы продемонстрировали, что АКАР6 играет ключевую роль в нейротрофин-опосредованном выживании ганглиозных клеток сетчатки (Tomczak et al., 2024). Кроме того, исследования полногеномных ассоциаций связывают полиморфизмы в локусе *AKAP6* с нарушениями эпизодической памяти, скорости восприятия и других когнитивных функций у пожилых людей (Andrews et al., 2017). Расположение R815W в функционально значимом домене SR1 и эволюционная сохранность положительного заряда в гомологичном положении у ортологов Акaр6 позволяют предположить, что данный вариант способен внести вклад в формирование когнитивного дефицита у крыс OXYS.

Снижение по сравнению с контрольными крысами Wistar/ICN уровня экспрессии гена *Gsta6* из семейства альфа глутатион-S-трансфераз, обнаруженное в префронтальной коре, гиппокампе и сетчатке OXYS крыс в период постнатального завершения развития их мозга (Telegina et al., 2015; Stefanova, Kolosova, 2023), вероятно, вызвано найденной делецией в предполагаемом активном промоторе этого гена. Снижение экспрессии *Gsta6* может ослаблять глутатион-зависимую нейтрализацию свободных радикалов, способствуя снижению антиоксидантной защиты нейронов и фоторецепторов.

Миссенс-замена в гене *Nqo2* ранее была описана в исследовании ОНВ на транскриптомных данных гиппокампа и префронтальной коры крыс OXYS и охарактеризована как потенциально связанная с нейродегенерацией и развитием БА (Devyatkin et al., 2020b). Экспрессия *NQO2* в мозге регистрируется в структурах, критически важных для когнитивных функций (включая гиппокамп и кору), и повышается с возрастом и при развитии БА (Janda et al., 2024). Роль *NQO2* в процессах обучения и консолидации

памяти предположительно связана с его влиянием на клеточный метаболизм и продукцию АФК, в том числе митохондриального происхождения (Islam, Shilton, 2025). Данные свидетельствуют также о вовлеченности *NQO2* в регуляцию окислительного стресса, воспаления, аутофагии и апоптоза и о его способности взаимодействовать с рядом биоактивных соединений, включая некоторые противоопухолевые препараты (Janda et al., 2024; Islam, Shilton, 2025). Таким образом, найденные генетические варианты в *Gsta6* и *Nqo2* могут способствовать развитию ранних нейродегенеративных изменений в структурах мозга и сетчатке крыс OXYS – признаков болезни Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерации.

Ранее было продемонстрировано, что во фронтальной коре и гиппокампе крыс OXYS наблюдается повышенный уровень окислительных повреждений ДНК (8-оксогуанин) по сравнению с родительской линией Wistar/ICN (Sattarova et al., 2013). Выявленная в регуляторной области *Babam2* делеция представляет интерес как потенциальный фактор геномной нестабильности. Хотя прямых данных о накоплении двуцепочечных разрывов у крыс OXYS нет, снижение экспрессии генов репарации может усугублять последствия окислительных повреждений в мозге. Важно отметить, что антиапоптотическая функция *BABAM2* реализуется через ингибирование митохондриального каскада апоптоза (Li Q. et al., 2004). Учитывая, что митохондриальная дисфункция и нарушение регуляции апоптоза – ранние признаки у крыс OXYS (Stefanova et al., 2014), снижение экспрессии *Babam2* в гиппокампе и префронтальной коре вследствие обнаруженной делеции в его энхансере может повышать чувствительность нейронов к стресс-индуцированной гибели.

Офтальмологические патологии (ретинопатия и катаракта)

Клинические проявления ретинопатии, аналогичной сухой форме возрастной макулярной дегенерации у людей, манифестируют у крыс OXYS к возрасту 3–4 месяцев на фоне структурно-функциональных изменений клеток РПЭ и нарушения микроциркуляции в хориоидее (Markovets et al., 2010). Патологические изменения сетчатки прогрессируют на фоне усиленного накопления бета-амилоида и липофусцина в клетках пигментного эпителия, нарушения их морфологии и реактивного глиоза и к возрасту 24 месяцев приводят к полной потере фоторецепторов (Markovets et al., 2010; Zhdankina et al., 2023). Некоторые из обнаруженных в исследовании генетических вариантов потенциально способны повлиять на развитие этой патологии. В их числе делеция в предполагаемой промоторной области гена *Abcb1*, который играет решающую роль в гомеостазе сетчатки, регулируя фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов клетками РПЭ (Guo et al., 2015). Обнаруженная делеция может понизить его экспрессию и таким образом внести вклад в развитие признаков ВМД у OXYS крыс.

Ген *Cerkl* – ключевой протектор фоторецепторов и клеток РПЭ от окислительного стресса и апоптоза (Mirra et al., 2021). Он экспрессируется преимущественно в мозжечке, гиппокампе, коре головного мозга и сетчатке, в функцио-

нировании которой играет решающую роль (García-Arroyo et al., 2021, 2022). Мутации в *CERKL* вызывают дистрофии сетчатки, характеризующиеся прогрессирующей дегенерацией ее нейронов, которая в конечном итоге приводит к потере зрения (Tuson et al., 2004; Aleman et al., 2009; Sen et al., 2020). Две последовательные замены F448L и V449L в С-концевом регионе белка *Cerkl*, вероятно, не вызывают значимых нарушений его функции, поскольку имеют консервативный характер (гидрофобные аминокислоты замещаются на гидрофобные); тем не менее их потенциальная роль в развитии ранних нейродегенеративных изменений сетчатки у крыс OXYS не может быть полностью исключена.

Замена R276Q в *Bfsp1* может ускорить дегенерацию хрусталика за счет снижения механической устойчивости промежуточных филаментов его волокон. С нарушением функций *BFSPI* связано развитие сенильной катаракты у человека (Song et al., 2009). ОНВ с потерей заряда аминокислоты (D348N) описан как причина развития врожденной катаракты у человека (Wang et al., 2023). У *Bfsp1*-нокаутных мышей развивается прогрессирующая катаракта с потерей оптических свойств хрусталика (Song et al., 2009). Можно полагать, что замена R276Q с потерей положительного заряда аминокислоты приведет к нарушению сборки промежуточных филаментов и будет способствовать раннему развитию у крыс OXYS катаракты – признака, по которому проводился селекционный отбор этих животных и сцепленно с которым они унаследовали синдром преждевременного старения (Kolosova et al., 2014).

Патологии мышечной ткани (саркопения и кардиомиопатия)

Замена R815W в SR1 домене *Akap6* также может вносить вклад в развитие мышечных патологий. Показано, что *AKAP6* играет ключевую роль в регенерации скелетных мышц, взаимодействуя с миогенином, а его подавление приводит к нарушению формирования мышечных волокон и снижению двигательной активности у мышей (Lee et al., 2015). Кроме того, через спектриновые повторы *AKAP6* функционирует как адаптерный белок в кардиомиоцитах, обеспечивая связь ядерной оболочки с центром организации микротрубочек, что критически важно для нормальной работы сердца (VergaraJauregui et al., 2020).

Замена R3671W в *Сmya5* локализуется в FN3-1 домене и нарушает внутридоменные взаимодействия с другими аминокислотными остатками, что может привести к ослаблению взаимодействия с титином и дестабилизации саркомеров как в скелетной, так и в сердечной мышечной ткани (Sargparanta, 2008; Sargparanta et al., 2010). Нарушение структурной целостности миофибрилл может способствовать развитию характерных для крыс OXYS саркопении и гипертрофической кардиомиопатии (Vays et al., 2014; Muraleva et al., 2017; Lu et al., 2022).

Расстройства липидного метаболизма

Нарушения липидного обмена вносят существенный вклад в патогенез БА (Di Paolo, Kim, 2011). Конформация ApoB-100 в гепарин-связывающем домене определяет

эффективность взаимодействия ЛПНП с протеогликанами внеклеточного матрикса в субэндотелиальном слое сосудов. ЛПНП подвергаются модификациям (агрегации, окислению), что запускает воспалительные реакции и усиливает атерогенез (Öörni, Lorey, 2025). Замена L3413F в этом домене ApoB у крыс OXYS могла бы нарушать данную функцию, потенциально способствуя дислипидемии, системному окислительному стрессу и развитию БА, однако на основе проведенного анализа консервативности аминокислотного остатка и предсказания структуры белка мы оцениваем ее эффект как минорный. Известно, что в период активной манифестации признаков БА дислипидемия и окислительный стресс у крыс OXYS не выявляются, а уровень холестерина в крови снижен (Tikhonova et al., 2014). При этом показано, что сосудистая дисфункция вносит существенный вклад в развитие у крыс OXYS как признаков БА (Stefanova et al., 2018) и ВМД (Zhdankina et al., 2023), так и гипертрофической кардиомиопатии (Muraleva et al., 2017). Выявленная замена V695L в *Abca1*, вероятно, функционально незначима, поскольку локализуется в гидрофобном трансмембранном домене и не нарушает его структуру. В то же время следует отметить, что ABCA1 играет ключевую роль не только в метаболизме липидов головного мозга, но и в выведении бета-амилоида, а его генетические вариации вносят значительный вклад в развитие БА (Holstege et al., 2022).

Заключение

Полногеномное секвенирование с высоким покрытием (>25×), выполненное для трех животных линии OXYS и трех – контрольной линии Wistar/Jcgn, позволило идентифицировать генетические варианты, фиксированные у крыс OXYS в гомозиготном состоянии. На основе сравнительного анализа были выявлены уникальные, не встречающиеся у других линий крыс варианты, которые способны внести вклад в формирование у крыс OXYS фенотипа преждевременного старения и раннее развитие возраст-зависимых заболеваний. В отношении нейродегенерации потенциально патогенными представляются следующие: крупная делеция в энхансере *Fat1*, способная привести к дисрегуляции экспрессии гена во время нейрогенеза; миссенс-замена в гене *Cic*, которая может нарушить баланс пролиферации и дифференцировки нейронов; варианты в *Akap6* и *Nqo2* – привести к когнитивному дефициту; и делеция в промоторе *Gsta6* – ослабить детоксикационную функцию кодируемого фермента в мозге. Раннее развитие ретинопатии может быть обусловлено делецией промоторного региона *Abcf1*, способной дестабилизировать гомеостаз сетчатки, и миссенс-заменами в *Cerkl*, которые могут снизить защиту фоторецепторов и клеток РПЭ от окислительного стресса. Миссенс-замена в *Bfsp1* способна нарушить сборку промежуточных филаментов хрусталика, приводя к формированию катаракты. Развитие у крыс OXYS кардиомиопатии и саркопении, вероятно, связано с миссенс-заменой в *Сmya5*, приводящей к нарушению стабилизации миофибрилл, и миссенс-заменой в *Akap6*, влияющей на процессы регенерации скелетных мышц и структурную организацию кардиомиоцитов. Идентифици-

рованные кандидатные аллели представляют собой основу для проведения функционального анализа и дальнейшего изучения молекулярных механизмов преждевременного старения крыс OXYS.

Список литературы/ References

- Abramson J., Adler J., Dunger J., Evans R., Green T., Pritzel A., Ronneberger O., ... Bapst V., Kohli P., Jaderberg M., Hassabis D., Jumper J.M. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*. 2024;630(8016):493-500. doi 10.1038/s41586-024-07487-w
- Abyzov A., Urban A.E., Snyder M., Gerstein M. CNVnator: an approach to discover, genotype, and characterize typical and atypical CNVs from family and population genome sequencing. *Genome Res*. 2011;21(6):974-984. doi 10.1101/gr.114876.110
- Ahmed A.F., De Bock C.E., Lincz L.F., Pundavela J., Zouikr I., Sonntag E., Hondermarck H., Thorne R.F. FAT1 cadherin acts upstream of Hippo signalling through TAZ to regulate neuronal differentiation. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(23):4653-4669. doi 10.1007/s00018-015-1955-6
- Aleman T.S., Soumitra N., Cideciyan A.V., Sumaroka A.M., Ramprasad V.L., Herrera W., Windsor E.A.M., ... Inglehearn C.F., Kumaramanickavel G., Stone E.M., Fishman G.A., Jacobson S.G. CERKL mutations cause an autosomal recessive cone-rod dystrophy with inner retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(12):5944. doi 10.1167/iovs.09-3982
- Andrews S. FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data. Version 0.11.9. 2010. Available at: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/> (Accessed 12.25.25)
- Andrews S.J., Das D., Anstey K.J., Eastale S. Association of AKAP6 and MIR2113 with cognitive performance in a population-based sample of older adults. *Genes Brain Behav*. 2017;16(4):410-418. doi 10.1111/gbb.12368
- Broad Institute. Picard Toolkit. Version 2.26.11. 2022. Available at: <https://broadinstitute.github.io/picard/> (Accessed 12.25.25)
- Chung C.Y.T., Lo P.H.Y., Lee K.K.H. Babam2 regulates cell cycle progression and pluripotency in mouse embryonic stem cells as revealed by induced DNA damage. *Biomedicine*. 2020;8(10):397. doi 10.3390/biomedicine8100397
- Danecek P., Bonfield J.K., Liddle J., Marshall J., Ohan V., Pollard M.O., Whitwham A., Keane T., McCarthy S.A., Davies R.M., Li H. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience*. 2021;10(2):giab008. doi 10.1093/gigascience/giab008
- Davidson N.O., Shelness G.S. Apolipoprotein B: mRNA editing, lipoprotein assembly, and presecretory degradation. *Annu Rev Nutr*. 2000;20(1):169-193. doi 10.1146/annurev.nutr.20.1.169
- de la Cruz N., Bromberg S., Pasko D., Shimoyama M., Twigger S., Chen J., Chen C.F., ... Zuniga-Meyer A., Zhao L., Kwitek A., Tonelato P., Jacob H. The Rat Genome Database (RGD): developments towards a phenotype database. *Nucleic Acids Res*. 2004;33(D1):D485-D491. doi 10.1093/nar/gki050
- Devaytkin V.A., Muraleva N.A., Kolosova N.G. Identification of single-nucleotide polymorphisms in mitochondria-associated genes capable of affecting the development of hypertrophic cardiomyopathy in senescence-accelerated OXYS rats. *Adv Gerontol*. 2020a;10(2):121-127. doi 10.1134/S2079057020020058
- Devaytkin V.A., Redina O.E., Kolosova N.G., Muraleva N.A. Single-nucleotide polymorphisms associated with the senescence-accelerated phenotype of OXYS rats: a focus on Alzheimer's disease-like and age-related-macular-degeneration-like pathologies. *J Alzheimer's Dis*. 2020b;73(3):1167-1183. doi 10.3233/JAD-190956
- Di Paolo G., Kim T.-W. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(5):284-296. doi 10.1038/nrn3012
- Dodge-Kafka K.L., Soughayer J., Pare G.C., Carlisle Michel J.J., Langeberg L.K., Kapiloff M.S., Scott J.D. The protein kinase A anchoring protein mAKAP coordinates two integrated cAMP effector pathways. *Nature*. 2005;437(7058):574-578. doi 10.1038/nature03966
- Dyer S.C., Austine-Orimoloye O., Azov A.G., Barba M., Barnes I., Barrera-Enriquez V.P., Becker A., ... Finn R.D., Freeberg M.A., Harrison P.W., Martin F.J., Yates A.D. Ensembl 2025. *Nucleic Acids Res*. 2025;53(D1):D948-D957. doi 10.1093/nar/gkae1071
- Eilbeck K., Lewis S.E., Mungall C.J., Yandell M., Stein L., Durbin R., Ashburner M. The Sequence Ontology: a tool for the unification of genome annotations. *Genome Biol*. 2005;6(5):R44. doi 10.1186/gb-2005-6-5-r44
- El'darov Ch.M., Vays V.B., Vangeli I.M., Kolosova N.G., Bakeeva L.E. Morphometric examination of mitochondrial ultrastructure in aging cardiomyocytes. *Biochemistry (Moscow)*. 2015;80(5):604-609. doi 10.1134/S0006297915050132
- Figueira I., Fernandes A., Mladenovic Djordjevic A., Lopez-Contreras A., Henriques C.M., Selman C., Ferreira E., Gonos E.S., Trejo J.L., Misra J., Rasmussen L.J., Xapelli S., Ellam T., Bellantuono I. Interventions for age-related diseases: shifting the paradigm. *Mech Ageing Dev*. 2016;160:69-92. doi 10.1016/j.mad.2016.09.009
- Flood C., Gustafsson M., Pitas R.E., Arnaboldi L., Walzem R.L., Borén J. Molecular mechanism for changes in proteoglycan binding on compositional changes of the core and the surface of low-density lipoprotein-containing human apolipoprotein B100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(3):493-500. doi 10.1161/01.ATV.0000117174.19078.85
- Forman H.J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med*. 2009;30(1-2):1-12. doi 10.1016/j.mam.2008.08.006
- García-Arroyo R., Gavalda-Navarro A., Villarroya F., Marfany G., Mirra S. Overexpression of CERKL protects retinal pigment epithelium mitochondria from oxidative stress effects. *Antioxidants*. 2021;10(12):2018. doi 10.3390/antiox10122018
- García-Arroyo R., Marfany G., Mirra S. CERKL, a retinal dystrophy gene, regulates mitochondrial transport and dynamics in hippocampal neurons. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11593. doi 10.3390/ijms231911593
- Ghanbari-Niaki A., Khabazian B.M., Hossaini-Kakhak S.A., Rahbarizadeh F., Hedayati M. Treadmill exercise enhances ABCA1 expression in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;361(4):841-846. doi 10.1016/j.bbrc.2007.07.100
- Guo F., Ding Y., Caberoy N., Alvarado G., Wang F., Chen R., Li W. ABCF1 extrinsically regulates retinal pigment epithelial cell phagocytosis. *Mol Biol Cell*. 2015;26(12):2311-2320. doi 10.1091/mbc.E14-09-1343
- Helmbacher F. Tissue-specific activities of the Fat1 cadherin cooperate to control neuromuscular morphogenesis. *PLoS Biol*. 2018;16(5):e2004734. doi 10.1371/journal.pbio.2004734
- Holstege H., Hulsman M., Charbonnier C., Grenier-Boley B., Quenez O., Grozeva D., van Rooij J.G.J., ... van Duijn C.M., Williams J., Nicolas G., Bellenguez C., Lambert J.C. Exome sequencing identifies rare damaging variants in ATP8B4 and ABCA1 as risk factors for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2022;54(12):1786-1794. doi 10.1038/s41588-022-01208-7
- Hourigan B., Balay S.D., Yee G., Sharma S., Tan Q. Capicua regulates the development of adult-born neurons in the hippocampus. *Sci Rep*. 2021;11(1):11725. doi 10.1038/s41598-021-91168-5
- Islam F., Shilton B.H. Insights into the cellular function and mechanism of action of quinone reductase 2 (NQO2). *Biochem J*. 2025;482(6):309-324. doi 10.1042/BCJ20240103
- Janda E., Boutin J.A., De Lorenzo C., Arbitrio M. Polymorphisms and pharmacogenomics of NQO2: the past and the future. *Genes*. 2024;15(1):87. doi 10.3390/genes15010087
- Jiang Z., Zhang W., Zeng Z., Tang D., Li C., Cai W., Chen Y., Li Y., Jin Q., Zhang X., Yin L., Liu X., Xu Y., Dai Y. A comprehensive investigation discovered the novel methyltransferase METTL24 as one presumably prognostic gene for kidney renal clear cell carcinoma potentially modulating tumor immune microenvironment. *Front Immunol*. 2022;13:926461. doi 10.3389/fimmu.2022.926461

- Kolosova N.G., Aidagulova S.V., Nepomnyashchikh G.I., Shabalina I.G., Shalbuva N.I. Dynamics of structural and functional changes in hepatocyte mitochondria of senescence-accelerated OXYS rats. *Bull Exp Biol Med.* 2001;132(2):814-819. doi 10.1023/a:1013014919721
- Kolosova N.G., Shcheglova T.V., Sergeeva S.V., Loskutova L.V. Long-term antioxidant supplementation attenuates oxidative stress markers and cognitive deficits in senescent-accelerated OXYS rats. *Neurobiol Aging.* 2006;27(9):1289-1297. doi 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.022
- Kolosova N.G., Stefanova N.A., Korbolina E.E., Fursova A.Zh., Kozhevnikova O.S. Senescence-accelerated OXYS rats: a genetic model of premature aging and age-related diseases. *Adv Gerontol.* 2014;4(4):294-298. doi 10.1134/S2079057014040146
- Lee S.W., Won J.Y., Yang J., Lee J., Kim S.Y., Lee E.J., Kim H.S. AKAP6 inhibition impairs myoblast differentiation and muscle regeneration: positive loop between AKAP6 and myogenin. *Sci Rep.* 2015;5:16523. doi 10.1038/srep16523
- Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics.* 2009;25(14):1754-1760. doi 10.1093/bioinformatics/btp324
- Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R.; 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics.* 2009;25(16):2078-2079. doi 10.1093/bioinformatics/btp352
- Li Q., Ching A.K.-K., Chan B.C.-L., Chow S.K.-Y., Lim P.-L., Ho T.C.-Y., Ip W.-K., Wong C.-K., Lam C.W.-K., Lee K.K.-H., Chan J.Y.-H., Chui Y.-L. A death receptor-associated anti-apoptotic protein, BRE, inhibits mitochondrial apoptotic pathway. *J Biol Chem.* 2004;279(50):52106-52116. doi 10.1074/jbc.M408678200
- Lu F., Ma Q., Xie W., Liou C.L., Zhang D., Sweat M.E., Jardin B.D., Naya F.J., Guo Y., Cheng H., Pu W.T. CMYA5 establishes cardiac dyad architecture and positioning. *Nat Commun.* 2022;13(1):2185. doi 10.1038/s41467-022-29902-4
- Mackiewicz J., Tomczak J., Lisek M., Guo F., Boczek T. AKAP6 controls NFATc4 activity for BDNF-mediated neuroprotection. *Mol Brain.* 2024;17(1):85. doi 10.1186/s13041-024-01157-8
- Markovets A.M., Saprunova V.B., Zhdankina A.A., Fursova A.Zh., Baakeeva L.E., Kolosova N.G. Alterations of retinal pigment epithelium cause AMD-like retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats. *Aging.* 2010;3(1):44-54. doi 10.18632/aging.100243
- McKenna A., Hanna M., Banks E., Sivachenko A., Cibulskis K., Kernysky A., Garimella K., Altshuler D., Gabriel S., Daly M., DePristo M.A. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* 2010;20(9):1297-1303. doi 10.1101/gr.107524.110
- McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R.S., Thormann A., Flicek P., Cunningham F. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol.* 2016;17(1):122. doi 10.1186/s13059-016-0974-4
- Mirra S., García-Arroyo R., B. Domènech E., Gavalda-Navarro A., Herrera-Úbeda C., Oliva C., García-Fernández J., Artuch R., Villarroya F., Marfany G. CERKL, a retinal dystrophy gene, regulates mitochondrial function and dynamics in the mammalian retina. *Neurobiol Dis.* 2021;156:105405. doi 10.1016/j.nbd.2021.105405
- Muraleva N.A., Devyatkin V.A., Kolosova N.G. Phosphorylation of αB-crystallin in the myocardium: analysis of relations with aging and cardiomyopathy. *Exp Gerontol.* 2017;95:26-33. doi 10.1016/j.exger.2017.05.009
- Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M.; UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics.* 2012;28(8):1166-1167. doi 10.1093/bioinformatics/bts091
- Öörni K., Lorey M.B. Beyond cholesterol: linking the conformation of apolipoprotein B to atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2025;36(5):226-231. doi 10.1097/MOL.0000000000000997
- Oram J.F. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):720-727. doi 10.1161/01.ATV.0000054662.44688.9A
- Pedersen B.S., Layer R., Quinlan A.R. smooove: structural-variant calling and genotyping with existing tools. 2020. Available at: <https://github.com/brentp/smoove> (Accessed 12.25.25)
- Peng Z., Gong Y., Liang X. Role of FAT1 in health and disease. *Oncol Lett.* 2021;21(5):398. doi 10.3892/ol.2021.12659
- Perng M.-D., Zhang Q., Quinlan R.A. Insights into the beaded filament of the eye lens. *Exp Cell Res.* 2007;313(10):2180-2188. doi 10.1016/j.yexcr.2007.04.005
- Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A.R., Bender D., Maller J., Sklar P., de Bakker P.I.W., Daly M.J., Sham P.C. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):559-575. doi 10.1086/519795
- Quinlan A.R., Hall I.M. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features. *Bioinformatics.* 2010;26(6):841-842. doi 10.1093/bioinformatics/btq033
- RatGTEx Consortium. RatGTEx Portal, version 4. UC San Diego. 2021. Available at: <https://ratgtex.org>, RRID:SCR_022145 (Accessed 12.25.25)
- Rayan N.A., Kumar V., Aow J., Rastegar N., Lim M.G.L., O'Toole N., Aliwarga E., ... Anacker C., Hen R., Parent C., Meaney M.J., Prabhakar S. Integrative multi-omics landscape of fluoxetine action across 27 brain regions reveals global increase in energy metabolism and region-specific chromatin remodelling. *Mol Psychiatry.* 2022;27(11):4510-4525. doi 10.1038/s41380-022-01725-1
- Riascos-Bernal D.F., Ressa G., Korrapati A., Sibinga N.E.S. The FAT1 cadherin drives vascular smooth muscle cell migration. *Cells.* 2023;12(12):1621. doi 10.3390/cells12121621
- Robinson J.T., Thorvaldsdóttir H., Winckler W., Guttman M., Lander E.S., Getz G., Mesirov J.P. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol.* 2011;29(1):24-26. doi 10.1038/nbt.1754
- Rousseaux M.W., Tschumperlin T., Lu H.C., Lackey E.P., Bondar V.V., Wan Y.W., Tan Q., Adamski C.J., Friedrich J., Twede H., Clark G.D., Zoghbi H.Y. ATXN1-CIC complex is the primary driver of cerebellar pathology in spinocerebellar ataxia type 1 through a gain-of-function mechanism. *Neuron.* 2018;97(6):1235-1243.e5. doi 10.1016/j.neuron.2018.02.013
- Rudnitskaya E.A., Kozlova T.A., Burnyasheva A.O., Tarasova A.E., Pankova T.M., Starostina M.V., Stefanova N.A., Kolosova N.G. Features of postnatal hippocampal development in a rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2020;14:533. doi 10.3389/fnins.2020.00533
- Sarparanta J. Biology of myospryn: what's known? *J Muscle Res Cell Motil.* 2008;29(6-8):177-180. doi 10.1007/s10974-008-9165-6
- Sarparanta J., Blandin G., Charton K., Vihola A., Marchand S., Milic A., Hackman P., Ehler E., Richard I., Udd B. Interactions with M-band titin and calpain 3 link myospryn (CMYA5) to tibial and limb-girdle muscular dystrophies. *J Biol Chem.* 2010;285(39):30304-30315. doi 10.1074/jbc.M110.108720
- Sattarova E.A., Sinitsyna O.I., Vasyunina E.A., Duzhak A.B., Kolosova N.G., Zharkov D.O., Nevinsky G.A. Age-dependent guanine oxidation in DNA of different brain regions of Wistar rats and prematurely aging OXYS rats. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(6):3542-3552. doi 10.1016/j.bbagen.2013.01.027
- Schubert M., Lindgreen S., Orlando L. AdapterRemoval v2: rapid adapter trimming, identification, and read merging. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):88. doi 10.1186/s13104-016-1900-2
- Sen P., Maitra P., Natarajan S., Sriprya S., Mathavan S., Bhende M., Manchegowda P.T. CERKL mutation causing retinitis pigmentosa (RP) in Indian population – a genotype and phenotype correlation study. *Ophthalmic Genet.* 2020;41(6):570-578. doi 10.1080/13816810.2020.1814347
- Song S., Landsbury A., Dahm R., Liu Y., Zhang Q., Quinlan R.A. Functions of the intermediate filament cytoskeleton in the eye lens. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1837-1848. doi 10.1172/JCI38277
- Stefanova N.A., Kolosova N.G. The rat brain transcriptome: from infancy to aging and sporadic Alzheimer's disease-like pathology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1462. doi 10.3390/ijms24021462

- Stefanova N., Kozhevnikova O., Vitovtov A., Maksimova K., Logvinov S., Rudnitskaya E., Korbolina E., Muraleva N., Kolosova N. Senescence-accelerated OXYS rats: a model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease. *Cell Cycle*. 2014;13(6):898-909. doi 10.4161/cc.28255
- Stefanova N.A., Maksimova K.Y., Rudnitskaya E.A., Muraleva N.A., Kolosova N.G. Association of cerebrovascular dysfunction with the development of Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats. *BMC Genomics*. 2018;19(Suppl.3):75. doi 10.1186/s12864-018-4480-9
- Suvakov M., Panda A., Diesh C., Holmes I., Abyzov A. CNVpytor: a tool for copy number variation detection and analysis from read depth and allele imbalance in whole-genome sequencing. *GigaScience*. 2021;10(11):giab074. doi 10.1093/gigascience/giab074
- Telegina D.V., Korbolina E.E., Ershov N.I., Kolosova N.G., Kozhevnikova O.S. Identification of functional networks associated with cell death in the retina of OXYS rats during the development of retinopathy. *Cell Cycle*. 2015;14(22):3544-3556. doi 10.1080/15384101.2015.1080399
- Tikhonova M.A., Yu C.H., Kolosova N.G., Gerlinskaya L.A., Maslennikova S.O., Yudina A.V., Loskutov Y.V., Aftanas L.I. Comparison of behavioral and biochemical deficits in rats with hereditary defined or D-galactose-induced accelerated senescence: evaluating the protective effects of diosgenin. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;120:7-16. doi 10.1016/j.pbb.2014.01.012
- Tomczak J., Mackiewicz J., Lisek M., Kaluza A., Boczek T. Exploring AKAPs in visual signaling. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1412407. doi 10.3389/fnmol.2024.1412407
- Tuson M., Marfany G., González-Duarte R. Mutation of CERKL, a novel human ceramide kinase gene, causes autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP26). *Am J Hum Genet*. 2004;74(1):128-138. doi 10.1086/381055
- Tyumentsev M.A., Stefanova N.A., Muraleva N.A., Rumyantseva Y.V., Kiseleva E., Vavilin V.A., Kolosova N.G. Mitochondrial dysfunction as a predictor and driver of Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats. *J Alzheimer's Dis*. 2018;63(3):1075-1088. doi 10.3233/JAD-180065
- Vays V.B., Eldarov C.M., Vangely I.M., Kolosova N.G., Bakeeva L.E., Skulachev V.P. Antioxidant SkQ1 delays sarcopenia-associated damage of mitochondrial ultrastructure. *Aging*. 2014;6(2):140-148. doi 10.18632/aging.100636
- Vergarauregui S., Becker R., Steffen U., Sharkova M., Esser T., Petzold J., Billing F., Kapiloff M.S., Schett G., Thievessen I., Engel F.B. AKAP6 orchestrates the nuclear envelope microtubule-organizing center by linking Golgi and nucleus via AKAP9. *eLife*. 2020;9:e61669. doi 10.7554/elife.61669
- Wang H., Ouyang G., Zhu Y. D348N mutation of BFSP1 gene in congenital cataract: it does matter. *Cell Biochem Biophys*. 2023;81(4):757-763. doi 10.1007/s12013-023-01169-6
- Wickham H. ggplot2. Use R! Springer Cham, 2016. doi 10.1007/978-3-319-24277-4
- Wickham H., Averick M., Bryan J., Chang W., McGowan L., François R., Grolemund G., ... Takahashi K., Vaughan D., Wilke C., Woo K., Yutani H. Welcome to the Tidyverse. *J Open Source Software*. 2019;4(43):1686. doi 10.21105/joss.01686
- Wilcox S.M., Arora H., Munro L., Xin J., Fenninger F., Johnson L.A., Pfeifer C.G., Choi K.B., Hou J., Hoodless P.A., Jefferies W.A. The role of the innate immune response regulatory gene ABCF1 in mammalian embryogenesis and development. *PLoS One*. 2017;12(5):e0175918. doi 10.1371/journal.pone.0175918
- Wong D., Yip S. Making heads or tails – the emergence of *capicua* (*CIC*) as an important multifunctional tumour suppressor. *J Pathol*. 2020;250(5):532-540. doi 10.1002/path.5400
- Wu C., Orozco C., Boyer J., Leglise M., Goodale J., Batalov S., Hodge C.L., Haase J., Janes J., Huss J.W. 3rd, Su A.I. BioGPS: an extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources. *Genome Biol*. 2009;10(11):R130. doi 10.1186/gb-2009-10-11-r130
- Yip S., Butterfield Y.S., Morozova O., Chittaranjan S., Blough M.D., An J., Birol I., ... Jones S.J., Morin G.B., Chan J.A., Cairncross J.G., Marra M.A. Concurrent *CIC* mutations, *IDH* mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. *J Pathol*. 2012;226(1):7-16. doi 10.1002/path.2995
- Zhang Y., Liu T., Meyer C.A., Eeckhoutte J., Johnson D.S., Bernstein B.E., Nusbaum C., Myers R.M., Brown M., Li W., Liu X.S. Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS). *Genome Biol*. 2008;9(9):R137. doi 10.1186/gb-2008-9-9-r137
- Zhdankina A.A., Tikhonov D.I., Logvinov S.V., Plotnikov M.B., Khlebnikov A.I., Kolosova N.G. Suppression of age-related macular degeneration-like pathology by c-Jun N-terminal kinase inhibitor IQ-1S. *Biomedicines*. 2023;11(2):395. doi 10.3390/biomedicines11020395
- Zheng X., Kong W., Dai X., You C. YBX1 modulates 8-oxoguanine recognition and repair in DNA. *ACS Chem Biol*. 2025;20(2):433-442. doi 10.1021/acscchembio.4c00831

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 25.12.2025. После доработки 28.05.2026. Принята к публикации 29.05.2026.